POSSI
HERR
RUIZ

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-122448- -00000-0000
Fecha: 2014-06-06 14:15:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 534

-Top Ranked Chambers Latin America 2012
-Firma Colombiana del año 2011
-Firma Colombiana del año 2010

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD
FASE NACIONAL -PCT

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO: MOLÉCULAS DE UNIÓN PARA BCMA Y CD3

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL:

C07K 16/28 (2006.01), A61K 39/395 (2006.01), A61P 35/02 (2006.01), A61P 37/00 (2006.01)

71. SOLICITANTE:

1. AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH

2. BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO:

1. Staffelseestrasse 2, 81477 Munich, ALEMANIA

2. Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, ALEMANIA

74. APODERADO: HELENA CAMARGO WILLIAMSON

22. BOGOTÁ D.C., JUNIO 06 DE 2014

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO — ıesivo de radicación

No. 14-122448- -00000-0000
Fecha: 2014-06-06 14:15:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 534

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	**TIPO DE SOLICITUD**	[X] Patente de invención [X] Capítulo I	[ ] Patente de Modelo de Utilidad [ ] Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	**PCT/EP2012/072730**	**Fecha**	15/11/2012
Publicación Internacional No.	**WO 2013/072415 A1**	**Fecha**	23/05/2013

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)

MOLÉCULAS DE UNIÓN PARA BCMA Y CD3

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

C07K 16/28 (2006.01), ***A61K 39/395*** (2006.01), ***A61P 35/02*** (2006.01), ***A61P 37/00*** (2006.01)

SOLICITANTE (S) Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
1. **AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH**			
2. **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

1. DIRECCIÓN: **Staffelseestrasse 2**
CIUDAD: **81477 Munich**
DEPARTAMENTO/ESTADO:
No. TELÉFONO:
CORREO ELECTRÓNICO:
NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN: **ALEMANIA**

2. DIRECCIÓN: **Binger Strasse 173**
CIUDAD: **55216 Ingelheim am Rhein**
DEPARTAMENTO/ESTADO:
No. TELÉFONO:
CORREO ELECTRÓNICO:
NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN: **ALEMANIA**

7 INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1. KUFER	1. Peter	1. Alemania
2. RAUM	2. Tobias	2. Alemania
3. HOFFMANN	3. Patrick	3. Alemania
4. KISCHEL	4. Roman	4. Alemania
5. LUTTERBUESE	5. Ralf	5. Alemania
6. RAU	6. Doris	6. Alemania
7. ADAM	7. Paul	7. Reino Unido
8. BORGES	8. Eric	8. Alemania
9. HEBEIS	9. Barbara	9. Alemania
10. HIPP	10. Susanne	10. Alemania

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8	DATOS INVENTOR (ES)			
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. ALEMANIA		1. Munich	1. Staffelseestr. 2 – 81477
2. ALEMANIA		2. Munich	2. Staffelseestr. 2 – 81477
3. ALEMANIA		3. Munich	3. Staffelseestr. 2 – 81477
4. ALEMANIA		4. Munich	4. Staffelseestr. 2 – 81477
5. ALEMANIA		5. Munich	5. Staffelseestr. 2 – 81477
6. ALEMANIA		6. Munich	6. Staffelseestr. 2 – 81477
7. ALEMANIA		7. Ingelheim am Rhein	7. Binger Strasse 173 – 55216
8. ALEMANIA		8. Ingelheim am Rhein	8. Binger Strasse 173 - 55216
9. ALEMANIA		9. Ingelheim am Rhein	9. Binger Strasse 173 - 55216
10. ALEMANIA		10. Ingelheim am Rhein	10. Binger Strasse 173 – 55216

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 ☐ **REPRESENTANTE LEGAL** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CAMARGO WILLIAMSON	HELENA	C.C 35.455.268 de Bogota T.P 76985

DIRECCIÓN	CARRERA 7 Nº 71 – 52, TORRE A, PISO 5	No. TELÉFONO	3257300
CIUDAD	BOGOTÁ	CORREO ELECTRÓNICO	helena.camargo@phrlegal.com
PAÍS	COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	

10 **DECLARACIONES DE PRIORIDAD** ☒ SI ☐ NO

(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA		1. US 61/560,144	1. 15/11/2011
2. ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA		2. US 61/560,149	2. 15/11/2011
3. ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA		3. US 61/560,162	3. 15/11/2011
4. ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA		4. US 61/560,178	4. 15/11/2011
5. ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA		5. US 61/560,183	5. 15/11/2011
6. ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA		6. US 61/651,474	6. 24/05/2012
7. ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA		7. US 61/651,486	7. 24/05/2012

11 **DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS**

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☒ NO

12 **DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES**

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☒ NO

13 **REDUCCIÓN DE TASAS**

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐

Universidades públicas o privadas ☐

Entidades sin ánimo de lucro ☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

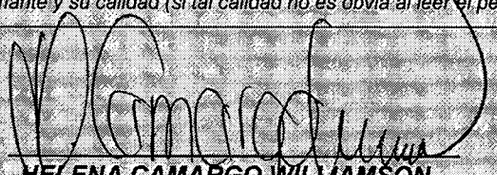
14 **AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA** ☒ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha

16 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)



HELENA CAMARGO WILLIAMSON

17 ANEXOS

Documentación Técnica

Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción N° de folios:
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones:
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☐ Poderes, si fuera el caso
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, *certificado o número de registro, si fuera el caso.*
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medinas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

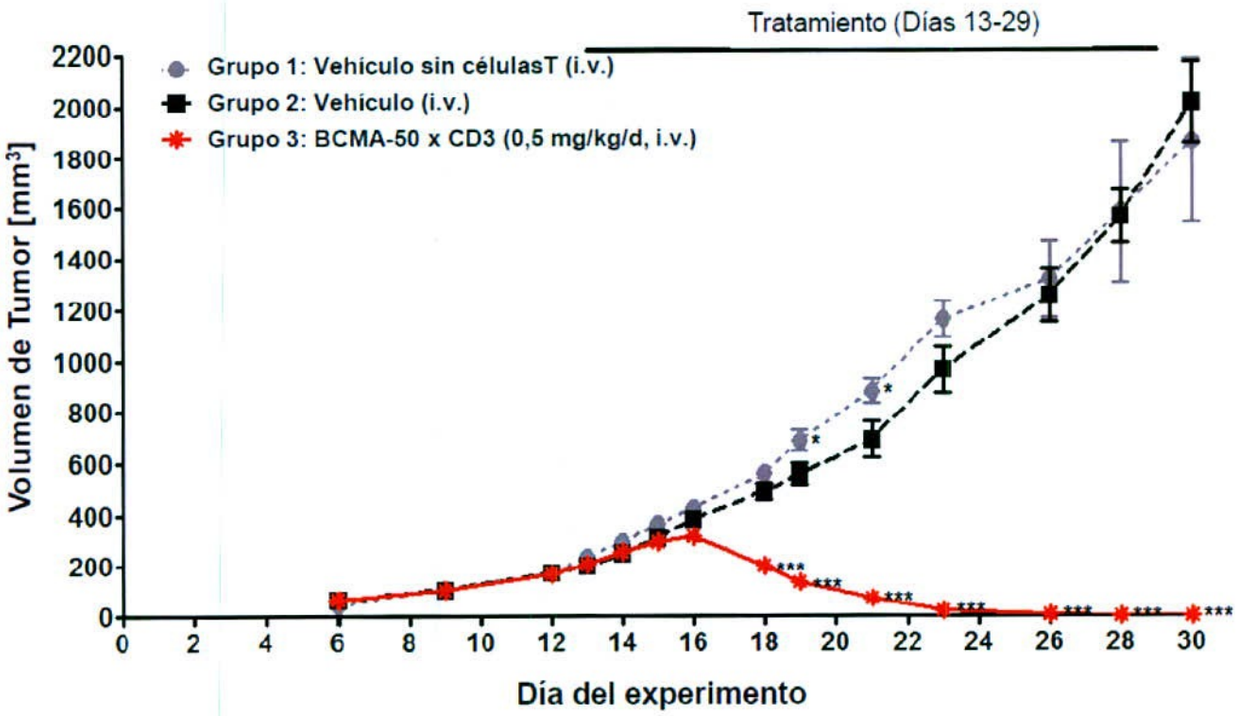
Universidades públicas o privadas

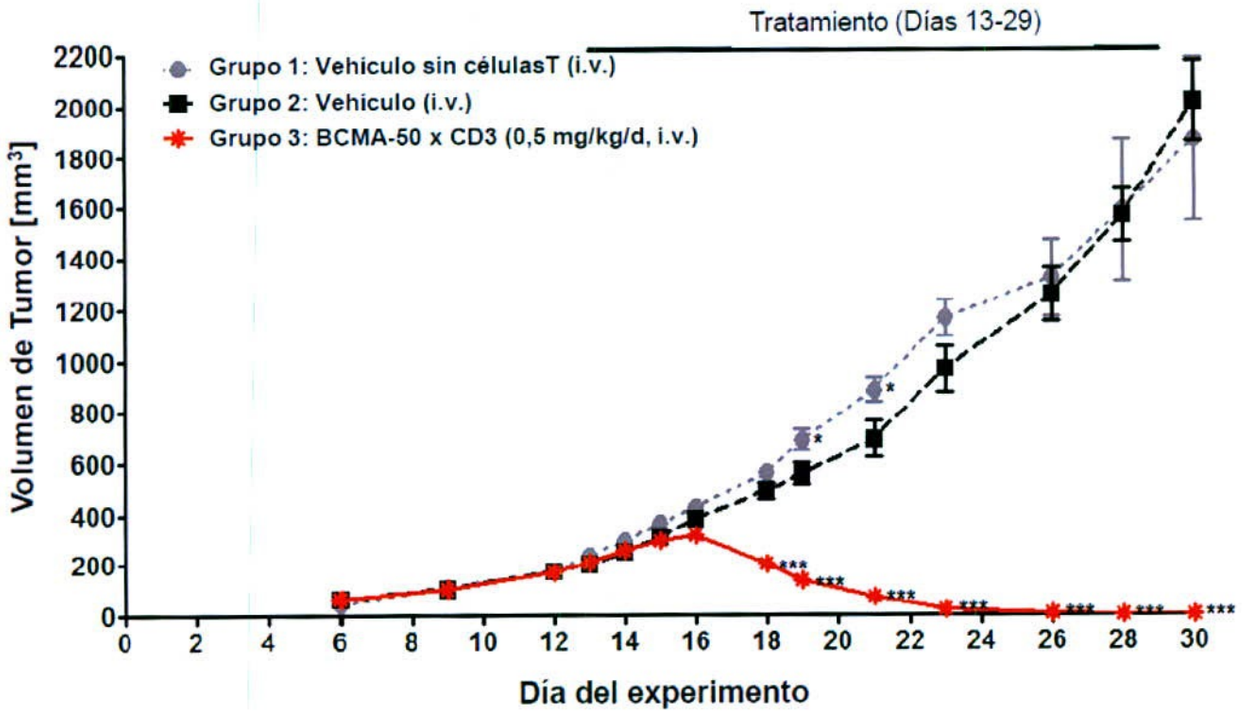
☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.


Tratamiento (Días 13-29)
Grupo 1: Vehículo sin célulasT (i.v.)
Grupo 2: Vehículo (i.v.)
Grupo 3: BCMA-50 x CD3 (0,5 mg/kg/d, i.v.)
Volumen de Tumor [mm³]
Día del experimento
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
2000
2200
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
*
***


Tratamiento (Días 13-29)
Grupo 1: Vehiculo sin célulasT (i.v.)
Grupo 2: Vehiculo (i.v.)
Grupo 3: BCMA-50 x CD3 (0,5 mg/kg/d, i.v.)
Volumen de Tumor [mm³]
Día del experimento
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
2000
2200
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
*
***

Moléculas de unión para BCMA y CD3

Estado del Arte

BCMA (antígeno de maduración de células B, TNFRSF17, CD269) es una proteína de transmembrana que pertenece a la súper familia del receptor de TNF. BCMA es informado originalmente como una proteína de membrana integral en el aparato de Golgi de los linfocitos B maduros humanos, es decir, como una proteína intracelular (Gras *et al.*, (1995) International Immunol 7(7):1093-1105) mostrando que BCMA parece tener un importante rol durante el desarrollo y homeostasis de células B. El hallazgo de Gras *et al.* podría estar asociado con el hecho de que la proteína BCMA que fue descripta en Gras *et al.* es, debido a una translocación cromosómica, una proteína de fusión entre BCMA e IL-2. Entretanto, sin embargo se ha establecido que BCMA es, un marcador de célula B que es esencial para el desarrollo y homeostasis de células B (Schliemann *et al.*, (2001) Science 293 (5537):2111-2114) debido a su interacción presumiblemente esencial con su ligando BAFF (factor de activación de células B), también designado como TALL-1 o TNFSF13B, y APRIL (ligando A inductor de la proliferación).

La expresión de BCMA está restringida al linaje de célula B y está presente principalmente en células de plasma y plasmoblastos y en algún grado en células B de memoria, pero está virtualmente ausente en células periféricas y células B naif. BCMA se expresa también en células de mieloma múltiple (MM). Junto con sus miembros de familia activador de transmembrana e interactor del ligando ciclofilina (TACI) y el factor de activación de células B del receptor de la familia TNF (BAFF-R), BCMA regula diferentes aspectos de la inmunidad humoral, del desarrollo y homeostasis de las células B. La expresión de BCMA aparece algo tarde en la diferenciación de la célula B y contribuye a la larga sobrevida de los plasmablastos y células plasmáticas en la médula ósea. La deleción dirigida del gen de BCMA en ratones no afecta la generación de células B maduras, la calidad y magnitud de respuestas inmunes humorales, la formación de centros germinales y la generación de células plasmáticas de vida corta. Sin embargo, tales ratones tienen números significativamente reducidos de células plasmáticas de larga vida en la médula ósea, indicando la importancia de BCMA para su supervivencia (O'Connor *et al.*, 2004).

En línea con estos hallazgos, BCMA también respalda el crecimiento y sobrevida de células de mieloma múltiple (MM). Novak et al encontraron que líneas celulares de MM y células MM recién aisladas expresan proteína BCMA y TACI sobre sus superficies celulares y tienen expresión variable de proteína BAFF-R sobre su superficie celular (Novak *et al.*, (2004) Blood 103(2):689-694).

El mieloma múltiple (MM) es la segunda malignidad hematológica más común y constituye el 2% de todas las muertes por cáncer. MM es una enfermedad heterogénea y causada en su mayoría por traslocaciones cromosómicas *inter alia* t(11;14),t(4;14),t(8;14),del(13),del(17) (Drach *et al.*,

(1998) Blood 92(3):802-809; Gertz *et al.*, (2005) Blood 106(8):2837-2840; Facon *et al.*, (2001) Blood 97(6):1566-1571). Los pacientes afectados por MM pueden experimentar una variedad de síntomas relacionados con la enfermedad, debidos a infiltración de médula ósea, destrucción de hueso, falla renal, inmunodeficiencia, y la carga psicosocial de un diagnóstico de cáncer. A partir de 2006, la tasa de sobrevida relativa de 5 años para MM fue aproximadamente 34% destacando que MM es una enfermedad difícil de tratar donde no hay actualmente opciones curativas.

Interesantes nuevos tratamientos tales como la quimioterapia y trasplante de células madre se están haciendo disponibles y han mejorado las tasas de supervivencia, pero a menudo traen efectos secundarios no deseados y, por tanto MM sigue siendo todavía incurable (Lee *et al.*, (2004) J Natl Compr Canc Netw 8 (4): 379-383). Hasta la fecha, las dos opciones más utilizadas de tratamiento para los pacientes con mieloma múltiple son combinaciones de esteroides, talidomida, lenalidomida, bortezomib o varios agentes citotóxicos, y para los pacientes más jóvenes conceptos de altas dosis de quimioterapia con trasplante autólogo de células madre. La mayoría de los trasplantes son del tipo autólogo, es decir, utilizando las propias células del paciente. Trasplantes de este tipo, aunque no curativos, se ha demostrado que prolongan la vida en pacientes seleccionados. Se pueden llevar a cabo como terapia inicial en los pacientes recién diagnosticados o en el momento de la recaída. A veces, en pacientes seleccionados, puede ser recomendado más de un trasplante para controlar adecuadamente la enfermedad.

Los agentes quimioterapéuticos usados para el tratamiento de la enfermedad son ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y melfalán, las terapias de combinación con agentes inmunomoduladores tales como talidomida (Thalomid®), lenalidomida (Revlimid®), bortezomib (Velcade®) y corticosteroides (por ejemplo, dexametasona) se han convertido en importantes opciones para el tratamiento del mieloma, tanto en pacientes recientemente diagnosticados como en pacientes con enfermedad avanzada en los que la quimioterapia o el trasplante han fracasado.

Las terapias utilizadas actualmente son generalmente no curativas. El trasplante de células madre puede no ser una opción para muchos pacientes debido a la edad avanzada, la presencia de otra enfermedad grave, u otras limitaciones físicas. La quimioterapia sólo controla parcialmente el mieloma múltiple, rara vez conduce a la remisión completa. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de nuevos tratamientos innovadores.

Bellucci *et al.* (Blood, 2005; 105 (10)) identificó anticuerpos específicos de BCMA en pacientes con mieloma múltiple después de que habían recibido infusiones de linfocitos de donantes (DLI). El suero de estos pacientes fue capaz de mediar lisis celular BCMA-específica mediante ADCC y CDC y se detectó únicamente en pacientes con respuestas antitumorales (4/9), pero no en los pacientes no respondedores (0/6). Los autores especulan que la inducción de anticuerpos específicos de BCMA contribuye a la eliminación de las células de mieloma y remisión a largo plazo de los pacientes.

Ryan *et al.* (Mol. Cancer Ther 2007; 6 (11)) informaron la generación de un anticuerpo antagonista específico de BCMA que previene la activación de NF-κB el que se asocia con una vía potente de señalización pro-supervivencia en células B normales y malignas. Además, el anticuerpo confirió potente citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células (ADCC) a múltiples líneas celulares de mieloma *in vitro* que fue significativamente potenciada por ingeniería Fc.

Otros enfoques en la lucha contra los tumores de transmisión sanguínea o trastornos autoinmunes se centran en la interacción entre BAFF y APRIL, es decir, ligandos de la súper familia del ligando TNF, y sus receptores TACI, BAFF-R y BCMA, que son activados por BAFF y/o APRIL. Por ejemplo, mediante la fusión del dominio Fc de la inmunoglobulina humana a TACI, Zymogenetics, Inc. ha generado Atacicept (TACI-Ig) para neutralizar ambos ligandos y prevenir la activación del receptor. Atacicept está actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (SLE, fase III), esclerosis múltiple (MS, fase II) y artritis reumatoide (RA, fase II), así como en ensayos clínicos fase I para el tratamiento de la malignida de células B, leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma no Hodgkin (LNH) y MM. En estudios preclínicos atacicept reduce el crecimiento y la supervivencia de las células de MM primario y líneas celulares de MM *in vitro* (Moreaux *et al.*, Blood, 2004, 103) e *in vivo* (Yaccoby *et al.*, Leukemia, 2008, 22, 406-13), lo que demuestra la relevancia de los ligandos de TACI para las células de MM. Puesto que la mayoría de células de MM y líneas celulares derivadas expresan BCMA y TACI, ambos receptores podrían contribuir al crecimiento y la supervivencia mediados por ligando. Estos datos sugieren que antagonizar tanto BCMA como TACI podría ser beneficioso en el tratamiento de trastornos de células plasmáticas. Además, han sido descritos anticuerpos específicos de BCMA que reaccionan de modo cruzado con TACI (WO 02/066516).

Human Genome Sciences y GlaxoSmithKline han desarrollado un anticuerpo dirigido a BAFF que se llama Belimumab. Belimumab bloquea la unión de BAFF soluble a sus receptores BAFF-R, BCMA y TACI en células B. Belimumab no se une directamente a las células B, sino mediante la unión a BAFF, belimumab inhibe la supervivencia de las células B, incluyendo las células B autorreactivas, y reduce la diferenciación de células B en células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas.

Sin embargo, a pesar del hecho de que BCMA; BAFF-R y TACI, es decir, receptores de células B que pertenecen a la súper familia de receptores de TNF, y sus ligandos BAFF y APRIL están sujetos a terapias en la lucha contra el cáncer y/o trastornos autoinmunes, todavía hay una necesidad de tener disponibles otras opciones para el tratamiento de tales afecciones médicas.

En consecuencia, se proporcionan en la presente medios y métodos para la solución de este problema en la forma de una molécula de unión, la cual es al menos biespecífica, con un dominio de unión a células citotóxicas, es decir, células T citotóxicas, y con un segundo dominio de unión a BCMA.

***

Hay que señalar que, como se usa en la presente, las formas singulares "un", "una", y "el/la", incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un reactivo" incluye uno o más de estos reactivos diferentes y la referencia a "el método" incluye la referencia a etapas equivalentes y métodos conocidos por los expertos normales en la técnica que podría ser modificado o sustituido por los métodos descritos en la presente.

A menos que se indique de otro modo, el término "al menos" que precede a una serie de elementos debe ser entendido en referencia a todos los elementos de la serie. Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar usando no más que una experimentación de rutina, muchos equivalentes a las realizaciones específicas de la invención que se describen en la presente. Tales equivalentes están destinados a estar comprendidos en la presente invención.

El término "y/o" donde se utilice en la presente, incluye el significado de "y", "o" y "todos o cualquier otra combinación de los elementos conectados por dicho término".

El término "alrededor" o "aproximadamente" como se utiliza en al presente significa dentro de ±20%, preferiblemente dentro de ±15%, más preferiblemente dentro de ±10%, y aún más preferiblemente dentro de ±5% de un valor o rango dado.

A lo largo de esta descripción y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otro modo, la palabra "comprende", y variaciones tales como "comprenda" y "que comprende", se entenderá que implican la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas. Cuando se usa en la presente el término "que comprende" puede ser sustituido con el término "que contiene" o "que incluye" o, a veces cuando se utiliza en la presente, con el término "que tiene".

Cuando se utiliza en la presente "que consiste en" excluye cualquier elemento, etapa, o ingrediente no especificado en el elemento reivindicado. Cuando se utiliza en la presente, "consiste esencialmente en" no excluye los materiales o etapas que no afectan materialmente a las características básicas y novedosas de la reivindicación.

En cada instancia en la presente cualquiera de los términos "que comprende", "que consiste esencialmente en" y "que consiste en" puede sustituirse con cualquiera de los otros dos términos.

***

Descripción General

Los clústeres de epítopes 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 están comprendidos por el dominio extracelular de BCMA. El "**dominio extracelular de BCMA**" o "**ECD de BCMA**" se refiere a una forma de BCMA que está esencialmente libre de dominios transmembrana y citoplasmáticos de BCMA. Será

entendido por el experto en la materia que el dominio transmembrana identificado para el polipéptido BCMA de la presente invención se identifica de conformidad a los criterios empleados rutinariamente en la técnica para identificar ese tipo de dominio hidrófobo. Los límites exactos de un dominio transmembrana pueden variar, pero muy probablemente por no más de aproximadamente 5 aminoácidos en cualquier extremo del dominio mencionado específicamente en la presente. Un ECD de BCMA preferido se muestra en la SEQ ID NO: 1007. Se muestra un ECD murino preferido en la SEQ ID NO: 1008.

El clúster de epítopes 1 corresponde a los aminoácidos 1 a 7 del dominio extracelular de BCMA humano (SEQ ID NO: 1007), el clúster de epítopes 2 corresponde a los aminoácidos 8 a 21 del dominio extracelular de BCMA humano (SEQ ID NO: 1007), el clúster de epítopes 3 corresponde a los aminoácidos 24 a 41 del dominio extracelular de BCMA humano (SEQ ID NO: 1007), el clúster de epítopes 4 corresponde a los aminoácidos 42 a 54 del dominio extracelular de BCMA humano (SEQ ID NO: 1007), el clúster de epítopes 5 corresponde al aminoácido 22 del dominio extracelular de BCMA humano (SEQ ID NO: 1007), el clúster de epítopes 6 corresponde al aminoácido 25 del dominio extracelular de BCMA humano (SEQ ID NO: 1007), el clúster de epítopes 7 corresponde al aminoácido 39 del dominio extracelular de BCMA humano (SEQ ID NO: 1007). Está contemplado que los clústeres de epítopes 5 a 7 representan sustituciones de aminoácidos individuales.

El complejo CD3 receptor de células T es un complejo de proteínas y se compone de cuatro cadenas distintas. En los mamíferos, el complejo contiene una cadena CD3γ, una cadena CD3δ, y dos cadenas CD3ε (épsilon). Estas cadenas se asocian con una molécula conocida como el receptor de células T (TCR) y la cadena ζ para generar una señal de activación en los linfocitos T.

La lisis redireccionada de las células diana a través del reclutamiento de células T por las moléculas biespecíficas implica la formación de sinapsis citolítica y la entrega de la perforina y granzimas. Las células T involucradas son capaces de lisis de células diana en serie, y no son afectadas por los mecanismos de escape inmune que interfieren con el procesamiento y presentación de antígenos peptídico, o la diferenciación clonal de células T, véase, por ejemplo, WO 2007/042261.

La expresión "**molécula de unión**" en el sentido de la presente indica cualquier molécula capaz de (específicamente) unirse a, o interactuar con o reconocer las moléculas diana BCMA y CD3. De acuerdo con la presente invención, las moléculas de unión son polipéptidos preferiblemente. Tales polipéptidos pueden incluir partes proteináceas y no proteináceas (por ejemplo, agentes ligantes químicos o de reticulación química tal como glutaraldehído).

Una molécula de unión, se puede decir que provee el andamiaje para dicho uno o más dominios de unión de modo que dichos dominios de unión puedan unirse/interactuar con las moléculas diana BCMA y CD3. Por ejemplo, tal andamiaje podría ser provisto por la proteína A, en particular,

el dominio Z de la misma (anticuerpos de afinidad, *affibodies*), ImmE7 (proteínas de inmunidad), BPTI/APPI (dominios Kunitz), proteína AF-6 que se une a Ras (dominios PDZ), charibdotoxina (toxina de escorpión), CTLA-4, Min-23 (knottins), lipocalinas (anticalinas), neokarzinostatina, un dominio de fibronectina, un dominio repetido concenso de anquirina o tiorredoxina (Skerra, Curr. Opin. Biotechnol. 18, 295-304 (2005); Hosse *et al.*, Protein Sci. 15, 14-27 (2006); Nicaise *et al.*, Protein Sci. 13, 1882-1891 (2004) ; Nygren y Uhlen, Curr. Opin. Struc. Biol. 7, 463-469 (1997)). Una molécula de unión preferida es un anticuerpo.

También está contemplado que la molécula de unión de la invención tenga, además de su función para unirse a las moléculas diana BCMA y CD3, una función adicional. En este formato, la molécula de unión es una molécula de unión tri-o multifuncional por hacer diana en las células plasmáticas a través de la unión a BCMA, mediando la actividad citotóxica de las células T a través de la unión a CD3 y proporcionando una función adicional, tal como un dominio constante Fc completamente funcional que media la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos a través del reclutamiento de células efectoras como las células NK, una etiqueta (fluorescente, etc), un agente terapéutico, tal como, por ejemplo, una toxina o radionúclido, y/o medios para aumentar la vida media en suero, etc.

El término "**biespecífico**" como se utiliza en la presente se refiere a una molécula de unión que comprende al menos un primer y un segundo dominio de unión, en donde el primer dominio de unión es capaz de unirse a un antígeno o diana, y el segundo dominio de unión es capaz unirse a otro antígeno o diana. La "molécula de unión" de la invención también comprende moléculas de unión multiespecíficas, tales como por ejemplo, moléculas de unión triespecíficas, estas últimas incluyen tres dominios de unión.

Está contemplado que la molécula de unión sea producida por (o que puede obtenerse por) los métodos de presentación de fago o relevamiento de biblioteca antes que mediante el injerto de secuencias de CDR a partir de un anticuerpo (monoclonal) pre-existente dentro de un andamiaje, por ejemplo, un andamiaje como se describe en la presente.

La expresión "**dominio de unión**" caracteriza en relación con la presente invención a un dominio que es capaz de específicamente unirse a/interactuar con, un dado epítope diana o un dado sitio diana en las moléculas diana BCMA y CD3.

Los dominios de unión pueden derivarse de un dominio de unión donante tal como por ejemplo un anticuerpo, proteína A, ImmE7 (proteínas de inmunidad), BPTI/APPI (dominios Kunitz), proteína AF-6 que se une a Ras (dominios PDZ), charybdotoxin (toxina de escorpión), CTLA-4, Min-23 (knottins), lipocalinas (anticalinas), neokarzinostatina, un dominio de fibronectina, un dominio repetido consenso de anquirina o tiorredoxina (Skerra, Curr. Opin. Biotechnol. 18, 295-304 (2005); Hosse *et al.*, Protein Sci. 15, 14-27 (2006); Nicaise *et al.*, Protein Sci. 13, 1882-1891 (2004) ;

Nygren y Uhlen, Curr. Opin. Struc. Biol. 7, 463-469 (1997)). Un dominio de unión preferido es derivado de un anticuerpo. Está contemplado que un dominio de unión de la presente invención comprenda al menos dicha parte de cualquiera de los dominios de unión anteriormente mencionados que se requieran para unirse a/interactuar con un epítope diana dado o un sitio diana dado de las moléculas diana BCMA y CD3.

Está contemplado que el dominio de unión de los donantes del dominio de unión anteriormente mencionados esté caracterizado porque aquella parte de estos donantes que es responsable de la unión del objetivo respectivo, es decir, cuando aquella parte es retirada del donante de dominio de unión, dicho donante pierde su capacidad de unión. "Pierde" significa una reducción de al menos el 50% de la capacidad de unión en comparación con el donante de unión. Métodos para mapear estos sitios de unión son bien conocidos en la técnica - por lo tanto, está dentro del conocimiento estándar de la persona experta localizar/mapear el sitio de unión de un donante de dominio de unión y, por lo tanto, "derivar" dicho dominio de unión desde los respectivos donantes de dominio de unión.

El término "**epítope**" se refiere a un sitio en el antígeno al cual un dominio de unión, tal como un anticuerpo o inmunoglobulina o derivado o fragmento de un anticuerpo o de una inmunoglobulina, se une específicamente. Un "epítope" es antigénico y de tal modo el término epítope es a veces también referido en la presente como "estructura antigénica" o "determinante antigénico". Así, el dominio de unión es un "sitio de interacción con el antígeno". Dicha unión/interacción es también entendida para definir un "reconocimiento específico". En un ejemplo, dicho dominio de unión que se une a/interactúa con (específicamente) un dado epítope diana o un dado sitio diana en las moléculas diana BCMA y CD3 es un anticuerpo o inmunoglobulina, y dicho dominio de unión es una región VH y/o VL de un anticuerpo o de una inmunoglobulina. Los "epítopes" pueden estar formados tanto por aminoácidos contiguos o no contiguos yuxtapuestos por plegamiento terciario de una proteína.

Un "**epítope lineal**" es un epítope donde una secuencia aminoácida primaria comprende el epítope reconocido. Un epítope lineal típicamente incluye al menos 3 o al menos 4, y más usualmente, al menos 5 o al menos 6 o al menos 7, por ejemplo aproximadamente 8 a aproximadamente 10 aminoácidos en una secuencia única.

Un "**epítope conformacional**" en contraste con un epítope lineal, es un epítope en donde la secuencia primaria de los aminoácidos que comprenden el epítope no es el único componente que define el epítope reconocido (por ejemplo, un epítope donde la secuencia primaria de aminoácidos no es necesariamente reconocida por el dominio de unión). Normalmente, un epítope conformacional comprende un número aumentado de aminoácidos con relación a un epítope lineal. Con respecto al reconocimiento de epítopes conformacionales, el dominio de unión reconoce una estructura tridimensional del antígeno, preferiblemente un péptido o una proteína o

fragmento de la misma (en el contexto de la presente invención, el antígeno para uno de los dominios de unión está comprendido dentro de la proteína BCMA). Por ejemplo, cuando una molécula de proteína se pliega para formar una estructura tridimensional, ciertos aminoácidos y/o el esqueleto polipeptídico que forman el epítope conformacional se yuxtaponen permitiendo al anticuerpo reconocer al epítope. Los métodos de determinación de la conformación de los epítopes incluyen, pero no se limitan a, cristalografía de rayos X, espectroscopía de resonancia magnética nuclear de dos dimensiones (2D-RMN) y marcado con sondas de spin y espectroscopia de resonancia paramagnética de electrones (EPR). Además, los ejemplos proporcionados describen un método adicional para comprobar si un determinado dominio de unión se une a uno o más clúster(es) de epítopes de una proteína dada, en particular, BCMA.

Como se utiliza en la presente, la expresión "**clúster de epítopes**" indica la totalidad de los epítopes que yacen en un tramo contiguo definido de un antígeno. Un clúster de epítopes puede comprender uno, dos o más epítopes. Los clústeres de epítopes que fueron definidos –en el contexto de la presente invención- en el dominio extracelular de BCMA se describen anteriormente y se representan en la Figura 1.

Las expresiones "**(capaz) de unirse a**", "**reconocer específicamente**", "**dirigido a**" y "**reaccionar con**" significan de acuerdo a esta invención que un dominio de unión es capaz de interactuar específicamente con uno o más, preferiblemente al menos dos, más preferiblemente al menos tres y más preferiblemente al menos cuatro aminoácidos de un epítope.

Como se utiliza en la presente, las expresiones "**interactuar específicamente**", "**unir específicamente**" o "**se une(n) específicamente**" significan que un dominio de unión exhibe apreciable afinidad por una proteína o antígeno particular y, generalmente, no exhibe reactividad significativa con proteínas o antígenos distintos de BCMA o CD3. "Afinidad apreciable" incluye unión con una afinidad de aproximadamente 10^{-6}M (KD) o más fuerte. Preferiblemente, la unión es considerada específica cuando la afinidad de unión es aproximadamente 10^{-12} a 10^{-8} M, 10^{-12} a 10^{-9} M, 10^{-12} a 10^{-10} M, 10^{-11} a 10^{-8} M, preferiblemente de aproximadamente 10^{-11} a 10^{-9} M. Ya sea que un dominio de unión reaccione específicamente con, o se una a una diana, puede ser evaluado fácilmente mediante, *inter alia*, comparar la reacción de dicho dominio de unión con una proteína o antígeno diana con la reacción de dicho dominio de unión con proteínas o antígenos distintos de BCMA o CD3. Preferiblemente, un dominio de unión de la invención no se une esencialmente o no es capaz de unirse a proteínas o antígenos distintos de BCMA o CD3 (es decir, el primer dominio de unión no es capaz de unirse a proteínas distintas de BCMA y el segundo dominio de unión no es capaz de unirse a proteínas distintas de CD3).

Se cree que la unión específica se efectúa mediante motivos específicos en la secuencia de aminoácidos del dominio de unión y el antígeno. Por lo tanto, la unión se consigue como resultado de su estructura primaria, secundaria y/o terciaria así como el resultado de las modificaciones

secundarias de dichas estructuras. La interacción específica del sitio de interacción con antígeno con su antígeno específico puede resultar en una simple unión de dicho sitio al antígeno. Más aún, la interacción específica del sitio de interacción con antígeno con su antígeno específico puede alternativamente o adicionalmente dar como resultado la iniciación de una señal, por ejemplo, debido a la inducción de un cambio de la conformación del antígeno, una oligomerización del antígeno, etc.

La expresión "**no se une esencialmente**", o "**no es capaz de unirse**" significa que un dominio de unión de la presente invención no se une a otra proteína o antígeno distinto de BCMA o CD3, es decir, no muestra reactividad de más de 30%, preferiblemente no más de 20%, más preferiblemente no más de 10%, particularmente preferiblemente no más de 9%, 8%, 7%, 6% o 5% con proteínas o antígenos distintos de BCMA o CD3, en donde se establece la unión a BCMA o CD3, respectivamente en 100%.

Las **proteínas** (incluyendo fragmentos de las mismas, preferiblemente fragmentos biológicamente activos, y péptidos, que tienen usualmente menos de 30 aminoácidos) comprenden uno o más aminoácidos acoplados entre sí mediante un enlace peptídico covalente (dando por resultado una cadena de aminoácidos). El término "polipéptido" como se utiliza en la presente describe un grupo de moléculas, que consisten en más de 30 aminoácidos. Los polipéptidos pueden además formar multímeros tales como dímeros, trímeros y oligómeros superiores, es decir que consisten en uno o más de una molécula polipéptidica. Las moléculas de polipéptidos que forman tales dímeros, trímeros, etc. pueden ser idénticas o no idénticas. Las correspondientes estructuras de orden superior de multímeros de este tipo son, por consiguiente, denominadas homo- o heterodímeros, homo- o heterotrímeros, etc. Un ejemplo para un heteromultímero es una molécula de anticuerpo, la cual, en su forma natural, se compone de dos cadenas polipeptídicas livianas idénticas y dos cadenas polipeptídicas pesadas idénticas. Los términos "polipéptido" y "proteína" se refieren también a polipéptidos/ proteínas naturalmente modificados en donde la modificación se efectúa por ejemplo por modificaciones post-traduccionales tales como glicosilación, acetilación, fosforilación y similares. Cuando en la presente se hace referencia a un "polipéptido", también pueden estar modificados químicamente, tales como pegilados. Tales modificaciones son bien conocidas en la técnica.

El término "**aminoácido**" o "residuo aminoácido" se refiere típicamente a un aminoácido que tiene su definición reconocida en la técnica, tales como un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en: alanina (Ala o A); arginina (Arg o R); asparagina (Asn o N), ácido aspártico (Asp o D); cisteína (Cys o C); glutamina (Gln o Q), ácido glutámico (Glu o E), glicina (Gly o G); histidina (His o H); isoleucina (Ile o I): leucina (Leu o L); lisina (Lys o K); metionina (Met o M); fenilalanina (Phe o F); prolina (Pro o P), serina (Ser o S); treonina (Thr o T); triptofano (Trp o W); tirosina (Tyr o Y) y valina (Val o V), aunque pueden ser utilizados aminoácidos modificados, sintéticos, o raros según se desee. Generalmente, los aminoácidos pueden agruparse según tengan una cadena lateral no

polar (por ejemplo, Ala, Cys, He, Leu, Met, Phe, Pro, Val); una cadena lateral cargada negativamente (por ejemplo, Asp, Glu); una cadena lateral cargada positivamente (por ejemplo, Arg, His, Lys) o una cadena lateral polar sin carga (por ejemplo, Asn, Gln, Cys, Gly, His, Met, Phe, Ser, Thr, Trp, y Tyr).

La definición del término "**anticuerpo**" incluye realizaciones tales como anticuerpos monoclonales, quiméricos, de cadena simple, humanizados y humanos. Además de anticuerpos de longitud completa, la definición incluye también los derivados de anticuerpos y fragmentos de anticuerpos, tales como, entre otros, fragmentos Fab. Los fragmentos o derivados de anticuerpos comprenden, además, fragmentos $F(ab')_2$, Fv, scFv o anticuerpos de dominio único, tales como anticuerpos de dominio o nanocuerpos, anticuerpos de dominio variable único o de inmunoglobulina de un solo dominio variable que comprende sólo un dominio variable, que puede ser VHH, VH o VL, que se unen específicamente a un antígeno o epítope de forma independiente de otras regiones o dominios V; ver, por ejemplo, Harlow y Lane (1988) y (1999), loc. cit.; Kontermann y Dübel, Antibody Engineering, Springer, 2ª ed. 2010 y Little, Recombinant Antibodies for Immunotherapy, Cambridge University Press 2009. Dicho término también incluye diacuerpos o anticuerpos de re-direccionamiento de afinidad dual (Dual-Affinity Re-Targeting, DART). Adicionalmente están contemplados diacuerpos de cadena simple (biespecífica), diacuerpos en tándem (Tandab's), "minicuerpos" ejemplificados mediante una estructura que es como sigue: anticuerpos $(VH\text{-}VL\text{-}CH3)_2$, $(scFv\text{-}CH3)_2$ o $(scFv\text{-}CH3\text{-}scFv)_2$, "Fc DART" y anticuerpos "IgG DART", multicuerpos tales como triacuerpos.

Inmunoglobulina de dominio único variable comprende no solo un polipéptido anticuerpo aislado de dominio variable único, sino también polipéptidos más grandes que comprenden uno o más monómeros de una secuencia polipeptídica anticuerpo de dominio único variable.

Son conocidos en el arte diversos procedimientos y pueden ser utilizados para la producción de tales anticuerpos y/o fragmentos. Así, los derivados (de anticuerpos) pueden ser preparados mediante péptido-imitaciones (*peptidomimetics*). Además, las técnicas descriptas para la producción de anticuerpos de cadena única (ver, entre otros, Patente US 4.946.778, Kontermann y Dübel (2010), *loc. cit.* y Little (2009), loc. cit.) pueden ser adaptadas para producir anticuerpos específicos de cadena única para polipéptido(s) de elección. También pueden ser utilizados animales transgénicos para expresar anticuerpos humanizados específicos para polipéptidos y proteínas de fusión de esta invención. Para la preparación de anticuerpos monoclonales, puede ser utilizada cualquier técnica, proveyendo anticuerpos producidos mediante cultivos continuos de líneas celulares. Ejemplos para tales técnicas incluyen la técnica de hibridoma (Köhler y Milstein Nature 256 (1975), 495-497), la técnica de trioma, la técnica de hibridoma de célula B (Kozbor, Immunology Today 4 (1983), 72) y la técnica de hibridoma EBV para producir anticuerpos monoclonales humanos (Cole *et al.*, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc. (1985), 77-96). Puede utilizarse la resonancia de plasmones de superficie como se emplea en el sistema BIAcore para aumentar la eficiencia de anticuerpos en fago que se unen a un epítope de un polipéptido diana, tal como CD3 épsilon (Schier, Human Antibodies Hybridomas 7 (1996), 97-

105; Malmborg, J. Immunol. Methods 183 (1995), 7-13). También está contemplado en el contexto de esta invención que el término "anticuerpo" comprenda constructos de anticuerpos, los cuales pueden ser expresados en un hospedador como se describe en la presente más adelante, por ejemplo, constructos de anticuerpo que pueden ser transfectados y/o transducidos mediante, entre otros, virus, o vectores plasmídicos.

Además, el término "anticuerpo" tal como se emplea en la presente se refiere también a los derivados o variantes de los anticuerpos descriptos en la presente que muestran la misma especificidad que los anticuerpos descriptos. Ejemplos de "variantes de anticuerpos" incluyen variantes humanizados de anticuerpos no humanos, anticuerpos "madurados por afinidad" (véase, por ejemplo. Hawkins *et al.* J. Mol. Biol. 254, 889-896 (1992) y Lowman *et al.*, Biochemistry 30, 10832- 10837 (1991)) y anticuerpos mutantes con función(es) de efector alterada(s) (véase por ejemplo, patente US 5. 648.260, Kontermann y Dübel (2010), *loc. cit.* y Little(2009), loc. cit.).

Un método de ejemplo para preparar anticuerpos incluye relevar bibliotecas de expresión de proteínas, por ejemplo bibliotecas de presentación en fagos o ribosomas. La presentación en fagos se describe, por ejemplo en Ladner *et al.*, patente US 5.223.409; Smith (1985) Science 228:1315-1317; Clackson *et al.* (1991) Nature, 352: 624-628.

En adición al uso de bibliotecas de presentación, el antígeno especificado puede ser utilizado para inmunizar un animal no humano, por ejemplo, un roedor, por ejemplo un ratón, hámster, o rata. En una realización, el animal no humano incluye al menos una parte de un gen de inmunoglobulina humana. Por ejemplo, es posible modificar mediante ingeniería genética líneas de ratones deficientes en producción de anticuerpos de ratón con grandes fragmentos de loci de Ig humana. Utilizando la tecnología de hibridoma, pueden ser producidos y seleccionados anticuerpos monoclonales específicos de antígeno derivados de los genes con la deseada especificidad. Véase por ejemplo, XENOMOUSE™, Green *et al.* (1994) Nature Genetics 7:13-21, US 2003-0070185, WO 96/34096, y WO 96/33735.

Un anticuerpo o fragmento del mismo también puede ser modificado por deleción específica de epítopes de células T humanos o "**desinmunización**" mediante los métodos descriptos en WO 98/52976 y WO 00/34317. Brevemente, los dominios variables de cadena pesada y liviana de un anticuerpo pueden ser analizados para péptidos que se unen al MHC de clase II; estos péptidos representan potenciales epítopes de células T (tal como se define en WO 98/52976 y WO 00/34317). Para la detección de potenciales epítopes de células T, un enfoque de modelado informático denominado "peptide threading" se puede aplicar, y además una base de datos de péptidos de unión al MHC de clase II pueden ser investigados en cuanto a motivos presentes en las secuencias de VH y VL, tal como se describe en WO 98/52976 y WO 00/34317. Estos motivos se unen a cualquiera de los 18 principales alotipos DR del MHC de clase II, y constituyen por lo tanto potenciales epítopes de células T. Los epítopes potenciales de células T detectadas pueden ser eliminados mediante la sustitución de pequeños números de residuos aminoácidos en los

dominios variables, o preferiblemente, por sustituciones individuales de aminoácido. Típicamente, se hacen sustituciones conservativas. A menudo puede ser utilizado, pero no exclusivamente, un aminoácido común a una posición en secuencias de anticuerpos de línea germinal humana. Secuencias de la línea germinal humana, por ejemplo, se describen en Tomlinson, *et al.* (1992) J. Mol. Biol.. 227:776-798; Cook, G.P. *et al.* (1995) Immunol. Hoy vol. 16 (5): 237-242, y Tomlinson *et al.* (1995) EMBO J. 14: 14:4628-4638. La guía V BASE ofrece un directorio completo de las secuencias de la región variable de inmunoglobulina humana (compilado por Tomlinson, LA. *et al.* MRC Centro de Ingeniería de Proteínas, Cambridge, UK). Estas secuencias se pueden utilizar como una fuente de secuencia humana, por ejemplo, para regiones marco y CDRs. También se pueden utilizar las regiones marco humano consenso, por ejemplo, como se describe en la patente US Nº 6.300.064.

El apareamiento de VH y VL juntas forma un único sitio de unión al antígeno. El dominio CH más proximal a VH se designa como CH1. Cada cadena L está ligada a una cadena H mediante un enlace disulfuro covalente, mientras que las dos cadenas H están ligadas entre sí por uno o más enlaces disulfuro dependiendo del isotipo de la cadena H. Los dominios VH y VL consisten en cuatro regiones de secuencias relativamente conservadas denominadas regiones marco (FR1, FR2, FR3, y FR4), que forman un andamiaje para tres regiones de secuencias hipervariables (regiones determinantes de complementariedad, CDRs). Las CDRs contienen la mayor parte de los residuos responsables de las interacciones específicas del anticuerpo con el antígeno. Los CDRs sor referenciados como CDR1, CDR2, y CDR3. En consecuencia, los constituyentes CDR en la cadena pesada se conocen como H1, H2, y H3, mientras que los constituyentes CDR en la cadena ligera se conocen como L1, L2, y L3.

El término "**variable**" se refiere a las porciones de los dominios de inmunoglobulina que exhiben variabilidad en su secuencia y que están involucrados en la determinación de la especificidad y afinidad de unión de un anticuerpo particular (es decir, el/los "dominio(s) variable(s)"). La variabilidad no se distribuye uniformemente a lo largo de los dominios variables de anticuerpos, sino que se concentra en los subdominios de cada una de las regiones variables de cadena pesada y liviana.

Estos subdominios se denominan regiones "hipervariables" o "regiones determinantes de complementariedad" (CDRs). Las porciones más conservadas (es decir, no hipervariables) de los dominios variables se denominan regiones "marco" (del inglés framework, FRM). Los dominios variables de cadenas liviana y pesada de origen natural comprenden cada uno cuatro regiones FRM, adoptando en gran medida una configuración de lámina β, conectados por tres regiones hipervariables, que forman bucles que conectan, y en algunos casos forman parte de, la estructura de lámina β. Las regiones hipervariables en cada cadena se mantienen juntas en estrecha proximidad mediante la FRM y, con las regiones hipervariables de la otra cadena, contribuyen a la formación del sitio de unión al antígeno (véase Kabat *et al.*, *loc. cit.*). Los dominios constantes no están directamente implicados en la unión al antígeno, pero presentan diversas funciones

efectoras, tales como, por ejemplo, citotoxicidad mediada por células y activación del complemento, dependiente de anticuerpo.

La expresión "**región hipervariable**" (también conocido como "regiones determinantes de complementariedad" o CDR) cuando se usa en la presente, se refiere a los residuos aminoácidos de un anticuerpo que están (usualmente tres o cuatro regiones cortas de extrema variabilidad de secuencia) dentro del dominio de la región V de una inmunoglobulina el cual forma el sitio de unión al antígeno y son los determinantes principales de la especificidad de antígeno. Existen al menos dos métodos para la identificación de los residuos CDR: (1) Un enfoque basado en la variabilidad de secuencias de especies cruzadas (es decir, Kabat *et al. loc cit.*), y (2) Un enfoque basado en estudios cristalográficos de complejos antígeno-anticuerpo (Chothia, C. *et al.* J. Mol Biol. 196 901-917 (1987)). Sin embargo, en la medida en que dos técnicas de identificación de residuos definan regiones de solapamiento, aunque no regiones idénticas, se pueden combinar para definir una CDR híbrida. Sin embargo, en general, los residuos CDR son preferiblemente identificados de acuerdo con el sistema (de numeración) llamado Kabat.

Las expresiones "**dominio de unión a antígeno**", "**fragmento de unión a antígeno**" y "**región de unión del anticuerpo**" cuando se utilizan en la presente, se refieren a una parte de una molécula de anticuerpo que comprende aminoácidos responsables de la unión específica entre el anticuerpo y el antígeno. La parte del antígeno que es específicamente reconocida y unida por el anticuerpo es referido como el "epítope", como se describe anteriormente en la presente. Como se mencionó anteriormente, un dominio de unión a antígeno puede comprender típicamente una región variable de cadena liviana de anticuerpo (VL) y una región variable de cadena pesada de anticuerpo (VH), sin embargo, no tiene que comprender ambas. Los fragmentos Fd, por ejemplo, tienen dos regiones VH y a menudo conservan alguna función de unión a antígeno del dominio de unión al antígeno intacto. Ejemplos de fragmentos de unión a antígeno incluyen (1) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que tiene los dominios VL, VH, CL y CH1; (2) un fragmento F(ab')2, un fragmento bivalente que tiene dos fragmentos Fab ligados mediante un puente bisulfuro en la región bisagra; (3) un fragmento Fd que tiene dos dominios VH y CH1; (4) un fragmento Fv que tiene los dominios VL y VH de una rama única de un anticuerpo, (5) un fragmento dAb (Ward *et al.*, (1989) Nature 341 :544-546), el cual tiene un dominio VH; (6) una región determinante de complementariedad aislada (CDR), y (7) una cadena Fv simple (scFv), siendo esta última preferida (por ejemplo, derivada de una biblioteca de scFv). Aunque los dos dominios del fragmento Fv, VL y VH están codificados por dos genes separados, ellos pueden ser unidos, utilizando métodos recombinantes, mediante un acoplador sintético que permite que ellos estén en una única cadena proteinácea en la cual las regiones VL y VH se apareen para formar moléculas monovalentes (conocida como cadena Fv simple (scFv); véase por ejemplo, Huston *et al.* (1988) Proc. Natl. Acad. Sci USA 85:5879-5883). Estos fragmentos de anticuerpos son obtenidos utilizando técnicas convencionales conocidas para aquellos expertos en el arte, y los fragmentos son evaluados para funcionar del mismo modo como los anticuerpos intactos.

La expresión "**anticuerpo monoclonal**" tal como se utiliza en la presente se refiere a un anticuerpo obtenido de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, es decir, los anticuerpos individuales que comprenden la población son idénticos excepto por posibles mutaciones que ocurren naturalmente y/o modificaciones posteriores a la traducción (por ejemplo, isomerizaciones, amidaciones) que pueden estar presentes en cantidades menores. Los anticuerpos monoclonales son altamente específicos, estando dirigidos contra un único sitio antigénico. Además, en contraste con preparaciones de anticuerpos convencionales (policlonales) que típicamente incluyen diferentes anticuerpos dirigidos contra diferentes determinantes (epítopes), cada anticuerpo monoclonal está dirigido contra un único determinante en el antígeno. Además de su especificidad, los anticuerpos monoclonales son ventajosos dado que se sintetizan mediante el cultivo de hibridoma, no contaminado por otras inmunoglobulinas. El modificador "monoclonal" indica el carácter del anticuerpo como el obtenido de una población sustancialmente homogénea de anticuerpos, y no debe interpretarse como que requiere la producción del anticuerpo mediante cualquier procedimiento particular. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales a ser utilizados de acuerdo con la presente invención se pueden preparar por el procedimiento de hibridoma descrito primero por Kohler *et al.* Nature, 256:. 495 (1975), o se pueden preparar por métodos de ADN recombinante (ver, por ejemplo, la patente US N° 4.816.567). Los "anticuerpos monoclonales" también pueden aislarse a partir de bibliotecas de anticuerpos en fagos usando las técnicas descriptas en Clackson et al, Nature, 352: 624-628 (1991) y Marks *et al.* J. Mol. Biol., 222: 581-597 (1991), por ejemplo.

Los anticuerpos monoclonales de la presente invención incluyen específicamente anticuerpos "quiméricos" (inmunoglobulinas) en los que una porción de la cadena pesada y/o liviana es idéntica u homóloga a las secuencias correspondientes en los anticuerpos derivados de una especie particular o perteneciente a una clase o subclase particular de anticuerpo, mientras que el resto de la(s) cadena(s) es(son) idéntica(s) u homóloga(s) a las secuencias correspondientes en anticuerpos derivados de otras especies o pertenecientes a otra clase o subclase de anticuerpos, así como fragmentos de dichos anticuerpos, siempre y cuando muestren la actividad biológica deseada (Patente US N ° 4.816, 567; Morrison *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 81: 6851 - 6855 (1984)). Los anticuerpos quiméricos de interés en la presente incluyen anticuerpos "primatizados" que comprenden secuencias de unión al antígeno de dominio variable derivadas de un primate no humano (por ejemplo, Mono del Viejo Mundo, Simio, etc) y secuencias de región constante humanas.

Un anticuerpo monoclonal puede ser obtenido a partir de un animal no humano, y luego modificado, por ejemplo, humanizado, desinmunizado, quimérico, puede ser producido utilizando técnicas de ADN recombinante conocidas en el arte. Se han descripto una variedad de enfoques para producir anticuerpos quiméricos. Ver por ejemplo, Morrison *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 81:6851, 1985; Takeda *et al.*, Nature 314:452, 1985, Cabilly *et al.*, U.S. Patent

No. 4,816,567; Boss *et al.*, U.S. Patent No. 4,816,397; Tanaguchi *et al.*, EP 0171496; EP 0173494, GB 2177096.

Las formas "**humanizadas**" de anticuerpos no-humanos (por ejemplo, murino) son inmunoglobulinas quiméricas, cadenas de inmunoglobulinas o fragmentos de las mismas (tal como Fv, Fab, Fab', F(ab')2 u otras subsecuencias de anticuerpo de unión a antígenos) de la mayoría de las secuencias humanas, que contienen secuencia mínima derivada de inmunoglobulina no humana. En su mayor parte, los anticuerpos humanizados son inmunoglobulinas humanas (anticuerpo receptor) en las que los residuos de una región hipervariable (también CDR) del receptor están reemplazados por residuos de una región hipervariable de una especie no humana (anticuerpo donante) tal como ratón, rata o conejo que tiene la especificidad, afinidad y capacidad. En algunos casos, los residuos de la región de estructura (FR) de Fv de la inmunoglobulina humana son reemplazados por los correspondientes residuos no humanos. Además, "anticuerpos humanizados" como se usa aquí también pueden comprender residuos que no se encuentran ni en el anticuerpo receptor ni en el anticuerpo donante. Estas modificaciones se realizan para refinar y optimizar el desempeño del anticuerpo. El anticuerpo humanizado óptimamente también comprenderá al menos una porción de una región constante de inmunoglobulina (Fc), típicamente aquella de una inmunoglobulina humana. Para más detalles ver Jones *et al.*, Nature, 321: 522-525 (1986); Reichmann *et al.*, Nature, 332: 323-329 (1988); y Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2: 593-596 (1992).

Los anticuerpos humanizados también se pueden producir, por ejemplo, utilizando ratones transgénicos que expresan los genes humanos de cadena pesada y liviana, pero son incapaces de expresar los genes de cadena pesada y liviana de inmunoglobulina endógena de ratón. Winter describe un ejemplo de método de injerto de CDR que puede usarse para preparar los anticuerpos humanizados descriptos en la presente (patente U.S. Nº 5.225.539). Todas las CDRs de un anticuerpo humano particular pueden sustituirse con al menos una porción de una CDR no humana o sólo algunas de las CDRs pueden sustituirse con CDRs no humanas. Sólo es necesario reemplazar el número de CDRs requeridas para la unión del anticuerpo humanizado a un antígeno predeterminado.

Los anticuerpos humanizados o fragmentos de los mismos pueden, por ejemplo, ser generados por el reemplazo de secuencias del dominio variable de Fv que no están directamente implicadas en la unión al antígeno con secuencias equivalentes de dominios variables de Fv humanas. Métodos de ejemplo para la generación de anticuerpos humanizados o fragmentos de los mismos son proporcionados por Morrison (1985) Science 229:1202-1207; por Oi *et al.* (1986) BioTechniques 4:214; y por US N° 5.585.089; US N°5.693.761; US N°5.693.762; US N° 5.859.205; y US N°6.407.213. Estos métodos incluyen el aislamiento, manipulación, y expresión de las secuencias de ácidos nucleicos que codifican todo o parte de los dominios variables de Fv de inmunoglobulina de al menos una de una cadena pesada o liviana. Dichos ácidos nucleicos

pueden obtenerse a partir de un hibridoma que produce un anticuerpo contra una diana predeterminada, como se describe anteriormente, así como de otras fuentes. El ADN recombinante que codifica la molécula de anticuerpo humanizado se puede clonar en un vector de expresión apropiado.

Un anticuerpo humanizado puede ser optimizado mediante la introducción de sustituciones conservativas, sustituciones de secuencia consenso, sustituciones de línea germinal y/o retro mutaciones. Tales moléculas de inmunoglobulina alteradas se pueden preparar por cualquiera de varias técnicas conocidas en la técnica, (por ejemplo, Teng *et al.* Proc Natl Acad Sci EE.UU., 80: 7308-7312, 1983; Kozbor *et al.* Immunology Today , 4: 7279, 1983; Olsson *et al.* Meth Enzymol, 92: 3-16, 1982), y se puede realizar de acuerdo con las enseñanzas del documento EP 239 400.

La expresión "**anticuerpo humano**" incluye anticuerpos que tienen regiones variables y constantes correspondientes sustancialmente a secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humanas conocidas en la técnica, incluyendo, por ejemplo, los descriptos por Kabat *et al.* (Véase Kabat *et al.* (1991) *loc. cit.*). Los anticuerpos humanos de la invención pueden incluir residuos aminoácidos no codificados por secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana (por ejemplo, mutaciones introducidas por mutagénesis aleatoria o específica de sitio *in vitro* o por mutación somática *in vivo*), por ejemplo en las CDRs, y en particular, CDR3. El anticuerpo humano puede tener al menos una, dos, tres, cuatro, cinco, o más posiciones reemplazadas con un residuo aminoácido que no está codificado por la secuencia de inmunoglobulina de la línea germinal humana.

Como se usa en la presente, "**anticuerpo generado *in vitro***" se refiere a un anticuerpo donde toda o parte de la región variable (por ejemplo, al menos una CDR) es generada en una selección de células no inmunes (por ejemplo, una presentación en fagos *in vitro*, un chip de proteínas o cualquier otro método en el que las secuencias candidato pueden ser ensayadas por su capacidad de unirse a un antígeno). Esta expresión por lo tanto excluye preferiblemente secuencias generadas mediante reordenamiento genómico en una célula inmunitaria.

Un anticuerpo o inmunoglobulina "**biespecífico**" o "**bifuncional**" es un anticuerpo o inmunoglobulina híbrido artificial que tiene dos diferentes pares de cadenas pesada/liviana y dos diferentes sitios de unión. Los anticuerpos biespecíficos pueden ser producidos mediante una variedad de métodos que incluyen fusión de hibridomas o unión de fragmentos Fab'. Ver por ejemplo, Songsivilai & Lachmann, Clin. Exp. Immunol. 79:315-321 (1990). Numerosos métodos conocidos para aquellos expertos en la técnica están disponibles para obtener anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno, de los mismos. Por ejemplo, pueden producirse anticuerpos utilizando métodos de ADN recombinante (Patente US 4,816,567). Los anticuerpos monoclonales también pueden ser producidos mediante generación de hibridomas (ver por ejemplo Kohler y Milstein (1975) Nature, 256: 495-499) de acuerdo con métodos conocidos. Los hibridomas

formados de esta manera son luego examinados utilizando métodos estándar, tales como ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA) y análisis de resonancia de plasmones de superficie (BIACORE™), para identificar uno o más hibridomas que producen un anticuerpo que se une específicamente con un antígeno especificado. Puede utilizarse cualquier forma del antígeno especificado como el inmunógeno, por ejemplo, antígeno recombinante, formas naturales y cualesquiera variantes o fragmentos del mismo así como péptido antigénico del mismo.

Los términos "CDR" y su plural "CDRs", se refieren a una región determinante de la complementariedad (CDR) de los cuales tres constituyen el carácter ligante de una región variable de cadena liviana (CDRL1, CDRL2 y CDRL3) y tres constituyen el carácter ligante de una región variable de cadena pesada (CDRH1, CDRH2 y CDRH3). Las CDRs contribuyen a la actividad funcional de una molécula de anticuerpo y están separadas por secuencias de aminoácidos que comprenden regiones andamiaje o marco. Los límites exactos de definición de CDR y las longitudes son objeto de sistemas de clasificación y numeración diferentes. Por lo tanto las CDRs pueden ser referenciadas por Kabat, Chothia, contacto o cualquier otra definición de límites, incluyendo el sistema de numeración descripto en la presente. A pesar de diferir en los límites, cada uno de estos sistemas tiene cierto grado de superposición en lo que constituye las denominadas "regiones hipervariables" dentro de las secuencias variables. Las definiciones de CDR de acuerdo con estos sistemas por lo tanto, pueden diferir en longitud y áreas limítrofes con respecto a la región de marco adyacente. Véase, por ejemplo Kabat, Chothia, y/o MacCallum (Kabat *et al.* loc cit; Chothia *et al.* J. Mol Biol., 1987, 196:901, y MacCallum *et al.* J. Mol Biol., 1996, 262: 732). Sin embargo, se prefiere la numeración de acuerdo con el llamado sistema de Kabat.

Típicamente, las CDR forman una estructura de bucle que puede ser clasificado como una estructura canónica. La expresión "estructura canónica" se refiere a la conformación de la cadena principal que es adoptada por los bucles de unión (CDR) al antígeno. De estudios estructurales comparativos, se ha encontrado que cinco de los seis bucles de unión al antígeno sólo tienen un repertorio limitado de conformaciones disponibles. Cada estructura canónica puede ser caracterizada por los ángulos de torsión de la cadena principal del polipéptido. Los bucles correspondientes entre anticuerpos pueden, por lo tanto, tener muy similares estructuras tridimensionales, a pesar de una alta variabilidad de secuencia de aminoácidos en la mayor parte de los bucles (Chothia y Lesk, J. Mol. Biol., 1987, 196: 901; Chothia *et al.* Nature, 1989, 342: 877; Martin y Thornton, J. Mol. Biol., 1996, 263: 800, cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad). Además, existe una relación entre la estructura adoptada del bucle y las secuencias de aminoácidos que lo rodean. La conformación de una clase canónica particular está determinada por la longitud del bucle y de los residuos aminoácidos que residen en posiciones clave dentro del bucle, así como dentro del marco conservado (es decir, fuera del bucle). La asignación a una clase canónica particular, por lo tanto, puede ser realizada sobre la base de la presencia de estos residuos aminoácidos clave. La expresión "estructura canónica" también pueden incluir consideraciones en cuanto a la secuencia lineal del anticuerpo, por ejemplo, como

las catalogadas por Kabat (Kabat *et al.*, *loc. cit.*). El esquema (sistema) de numeración de Kabat es un estándar ampliamente adoptado para la numeración de los residuos aminoácidos de un dominio variable del anticuerpo de una manera consistente y es el esquema preferido aplicado en la presente invención como también se menciona en otras partes de la presente. También se pueden utilizar consideraciones estructurales adicionales para determinar la estructura canónica de un anticuerpo. Por ejemplo, aquellas diferencias no reflejadas plenamente por la numeración de Kabat pueden ser descriptas por el sistema de numeración de Chothia *et al.* y/o reveladas por otras técnicas, por ejemplo, cristalografía, y modelado computacional de dos o tres dimensiones. Por consiguiente, una dada secuencia de anticuerpo puede ser colocada en una clase canónica que permite, entre otras cosas, la identificación apropiada de secuencias chasis (por ejemplo, en base al deseo de incluir una variedad de estructuras canónicas en una biblioteca). La numeración de Kabat de secuencias de aminoácidos de anticuerpos y las consideraciones estructurales descriptas por Chothia *et al.*, *loc. cit.* y sus implicaciones para interpretar aspectos canónicos de estructura de los anticuerpos, están descriptas en la literatura.

CDR3 es típicamente la mayor fuente de diversidad molecular dentro del sitio de unión al anticuerpo. H3, por ejemplo, puede ser tan corta como dos residuos aminoácidos o mayor de 26 aminoácidos. Las estructuras de las subunidades y las configuraciones tridimensionales de diferentes clases de inmunoglobulinas son bien conocidas en la técnica. Para una revisión de la estructura de los anticuerpos, véase "Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory", eds. Harlow *et al.*, 1988. Un experto en la técnica reconocerá que cada estructura de subunidad, por ejemplo, una estructura CH, VH, CL, VL, CDR, FR, comprende fragmentos activos, por ejemplo, la porción de la subunidad VH, VL, o CDR que se une al antígeno, es decir, el fragmento de unión al antígeno, o, por ejemplo, la porción de la subunidad CH que se une y/o activa, por ejemplo, un receptor de Fc y/o complemento. Las CDR se refieren normalmente a las CDR de Kabat, como se describe en "Sequences of Proteins of Immunological Interest, US Department of Health and Human Services" (1991), eds. Kabat *et al.* Otro estándar para la caracterización del sitio de unión a antígeno es para referirse a los bucles hipervariables como describe Chothia. Véase, por ejemplo, Chothia, *et al.* (1987, J. Mol. Biol. 227:799-817), y Tomlinson *et al.* (1995) EMBO J. 14: 4628-4638. Aún otro estándar es la definición de AbM utilizada por el programa de modelado de anticuerpos AbM de Oxford Molecular. Véase, en general, por ejemplo, "Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains". En: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. y Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg). Las realizaciones descriptas con respecto a las CDR de Kabat se pueden alternativamente implementar utilizando similares relaciones descriptas con respecto a los bucles hipervariables de Chothia o a los bucles definidos por AbM.

La secuencia de genes de anticuerpo después del ensamblaje y de la mutación somática es muy variada, y se estima que estos genes variados codifican 10^{10} moléculas de anticuerpos diferentes (Immunoglobulin Genes, 2ª ed., Eds. Jonio *et al.*, Academic Press, San Diego, CA, 1995). En

consecuencia, el sistema inmune proporciona un repertorio de inmunoglobulinas. El término "repertorio" se refiere a al menos una secuencia de nucleótidos derivada total o parcialmente de al menos una secuencia que codifica al menos una inmunoglobulina. La(s) secuencia(s) puede(n) ser generada(s) por reordenamiento *in vivo* de los segmentos V, D y J de las cadenas pesadas, y los segmentos V y J de las cadenas livianas. Alternativamente, la(s) secuencia(s) se puede(n) generar a partir de una célula en respuesta a cual se produce reordenamiento, por ejemplo, estimulación *in vitro*. Alternativamente, parte o la totalidad de la(s) secuencia(s) se puede(n) obtener mediante empalme de ADN, síntesis de nucleótidos, mutagénesis, y otros métodos, ver, por ejemplo, la patente de US 5.565.332. Un repertorio puede incluir una única secuencia o puede incluir una pluralidad de secuencias, incluyendo los de una colección genéticamente variada.

La expresión "**región de estructura**" se refiere a las porciones reconocidas en el arte de una región variable de anticuerpo que existen entre las más divergentes (es decir, hipervariables) CDRs. Tales regiones marco se refieren típicamente como marcos de 1 a 4 (FR1, FR2, FR3, y FR4) y proporcionan un andamiaje para la presentación de los seis CDRs (tres de la cadena pesada y tres de la cadena liviana) en un espacio tridimensional, para formar una superficie de unión al antígeno.

La molécula de unión de la presente invención es preferiblemente una molécula de unión "**aislada**". "Aislado" cuando se usa para describir la molécula de unión descripta en la presente, significa una molécula de unión que ha sido identificada, separada y/o recuperada de un componente de su entorno de producción. Preferiblemente, la molécula de unión aislada está libre de asociación con todos los otros componentes de su entorno de producción. Los componentes contaminantes de su entorno de producción, tales como aquellos que resultan de las células transfectadas recombinantes, son materiales que típicamente interferirían con los usos diagnósticos o terapéuticos del polipéptido, y pueden incluir enzimas, hormonas, y otros solutos proteináceos o no proteináceos. En realizaciones preferidas, la molécula de unión será purificada (1) hasta un grado suficiente para obtener al menos 15 residuos de secuencia de aminoácidos N-terminal o amino interno mediante el uso de un secuenciador de copa giratoria, o (2) hasta la homogeneidad mediante SDS-PAGE en condiciones no reductoras o reductoras utilizando azul de Coomassie o, preferiblemente, tinción con plata. Usualmente, sin embargo, un anticuerpo aislado será preparado mediante al menos una etapa de purificación.

Se contemplan modificaciones de la secuencia de aminoácidos de las moléculas de unión descriptas en la presente. Por ejemplo, puede ser deseable mejorar la afinidad de unión y/u otras propiedades biológicas del anticuerpo. Se preparan las variantes de secuencia de aminoácidos de las moléculas de unión introduciendo cambios de nucleótidos apropiados en el ácido nucleico de las moléculas de unión, o por síntesis de péptidos.

Dichas modificaciones incluyen, por ejemplo, deleciones de, y/o inserciones en, y/o sustituciones de, residuos dentro de las secuencias de aminoácidos de las moléculas de unión. Cualquier combinación de deleción, inserción y sustitución se realiza para llegar al constructo final, siempre que el constructo final posea las características deseadas. Los cambios de aminoácidos también pueden alterar los procesos post-traduccionales de las moléculas de unión, tales como el cambio del número o posición de los sitios de glicosilación. Preferiblemente, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 aminoácidos puede ser sustituidos en una CDR, mientras que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, o 25 aminoácidos pueden ser sustituidos en las regiones marco (FR). Las sustituciones son preferiblemente sustituciones conservativas como se describe en la presente. Adicional o alternativamente, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 aminoácidos pueden ser insertados o eliminados en cada una de las CDR (por supuesto, dependiendo de su longitud), mientras que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, o 25 aminoácidos puede ser insertados o eliminados en cada una de las FR.

Un método útil para la identificación de ciertos residuos o regiones de las moléculas de unión que son ubicaciones preferidas para la mutagénesis se denomina "mutagénesis de barrido de alanina", como describen Cunningham y Wells en Science, 244: 1081-1085 (1989). Aquí, un residuo o grupo de residuos diana dentro de la molécula de unión es/son identificado/s (por ejemplo, residuos cargados tales como Arg, Asp, His, Lys y Glu) y reemplazados por un aminoácido neutro o cargado negativamente (lo más preferiblemente alanina o polialanina) para afectar la interacción de los aminoácidos con el epítope.

Aquellas ubicaciones de aminoácidos que demuestran sensibilidad funcional a las sustituciones son refinadas entonces mediante la introducción de variantes adicionales u otras variantes en, o para, los sitios de sustitución. Así, mientras que el sitio para introducir una variación de la secuencia de aminoácidos está predeterminado, la naturaleza de la mutación *per se* no necesita estar predeterminada. Por ejemplo, para analizar el rendimiento de una mutación en un sitio dado, se lleva a cabo un barrido de Ala o mutagénesis aleatoria en un codón o región diana y las variantes expresadas de la molécula de unión son examinados para detectar la actividad deseada.

Preferiblemente, las inserciones en la secuencia de aminoácidos incluyen fusiones amino- y/o carboxi-terminales que varían en longitud desde 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 residuos hasta polipéptidos que contienen un centenar o más de residuos, así como inserciones intrasecuencia de residuos aminoácidos simples o múltiples. Una variante de inserción de la molécula de unión incluye la fusión al extremo N- o C-terminal del anticuerpo a una enzima o una fusión a un polipéptido que aumenta la vida media en suero del anticuerpo.

Otro tipo de variante es una variante de sustitución de aminoácidos. Estas variantes tienen preferiblemente al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 residuos aminoácidos en la molécula de unión reemplazados por un residuo diferente. Los sitios de mayor interés para la mutagénesis de

sustitución incluyen las CDR de la cadena pesada y/o liviana, en particular las regiones hipervariables, pero se contemplan también las alteraciones FR en la cadena pesada y/o liviana.

Por ejemplo, si una secuencia de CDR comprende 6 aminoácidos, está previsto que uno, dos o tres de estos aminoácidos estén sustituidos. Del mismo modo, si una secuencia de CDR comprende 15 aminoácidos está contemplado que uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis de estos aminoácidos estén sustituidos.

En general, si los aminoácidos están sustituidos en una o más o todas las CDR de la cadena pesada y/o liviana, se prefiere que la entonces secuencia "sustituida" obtenida sea al menos 60%, más preferiblemente 65%, aún más preferiblemente 70%, particularmente preferiblemente 75%, más particularmente preferiblemente 80%, idéntica a la secuencia de CDR "original". Esto significa que es dependiente de la longitud de la CDR a cuyo grado es idéntica a la secuencia "sustituida". Por ejemplo, una CDR que tiene 5 aminoácidos es preferiblemente 80% idéntica a su secuencia sustituida con el fin de tener por lo menos un aminoácido sustituido. De manera concordante, las CDR de la molécula de unión pueden tener diferentes grados de identidad a sus secuencias sustituidas, por ejemplo CDRL1 puede tener 80%, mientras que CDRL3 puede tener 90%.

Las sustituciones preferidas (o reemplazos) son sustituciones conservativas. Sin embargo, está contemplado cualquier sustitución (incluyendo sustitución no conservativa o una o más de las "sustituciones de ejemplo" que se enumeran en la Tabla 1, a continuación) siempre que la molécula de unión retenga su capacidad para unirse a BCMA a través del primer dominio de unión y a CD3 épsilon a través del segundo dominio de unión y/o sus CDRs tengan una identidad con la secuencia luego sustituida (al menos 60%, más preferiblemente 65%, aún más preferiblemente 70%, particularmente preferiblemente 75%, más particularmente preferiblemente 80%, idéntica a la secuencia CDR "original").

Las sustituciones conservativas se muestran en la Tabla 1 bajo el título de "sustituciones preferidas". Si tales sustituciones resultan en un cambio en la actividad biológica, entonces pueden ser introducidos cambios más sustanciales, denominados "sustituciones de ejemplo" en la Tabla 1, o como se describe a continuación en referencia a las clases de aminoácidos, y los productos examinados para una característica deseada.

Tabla 1: Sustituciones de Aminoácidos

Original	Sustituciones de Ejemplo	Sustituciones Preferidas
Ala (A)	Val, Leu, Ile	Val
Arg (R)	Lys, Gln, Asn	Lys
Asn (N)	Gln, His, Asp, Lys, Arg	Gln
Asp (D)	Glu, Asn	Glu
Cys (C)	Ser, Ala	Ser

Gln (Q)	Asn, Glu	Asn
Glu (E)	Asp, Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn, Gln, Lys, Arg	Arg
Ile (I)	Leu, Val, Met, Ala, Phe	Leu
Leu (L)	norleucina, Ile, Val, Met, Ala	Ile
Lys (K)	Arg, Gln, Asn	Arg
Met (M)	Leu, Phe, Ile	Leu
Phe (F)	Leu, Val, Ile, Ala, Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr, Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp, Phe, Thr, Ser	Phe
Val (V)	Ile, Leu, Met, Phe, Ala	Leu

Las modificaciones sustanciales en las propiedades biológicas de la molécula de unión de la presente invención se llevan a cabo seleccionando sustituciones que difieren significativamente en su efecto de mantener (a) la estructura del esqueleto del polipéptido en el área de la sustitución, por ejemplo, como una lámina o conformación helicoidal, (b) la carga o hidrofobicidad de la molécula en el sitio diana, o (c) el volumen de la cadena lateral. Los residuos de origen natural se dividen en grupos basados en las propiedades comunes de la cadena lateral: (1) hidrófobos: norleucina, Met, Ala, Val, Leu, Ile, (2) hidrófilos neutros: Cys, Ser, Thr; (3) ácidos: Asp, Glu, (4) básicos: Asn, Gln, His, Lys, Arg; (5) residuos que influyen en la orientación de la cadena: Gly, Pro; y (6): aromático: Trp, Tyr, Phe.

Las sustituciones no conservativas supondrán intercambiar un miembro de una de estas clases por otra clase. Cualquier residuo de cisteína no implicado en mantener la conformación adecuada de la molécula de unión puede ser sustituido, generalmente con serina, para mejorar la estabilidad oxidativa de la molécula y evitar reticulación aberrante. A la inversa, se pueden añadir enlace(s) de cisteína al anticuerpo para mejorar su estabilidad (particularmente cuando el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo tal como un fragmento Fv).

Un tipo particularmente preferido de variante sustitucional implica la sustitución de uno o más residuos de la región hipervariable de un anticuerpo parental (por ejemplo, un anticuerpo humanizado o humano). Generalmente, la(s) variante(s) resultante(s) seleccionada(s) para desarrollo adicional tendrán mejoradas propiedades biológicas en relación con el anticuerpo parental del que se generan. Una manera conveniente para generar dichas variantes por sustitución implica la maduración de afinidad utilizando presentación en fagos. Brevemente, se

mutan varios sitios de la región hipervariable (por ejemplo, 6-7 sitios) para generar todas las sustituciones de aminoácidos posibles en cada sitio. Las variantes de anticuerpos así generados son presentadas de forma monovalente a partir de partículas de fagos filamentosos como fusiones con el producto del gen III de M13 empaquetado dentro de cada partícula. Las variantes presentadas en fagos se investigan por su actividad biológica (por ejemplo afinidad de unión) como se describe en la presente. Con el fin de identificar los sitios candidatos de la región hipervariable para la modificación, puede realizarse mutagénesis de barrido de alanina para identificar los residuos de la región hipervariable que contribuyen significativamente a la unión al antígeno. Alternativamente, o adicionalmente, puede ser beneficioso analizar una estructura cristalina del complejo antígeno-anticuerpo para identificar puntos de contacto entre el dominio de unión y, por ejemplo, BCMA humano. Tales residuos de contacto y residuos vecinos son candidatos para la sustitución según las técnicas elaboradas en la presente. Una vez que se generan esas variantes, el panel de variantes es sometido a investigación como se describe aquí y los anticuerpos con propiedades superiores en uno o más ensayos relevantes pueden ser seleccionados para un mayor desarrollo.

Otras modificaciones de la molécula de unión se contemplan aquí. Por ejemplo, la molécula de unión puede estar unida a uno de una variedad de polímeros no proteináceos, por ejemplo, polietilenglicol, polipropilenglicol, polioxialquilenos, o copolímeros de polietilenglicol y polipropilenglicol. La molécula de unión también pueden estar atrapada en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial (por ejemplo, microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina y microcápsulas de poli-(metilmetacrilato), respectivamente), en sistemas coloidales de suministro de drogas (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Tales técnicas están descriptas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª edición, Oslo, A., Ed., (1980).

Las moléculas de unión descriptas en la presente también pueden ser formuladas como inmuno-liposomas. Un "liposoma" es una pequeña vesícula compuesta de varios tipos de lípidos, fosfolípidos y/o tensioactivos que es útil para la administración de una droga a un mamífero. Los componentes del liposoma están comúnmente dispuestos en una formación de bicapa, similar a la disposición de los lípidos de las membranas biológicas. Los liposomas que contienen el anticuerpo se preparan mediante métodos conocidos en la técnica, tales como los descriptos en Epstein *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 82: 3688 (1985); Hwang *et al.* , Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 77: 4030 (1980); Pats. US 4.485.045 y US 4.544.545, y WO 97/38731 publicada el 23 de octubre de 1997. Se describen liposomas con un mayor tiempo de circulación en la patente US 5.013.556. Liposomas particularmente útiles pueden ser generados por el método de evaporación en fase inversa con una composición lipídica que comprende fosfatidilcolina, colesterol y fosfatidiletanolamina derivatizada con PEG (PEG-PE). Los liposomas son extruidos a través de filtros de tamaño de poro definido para producir liposomas con el diámetro deseado. Los

fragmentos Fab' del anticuerpo de la presente invención pueden ser conjugados con los liposomas como se describen en Martin *et al.* J. Biol.. Chem. 257: 286-288 (1982) mediante una reacción de intercambio de disulfuro. Un agente quimioterapéutico está opcionalmente contenido dentro del liposoma. Ver Gabizon *et al.* J. National Cancer Inst. 81 (19) 1484 (1989).

Cuando se utilizan técnicas recombinantes, la molécula de unión puede ser producida intracelularmente, en el espacio periplásmico, o directamente secretada en el medio. Si la molécula de unión es producida intracelularmente, como un primer paso, los restos de partículas, bien células hospedadoras o fragmentos lisados, son eliminados, por ejemplo, mediante centrifugación o ultrafiltración. Carter *et al*, Bio/Technology 10: 163-167 (1992) describen un procedimiento para aislar anticuerpos que son secretados al espacio periplásmico de *E. coli*.

La composición de molécula de unión preparada a partir de las células puede ser purificada utilizando, por ejemplo, cromatografía en hidroxilapatita, electroforesis en gel, diálisis, y cromatografía de afinidad, siendo la cromatografía de afinidad la técnica de purificación preferida.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una secuencia de ácido nucleico que codifica una molécula de unión de la invención. La expresión "**ácido nucleico**" es bien conocida para el experto y comprende ADN (tal como cADN) y ARN (tal como mARN). El ácido nucleico puede ser de doble cadena y de cadena sencilla, lineal y circular. Dicha molécula de ácido nucleico está comprendida preferiblemente en un vector que está comprendido preferiblemente en una célula hospedadora. Dicha célula hospedadora es, por ejemplo, después de la transformación o transfección con la secuencia de ácido nucleico de la invención, capaz de expresar la molécula de unión. Para ello, la molécula de ácido nucleico está unida operativamente con secuencias de control.

Un vector es una molécula de ácido nucleico utilizado como vehículo para transferir material genético (extraño) dentro de una célula. El término "**vector**" incluye -pero no se limita a- plásmidos, virus, cósmidos y cromosomas artificiales. En general, los vectores modificados por ingeniería comprenden un origen de replicación, un sitio de clonación múltiple y un marcador seleccionable. El vector en sí mismo es generalmente una secuencia de nucleótidos, comúnmente una secuencia de ADN, que comprende un inserto (transgén) y una secuencia más grande que sirve como "columna vertebral" del vector. Los vectores modernos pueden incluir características adicionales, además de la inserción del transgén y una columna vertebral: promotor, marcador genético, resistencia a antibióticos, gen reportero, secuencia de orientación, etiqueta de purificación de proteínas. Los vectores llamados vectores de expresión (constructos de expresión) son específicos para la expresión del transgén en la célula diana, y generalmente tienen secuencias de control tales como una secuencia de promotor que dirige la expresión del transgén. La inserción de un vector en la célula diana normalmente se llama "transformación" para las células bacterianas,

"transfección" para las células eucariotas, aunque la inserción de un vector viral también se denomina "transducción".

Como se utiliza en la presente, la expresión "célula hospedadora" hace referencia a una célula en la que se introdujo un ácido nucleico que codifica la molécula de unión de la invención mediante transformación, transfección y lo similar. Se debe entender que tales términos se refieren no sólo a la célula objeto particular sino a la progenie o progenie potencial de dicha célula. Debido a que pueden producirse ciertas modificaciones en generaciones sucesivas debido a mutación o influencias ambientales, dicha progenie puede, de hecho, no ser idéntica a la célula parental, pero aún así están incluidas dentro del alcance de la expresión como se utiliza en la presente.

Tal como se utiliza en la presente, el término "expresión" incluye cualquier etapa implicada en la producción de una molécula de unión de la invención incluyendo, pero no limitada a, transcripción, modificación pos-transcripcional, traducción, modificación pos-traducción, y secreción.

La expresión "secuencias de control" se refiere a secuencias de ADN necesarias para la expresión de una secuencia codificante unida operativamente en un organismo hospedadora particular. Las secuencias de control que son adecuadas para procariotas, por ejemplo, incluyen un promotor, opcionalmente una secuencia operadora, y un sitio de unión al ribosoma. Las células eucariotas son conocidas por utilizar promotores, señales de poliadenilación, y potenciadores.

Un ácido nucleico está "unido operativamente" cuando está colocado en una relación funcional con otra secuencia de ácido nucleico. Por ejemplo, el ADN para una presecuencia o líder secretor está unido operativamente a ADN para un polipéptido si es expresado como una preproteína que participa en la secreción del polipéptido; un promotor o potenciador está unido operativamente a una secuencia codificante si afecta a la transcripción de la secuencia, o un sitio de unión a ribosoma está unido operativamente a una secuencia codificante si está colocado de modo que facilite la traducción. Generalmente, "unido operativamente" significa que las secuencias de ADN que están unidas son contiguas, y, en el caso de un líder secretor, contiguas y en fase de lectura. Sin embargo, los potenciadores no tienen que ser contiguos. La unión se consigue mediante ligación en sitios de restricción convenientes. Si tales sitios no existen, los adaptadores o enlazadores de oligonucleótidos sintéticos se utilizan de acuerdo con la práctica convencional.

Las expresiones "**célula hospedadora**", "célula diana" o "célula receptora" están destinadas a incluir cualquier célula individual o cultivo celular que puede ser o ha sido receptor para vectores o la incorporación de moléculas de ácido nucleico, polinucleótidos y/o proteínas exógenas. También incluyen la progenie de una única célula y la progenie puede no ser necesariamente completamente idéntica (en morfología o en complemento de ADN genómico o total) a la célula madre original debido a mutación natural, accidental o deliberada. Las células pueden ser procariotas o eucariotas, e incluyen, pero no están limitados a células bacterianas, células de

levadura, células animales y células de mamíferos, por ejemplo, murinas, de rata, macaco o humano.

Las células hospedadoras adecuadas incluyen células hospedadoras procariotas y eucariotas incluyendo levaduras, hongos, células de insectos y células de mamíferos.

La molécula de unión de la invención puede ser producida en bacterias. Después de la expresión, la molécula de unión de la invención, preferiblemente la molécula de unión es aislada de la pasta de células de *E. coli* en una fracción soluble y puede ser purificada mediante, por ejemplo, cromatografía de afinidad y/o de exclusión por tamaño (*Size Exclusion Chromatography*). La purificación final puede ser llevada a cabo de manera similar al proceso para purificar el anticuerpo expresado por ejemplo en células CHO.

Además de los procariotas, los microbios eucariotas tales como hongos filamentosos o levaduras son hospedadoras adecuados de clonación o de expresión para la molécula de unión de la invención. *Saccharomyces cerevisiae*, o la levadura común de panadería, es el más comúnmente usado entre los microorganismos hospedadores eucariotas inferiores. Sin embargo, un número de otros géneros, especies y cepas están comúnmente disponibles y son útiles, tales como *Schizosaccharomyces pombe*, hospedadores Kluyveromyces, tales como, por ejemplo, *K. lactis*, *K. fragilis* (ATCC 12424), *K. bulgaricus* (ATCC 16.045), *K. wickeramii* (ATCC 24.178), *K. waltii* (ATCC 56.500), *K. drosophilarum* (ATCC 36.906), *K. thermotolerans*, y *K. marxianus*; yarrowia (EP 402 226); *Pichia pastoris* (EP 183 070); Candida; *Trichoderma reesia* (EP 244 234); *Neurospora crassa*; Schwanniomyces tales como *Schwanniomyces occidentalis*, y hongos filamentosos tales como, por ejemplo, Neurospora, Penicillium, Tolypocladium, y hospedadores Aspergillus tales como *A. nidulans* y *A. niger*.

Las células hospedadoras adecuadas para la expresión de la molécula de unión glicosilada de la invención, preferiblemente moléculas de unión derivadas de anticuerpos son derivadas de organismos multicelulares. Ejemplos de células de invertebrados incluyen células de plantas e insectos. Se han identificado numerosas cepas de baculovirus y variantes y las correspondientes células hospedadoras de insectos permisivas de hospedadoras tales como *Spodoptera frugiperda* (oruga), *Aedes aegypti* (mosquito), *Aedes albopictus* (mosquito), *Drosophila melanogaster* (mosca de la fruta), y *Bombyx mori*. Una variedad de cepas virales para la transfección están disponibles públicamente, por ejemplo, la variante L-1 de *Autographa californica* NPV y la cepa Bm-5 de *Bombyx mori* NPV, y dichos virus pueden ser utilizados como virus en la presente de acuerdo con la presente invención, particularmente para la transfección de células de *Spodoptera frugiperda*.

Cultivos de células vegetales de algodón, maíz, patata, soja, petunia, tomate, Arabidopsis y tabaco también pueden ser utilizados como hospedadoras. Los vectores de clonación y expresión útiles en la producción de proteínas en el cultivo de células vegetales son conocidos por los expertos en

la técnica. Véase, por ejemplo Hiatt *et al.*, Nature (1989) 342: 76-78, Owen *et al.* (1992) Bio/Technology 10: 790-794, Artsaenko *et al.* (1995) The Plant J 8: 745-750, y Fecker *et al.* (1996) Plant Mol. Biol. 32: 979-986

Sin embargo, el interés ha sido mayor en células de vertebrados, y la propagación en células de vertebrados en cultivo (cultivo de tejidos) se ha convertido en un procedimiento rutinario. Ejemplos de líneas celulares hospedadoras de mamíferos útiles son la línea CV1 de riñón de mono transformada por SV40 (COS-7, ATCC CRL 1651); línea de riñón embrionario humano (293 o células 293 subclonadas para el crecimiento en cultivo en suspensión, Graham *et al.*, J. Gen Virol. 36: 59 (1977)); células de riñón de cría de hámster (BHK, ATCC CCL 10); células de ovario de hámster chino/-DHFR (CHO, Urlaub *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 77: 4216 (1980)); células sertoli de ratón (TM4, Mather, Biol. Reprod. 23: 243-251 (1980)), células de riñón de mono (CVI ATCC CCL 70); células de riñón de mono verde africano (VERO-76, ATCC CRL1587); células de carcinoma cervical humano (HELA, ATCC CCL 2), células de riñón canino (MDCK, ATCC CCL 34); células de hígado de rata búfalo (BRL 3A, ATCC CRL 1442), células de pulmón humano (W138, ATCC CCL 75), células de hígado humano (Hep G2, 1413 8065); tumor mamario de ratón (MMT 060562, ATCC CCL5 1); células TRI (Mather *et al.*, Annals N. Y Acad Sci 383: 44-68 (1982)); células MRC 5; células FS4 y una línea de hepatoma humano (Hep G2).

Cuando se utilizan técnicas recombinantes, la molécula de unión de la invención puede ser producida intracelularmente, en el espacio periplásmico, o secretada directamente en el medio. Si la molécula de unión es producida intracelularmente, como un primer paso, se eliminan los restos de partículas, bien células hospedadoras o fragmentos lisados, por ejemplo, mediante centrifugación o ultrafiltración. Carter *et al*, Bio/Technology 10: 163-167 (1992) describen un procedimiento para aislar anticuerpos que son secretados al espacio periplásmico de *E. coli*. Brevemente, se descongela la pasta celular en presencia de acetato de sodio (pH 3,5), EDTA, y fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF) durante aproximadamente 30 min. Los restos celulares pueden ser eliminados por centrifugación. Cuando el anticuerpo es secretado en el medio, los sobrenadantes de dichos sistemas de expresión son generalmente concentrados en primer lugar utilizando un filtro de concentración de proteínas comercialmente disponible, por ejemplo, una unidad de ultrafiltración Amicon o Millipore Pellicon. Puede incluirse un inhibidor de proteasa como el PMSF en cualquiera de los pasos anteriores para inhibir la proteólisis y se pueden incluir antibióticos para prevenir el crecimiento de contaminantes adventicios.

La molécula de unión de la invención preparada a partir de las células hospedadoras puede ser purificada utilizando, por ejemplo, cromatografía en hidroxilapatita, electroforesis en gel, diálisis, y cromatografía de afinidad, siendo la cromatografía de afinidad la técnica de purificación preferida.

La matriz a la cual se une el ligando de afinidad es a menudo la agarosa, pero hay otras matrices disponibles. Matrices mecánicamente estables tales como vidrio de poro controlado o

poli(estirenodivinil)benceno permiten velocidades de flujo más rápidas y tiempos de procesamiento más cortos que los que se pueden lograr con agarosa. Cuando la molécula de unión de la invención comprende un dominio CH3, la resina ABXMresin Bakerbond (JT Baker, Phillipsburg, NJ) es útil para la purificación. También están disponibles otras técnicas para la purificación de proteínas tales como el fraccionamiento en una columna de intercambio iónico, precipitación con etanol, HPLC de fase inversa, cromatografía en sílice, cromatografía en heparina SEPHAROSE™ cromatografía en una resina de intercambio aniónico o catiónico (tal como una columna de ácido poliaspártico), cromatografía de enfoque, SDS-PAGE, y precipitación con sulfato de amonio, dependiendo del anticuerpo a recuperar.

En otro aspecto, se proporcionan procedimientos para la producción de moléculas de unión de la invención, comprendiendo dichos procedimientos cultivar una célula hospedadora definida en la presente en condiciones que permitan la expresión de la molécula de unión y recuperar del cultivo la molécula de unión producida.

El término "**cultivo**" se refiere al mantenimiento, diferenciación, crecimiento, proliferación y/o propagación *in vitro* de células bajo condiciones adecuadas en un medio.

En una realización alternativa, se proporcionan composiciones que comprenden una molécula de unión de la invención, o producida de acuerdo con el procedimiento de la invención. Preferiblemente, dicha composición es una composición farmacéutica.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "**composición farmacéutica**" se refiere a una composición para la administración a un paciente, preferiblemente un paciente humano. La composición farmacéutica preferida particular de esta invención comprende la molécula de unión de la invención. Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende formulaciones adecuadas de vehículos, estabilizadores y/o excipientes. En una realización preferida, la composición farmacéutica comprende una composición para administración parenteral, transdérmica, intraluminal, intraarterial, intratecal y/o intranasal o por inyección directa en el tejido. Está contemplado que, en particular, dicha composición es administrada a un paciente mediante infusión o inyección. La administración de las composiciones adecuadas puede ser efectuada mediante diferentes maneras, por ejemplo, mediante administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, tópica o intradérmica. En particular, la presente invención proporciona una administración ininterrumpida de la composición adecuada. Como un ejemplo no limitante, la administración ininterrumpida, es decir continua, puede ser realizada por un pequeño sistema de bomba llevado por el paciente para medir el flujo de agente terapéutico dentro del cuerpo del paciente. La composición farmacéutica que comprende la molécula de unión de la invención puede ser administrada mediante el uso de dichos sistemas de bomba. Tales sistemas de bomba son generalmente conocidos en la técnica, y comúnmente se basan en el intercambio periódico de cartuchos que contienen el agente terapéutico a ser infundido. Al intercambiar el cartucho en un

sistema de bomba, puede sobrevenir una interrupción temporal del flujo de agente terapéutico, de otra manera ininterrumpido, en el cuerpo del paciente. En tal caso, la fase de administración antes de la sustitución del cartucho y la fase de administración siguiente a la sustitución del cartucho se considera todavía dentro del significado de los medios y métodos farmacéuticos de la invención, conjuntamente constituyen una "administración ininterrumpida" de dicho agente terapéutico.

La administración continua o ininterrumpida de estas moléculas de unión de la invención puede ser intravenosa o subcutánea por medio de un dispositivo de suministro de fluido o pequeño sistema de bomba que incluye un mecanismo de accionamiento de fluido para conducir el fluido fuera de un depósito y un mecanismo de accionamiento para accionar el mecanismo impulsor. Los sistemas de bombeo para la administración subcutánea pueden incluir una aguja o una cánula para penetrar en la piel de un paciente y proporcionar la composición adecuada en el cuerpo del paciente. Dichos sistemas de bomba pueden ser fijados o unidos directamente a la piel del paciente de forma independiente de una vena, arteria o vaso sanguíneo, lo que permite un contacto directo entre el sistema de bomba y la piel del paciente. El sistema de bomba se puede conectar a la piel del paciente durante 24 horas hasta varios días. El sistema de bomba puede ser de pequeño tamaño con un depósito para pequeños volúmenes. Como un ejemplo no limitante, el volumen del depósito para la composición farmacéutica adecuada para ser administrada puede ser de entre 0,1 y 50 ml.

La administración continua puede ser transdérmica por medio de un parche usado sobre la piel y reemplazado a intervalos. Un experto en la técnica es consciente de los sistemas de parche para la administración de drogas adecuados para este fin. Es de señalar que la administración transdérmica es especialmente adecuada para la administración ininterrumpida, dado que el intercambio de un primer parche agotado ventajosamente puede llevarse a cabo simultáneamente con la colocación de un parche nuevo, segundo, por ejemplo en la superficie de la piel inmediatamente adyacente al primer parche agotado e inmediatamente antes de la retirada del primer parche agotado. Los problemas de interrupción de flujo o falla de las células de energía no se plantean.

Las composiciones de la invención pueden comprender además un vehículo farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados son bien conocidos en la técnica e incluyen soluciones, por ejemplo, soluciones salinas tamponadas (*buffered*) con fosfato, agua, emulsiones, tales como emulsiones de aceite/agua, diversos tipos de agentes humectantes, soluciones estériles, liposomas, etc. Las composiciones que comprenden tales vehículos pueden ser formuladas por métodos convencionales bien conocidos. Las formulaciones pueden comprender carbohidratos, soluciones tampón, aminoácidos y/o tensioactivos. Los carbohidratos pueden ser azúcares no reductores, preferiblemente trehalosa, sacarosa, octasulfato, sorbitol o xilitol. En general, como se usa en la presente, "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y

antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, compatibles con la administración farmacéutica. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Los vehículos, excipientes o estabilizantes aceptables son no tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen: agentes tampón adicionales; conservantes; cosolventes; antioxidantes; incluyendo ácido ascórbico y metionina; agentes quelantes tales como EDTA; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de proteínas-Zn); polímeros biodegradables, tales como poliésteres; contraiones formadores de sales, tales como sodio, alcoholes de azúcar polihídrico; aminoácidos, tales como alanina, glicina, asparagina, 2-fenilalanina, y treonina; azúcares o alcoholes de azúcar, tal como trehalosa, sacarosa, octasulfato, sorbitol o xilitol estaquiosa, manosa, sorbosa, xilosa, ribosa, mioinisitosa, galactosa, lactitol, ribitol, mioinisitol, galactitol, glicerol, ciclitoles (por ejemplo, inositol), polietilenglicol; agentes reductores que contienen azufre, tales como el glutatión, ácido tióctico, tioglicolato de sodio, tioglicerol, [alfa]-monotioglicerol, y tiosulfato de sodio; proteínas de bajo peso molecular, tales como albúmina de suero humano, albúmina de suero bovino, gelatina u otras inmunoglobulinas y polímeros hidrófilos, tales como polivinilpirrolidona. Tales formulaciones pueden usarse para administraciones continuas que pueden ser intravenosas o subcutáneas con y/o sin sistemas de bombeo. Los aminoácidos pueden ser aminoácidos cargados, preferiblemente lisina, acetato de lisina, arginina, glutamato y/o histidina. Los tensioactivos pueden ser detergentes, preferiblemente con un peso molecular de >1,2 KD y/o un poliéter, preferiblemente con un peso molecular de >3 KD. Los ejemplos no limitantes de detergentes preferidos son Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80 o Tween 85. Los ejemplos no limitantes de poliéteres preferidos son PEG 3000, PEG 3350, PEG 4000 o PEG 5000. Los sistemas tampón utilizados en la presente invención pueden tener un pH preferido de 5 a 9 y puede comprender citrato, succinato, fosfato, histidina y acetato.

Las composiciones de la presente invención puede ser administradas al sujeto en una dosis adecuada que puede ser determinada por ejemplo, mediante estudios de escala de dosis mediante la administración de dosis crecientes del polipéptido de la invención que exhibe especificidad de especies cruzadas de descripta en la presente a primates no chimpancé, por ejemplo, macacos. Como se ha expuesto anteriormente, la molécula de unión de la invención que exhibe especificidad de especies cruzadas descripta en la presente puede utilizarse ventajosamente en forma idéntica en ensayos preclínicos en primates no-chimpancé y como droga en humanos. Estas composiciones pueden ser administradas también en combinación con otras drogas proteináceas y no proteináceas. Estas drogas pueden administrarse simultáneamente con la composición que comprende el polipéptido de la invención tal como se define en la presente o por separado antes o después de la administración de dicho polipéptido en intervalos y dosis definidos en el tiempo. El régimen de dosificación será determinado por el médico que atiende y factores clínicos. Como es bien conocido en las técnicas médicas, las dosificaciones para cualquier paciente dependen de muchos factores, incluyendo el tamaño del paciente, área de superficie corporal, la edad, el compuesto particular a administrar, sexo, tiempo y vía de administración, la salud general, y otros medicamentos que se administran simultáneamente.

Las preparaciones para administración parenteral incluyen soluciones estériles acuosas o no acuosas, suspensiones, y emulsiones. Ejemplos de solventes no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Los vehículos acuosos incluyen agua, soluciones alcohólicas/acuosas, emulsiones o suspensiones, incluyendo solución salina y medios tamponados. Los vehículos parenterales incluyen solución de cloruro de sodio, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro de sodio, lactato de Ringer o aceites fijos. Los vehículos intravenosos incluyen reponedores de fluidos y nutrientes, reponedores de electrolitos (tales como los basados en dextrosa de Ringer), y similares. Pueden también estar presentes conservantes y otros aditivos tales como, por ejemplo, antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes, gases inertes y similares. Además, la composición de la presente invención puede comprender vehículos proteináceos, como, por ejemplo, albúmina de suero o inmunoglobulina, preferiblemente de origen humano. Está contemplado que la composición de la Invención puede comprender, además del polipéptido de la invención definido en la presente, agentes biológicamente activos adicionales, dependiendo del uso pretendido de la composición. Tales agentes pueden ser drogas que actúan sobre el sistema gastrointestinal, drogas que actúan como citostáticos, drogas que impiden la hiperuricemia, drogas que inhiben inmunorreacciones (por ejemplo, corticosteroides), drogas que modulan la respuesta inflamatoria, drogas que actúan sobre el sistema circulatorio y/o agentes tales como citoquinas conocidas en la técnica. También está contemplado que la molécula de unión de la presente invención se aplica en una co-terapia, es decir, en combinación con otro medicamento anti-cáncer.

La actividad biológica de la composición farmacéutica definida en la presente puede determinarse por ejemplo mediante ensayos de citotoxicidad, como se describe en los siguientes ejemplos, en los documentos WO 99/54440 o por Schlereth *et al.* (Cancer Immunol. Immunother. 20 (2005), 1-12). "Eficacia" o "eficacia *in vivo*", como se usa en la presente, se refiere a la respuesta al tratamiento por la composición farmacéutica de la invención, usando, por ejemplo criterios estandarizados de respuesta del NCI. El éxito o la eficacia *in vivo* de la terapia utilizando una composición farmacéutica de la invención se refiere a la eficacia de la composición para su finalidad prevista, es decir, la capacidad de la composición para causar el efecto deseado, es decir, remoción de células patológicas, por ejemplo, las células tumorales. La eficacia *in vivo* puede ser monitoreada por métodos estándar establecidos para las respectivas entidades de la enfermedad, incluyendo, pero no limitado a recuentos de glóbulos blancos, diferenciales, citofluorometría de flujo (Fluorescence Activated Cell Sorting), aspiración de médula ósea. Además, pueden utilizarse varios parámetros de química clínica específicos de enfermedades y otros métodos estándar establecidos. Además, pueden utilizarse tomografía asistida por computadora, rayos X, tomografía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, para la evaluación de la respuesta basada en los criterios del National Cancer Institute [Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, RI Fisher, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-López A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO,

Carter W, Hoppe R, Canellos GP. "Report of an international workshop to standardize response criteria for non Hodgkin´s lymphomas". NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol 1999 Abr; 17(4)1244]), tomografía de emisión de positrones, recuento de glóbulos blancos, diferenciales, citofluorometría de flujo (Fluorescence Activated Cell Sorting), la aspiración de la médula ósea, biopsias/histologías de nódulos linfáticos y diversos parámetros de química clínica específicos de linfomas (por ejemplo, lactato deshidrogenasa) y otros métodos estándar establecidos.

Otro desafío importante en el desarrollo de drogas, tales como la composición farmacéutica de la invención es la modulación predecible de las propiedades farmacocinéticas. Con este fin, puede ser establecido un perfil farmacocinético de la droga candidata, es decir, un perfil de los parámetros farmacocinéticos que afectan a la capacidad de una droga particular para tratar una condición dada. Los parámetros farmacocinéticos de la droga influyen en la capacidad de una droga para tratar una determinada entidad enfermedad incluyen, pero no se limitan a: vida media o semivida, volumen de distribución, metabolismo hepático de primer paso y el grado de unión a suero sanguíneo. La eficacia de un agente de droga determinado puede ser influenciada por cada uno de los parámetros mencionados anteriormente.

"**Vida media**" significa el tiempo en que se elimina el 50% de una droga administrada a través de procesos biológicos, por ejemplo, metabolismo, excreción, etc.

Por "**metabolismo hepático de primer paso**" se entiende la propensión de una droga a ser metabolizada en el primer contacto con el hígado, es decir, durante su primer paso por el hígado.

"**Volumen de distribución**" significa el grado de retención de una droga a través de los diversos compartimentos del cuerpo, como por ejemplo los espacios intracelulares y extracelulares, tejidos y órganos, etc. y la distribución de la droga dentro de estos compartimentos.

"**Grado de unión a suero sanguíneo**" significa la propensión de una droga para interactuar y unirse con proteínas del suero de la sangre, tales como albúmina, conduciendo a una reducción o pérdida de la actividad biológica de la droga.

Los parámetros farmacocinéticos también incluyen biodisponibilidad, tiempo de retraso (Tlag), Tmax, tasas de absorción, mayor comienzo y/o Cmax para una cantidad dada de droga administrada. "Biodisponibilidad" significa la cantidad de una droga en el compartimento sanguíneo. "Tiempo de retraso" significa el retardo de tiempo entre la administración de la droga y su detección y medibilidad en sangre o plasma.

"**Tmax**" es el tiempo después del cual se alcanza la concentración en sangre máxima de la droga, y "Cmax" es la concentración en sangre máxima obtenida con una droga dada. El tiempo para

alcanzar una concentración en sangre o tejido de la droga que se requiere para su efecto biológico está influenciado por todos los parámetros. Los parámetros farmacocinéticos de anticuerpos de cadena única biespecíficos que exhiben especificidad de especies cruzadas, lo que puede ser determinado en ensayos preclínicos con animales en primates no-chimpancé como se describe anteriormente, también están expuestos por ejemplo, en la publicación de Schlereth *et al.* (Cancer Immunol. Immunother. 20 (2005), 1-12).

El término "**toxicidad**" como se utiliza en la presente se refiere a los efectos tóxicos de una droga manifestados en eventos adversos o eventos adversos graves. Estos eventos secundarios pueden referirse a la falta de tolerancia de la droga en general y/o una falta de tolerancia local después de la administración. Toxicidad también podría incluir efectos teratogénicos o cancerígenos causados por la droga.

Las expresiones "**seguridad**", "seguridad en vivo" o "tolerancia" como se usan en la presente definen la administración de una droga sin inducir efectos adversos graves directamente después de la administración (tolerancia local) y durante un período más largo de la aplicación de la droga. La "seguridad", "seguridad en vivo" o "tolerancia" pueden ser evaluadas por ejemplo, a intervalos regulares durante el tratamiento y el período de seguimiento. Las medidas incluyen la evaluación clínica, por ejemplo, manifestaciones orgánicas, y la detección de anomalías de laboratorio. La evaluación clínica puede llevarse a cabo y las desviaciones en los resultados normales grabadas/codificadas según estándares de NCI-CTC y/o MedDRA. Las manifestaciones orgánicas pueden incluir criterios tales como alergia/inmunología, médula sanguínea/ósea, arritmia cardíaca, coagulación y similares, tal como se expone por ejemplo, en *Common Terminology Criteria for Adverse Events* v3.0 (CTCAE). Los parámetros de laboratorio que se pueden ensayar incluyen, por ejemplo, hematología, química clínica, perfil de coagulación y análisis de orina y examen de otros fluidos corporales tales como suero, plasma, fluido linfoide o cefalorraquídeo, licor y similares. se puede por lo tanto evaluar la seguridad, por ejemplo, mediante examen físico, técnicas de imagen (es decir, ecografía, rayos X, tomografías computarizadas, imágenes por resonancia magnética (MRI), otras mediciones con aparatos técnicos (es decir, electrocardiograma), signos vitales, mediante la medición de los parámetros de laboratorio y registro de eventos adversos. Por ejemplo, eventos adversos en primates no-chimpancés en los usos y métodos de acuerdo con la invención pueden ser examinados por métodos histopatológicos y/o histoquímicos.

La expresión "**dosis efectiva**" o "dosificación efectiva" se define como una cantidad suficiente para conseguir o al menos conseguir parcialmente el efecto deseado. La expresión "dosis terapéuticamente eficaz" se define como una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente la enfermedad y sus complicaciones en un paciente que ya padece la enfermedad. Las cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad de la infección y el estado

general del propio sistema inmune del sujeto. El término "paciente" incluye sujetos humanos y otros mamíferos que reciben tratamiento ya sea profiláctico o terapéutico.

La expresión "**dosis efectiva y no tóxica**" tal como se utiliza en la presente se refiere a una dosis tolerable de una molécula de unión de la invención que es lo suficientemente alta para causar el agotamiento de células patológicas, la eliminación del tumor, la reducción del tumor o la estabilización de la enfermedad sin o esencialmente sin efectos tóxicos importantes. Tales dosis eficaces y no tóxicas, pueden ser determinadas por ejemplo, mediante estudios de escala de dosis descriptos en la técnica y deben ser inferiores a la dosis que induce graves efectos adversos secundarios (toxicidad limitante de la dosis, DLT).

Las expresiones anteriores también son utilizadas, por ejemplo, en la "Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals S6; ICH Harmonised Tripartite Guideline"; ICH Steering Committee reunido el 16 de julio de 1997.

La dosificación apropiada, o cantidad terapéuticamente eficaz, de la molécula de unión de la invención dependerá de lá afección a tratar, la gravedad de la afección, la terapia anterior, y la historia clínica del paciente y respuesta al agente terapéutico. La dosis apropiada puede ser ajustada de acuerdo al juicio del médico a cargo de tal manera que pueda ser administrada al paciente una vez o durante una serie de administraciones. La composición farmacéutica puede ser administrada como un agente terapéutico único o en combinación con terapias adicionales tales como terapias contra el cáncer, según sea necesario.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención son particularmente útiles para la administración parenteral, es decir, por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa, intra-articular y/o intra-sinovial. La administración parenteral puede ser por inyección en bolo o infusión continua.

Si la composición farmacéutica ha sido liofilizada, el material liofilizado es primero reconstituido en un líquido adecuado antes de la administración. El material liofilizado puede ser reconstituido en, por ejemplo, agua bacteriostática para inyección (BWFI), solución salina fisiológica, solución salina tamponada con fosfato (PBS), o la misma formulación en que había estado la proteína antes de la liofilización.

Preferiblemente, la molécula de unión de la invención o producida por un procedimiento de la invención es utilizada en la prevención, tratamiento o mejora de una enfermedad seleccionada de una enfermedad proliferativa, una enfermedad tumoral, o un trastorno inmunológico.

Una realización alternativa de la invención proporciona un método para la prevención, tratamiento o mejora de una enfermedad seleccionada de una enfermedad proliferativa, una enfermedad tumoral, o un trastorno inmunológico que comprende la etapa de administrar a un paciente en la

necesidad de ello la molécula de unión de la invención o producida por un procedimiento de la invención.

Las formulaciones descriptas en la presente son útiles como composiciones farmacéuticas en el tratamiento, mejora y/o prevención de la enfermedad médica patológica como se describe en la presente en un paciente en necesidad del mismo. El término "**tratamiento**" se refiere tanto al tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas o preventivas. El tratamiento incluye la aplicación o administración de la formulación al cuerpo, un tejido aislado, o células de un paciente que tiene una enfermedad/trastorno, un síntoma de una enfermedad/trastorno, o una predisposición hacia una enfermedad/trastorno, con el propósito de curar, sanar, aliviar, calmar, alterar, remediar, mejorar, superar, o afectar a la enfermedad, el síntoma de la enfermedad, o la predisposición a la enfermedad.

Aquellos "**en necesidad de tratamiento**" incluyen aquellos que ya padecen el trastorno, así como aquellos en los que el trastorno se va a prevenir. El término "enfermedad" es cualquier condición que se beneficiaría del tratamiento con la formulación de proteína descripta en la presente. Esto incluye los trastornos crónicos y agudos o enfermedades que incluyen aquellas condiciones patológicas que predisponen al mamífero a la enfermedad en cuestión. Los ejemplos no limitantes de enfermedades/trastornos a tratar en la presente incluyen enfermedad proliferativa, una enfermedad tumoral, o un trastorno inmunológico.

Preferiblemente, la molécula de unión de la invención es para uso en la prevención, tratamiento o mejora de trastornos de las células B que se correlacionan con (sobre)expresión de BCMA, tales como trastornos de células plasmáticas, y/o enfermedades autoinmunes. La enfermedad autoinmune es, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide.

La citotoxicidad mediada por moléculas de unión biespecíficas BCMA/CD3 puede medirse de varias maneras. Las células efectoras pueden ser por ejemplo células T positivas CD8 (humanas) enriquecidas estimuladas o células mononucleares de sangre periférica (PBMC) (humanas) no estimuladas. Si las células diana son de origen macaco o expresan o están transfectadas con BCMA de macaco, las células efectoras deben también ser de origen macaco tal como la línea celular T de macaco, por ejemplo 4119LnPx. Las células diana deben expresar (al menos el dominio extracelular de) BCMA, por ejemplo, BCMA humano o de macaco. Las células diana pueden ser una línea celular (tal como CHO) que está estable o transitoriamente transfectada con BCMA, por ejemplo, BCMA humano o de macaco. Alternativamente, las células diana puede ser una línea celular expresadora natural positiva de BCMA, como la línea celular de mieloma múltiple humano L363 o NCI-H929. Por lo general, se espera que los valores de EC_{50} sean más bajos con líneas celulares diana que expresan mayores niveles de BCMA en la superficie celular. La relación de efector a célula diana (E:T) es de usualmente aproximadamente 10:1, pero puede variar también. Se puede medir la actividad citotóxica de moléculas de unión biespecíficas a BCMA/CD3

en un ensayo de liberación de cromo 51 (tiempo de incubación de aproximadamente 18 horas) o en el ensayo de citotoxicidad basado en FACS (tiempo de incubación de aproximadamente 48 horas). También son posibles modificaciones del tiempo de incubación del ensayo (reacción citotóxica). Otros métodos de medición de la citotoxicidad son bien conocidos para la persona experta y comprenden ensayos de MTT o MTS, ensayos basados en ATP, incluyendo ensayos bioluminiscentes, ensayo de sulforodamina B (SRB), ensayo WST, ensayo clonogénico y la tecnología ECIS.

La actividad citotóxica mediada por moléculas de unión biespecífica a BCMA/CD3 de la presente invención es preferiblemente medida en un ensayo de citotoxicidad en base a células. Se representa por el valor de EC_{50}, que corresponde a la mitad de la concentración máxima efectiva (concentración de la molécula de unión que induce una respuesta citotóxica a medio camino entre la línea base y el máximo).

También se proporciona por la presente invención un método para el tratamiento o mejora de trastornos de las células B que se correlacionan con (sobre)expresión de BCMA, tales como trastornos de células plasmáticas, y/o enfermedades autoinmunes, que comprende la etapa de administrar a un sujeto en necesidad del mismo la molécula de unión de la invención. La enfermedad autoinmune es, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide.

En los trastornos de células plasmáticas, un clon de células plasmáticas se multiplica sin control. Como resultado, este clon produce grandes cantidades de un solo anticuerpo (monoclonal) conocido como la proteína-M. En algunos casos, tales como con gammapatías monoclonales, el anticuerpo producido es incompleto, consistiendo en sólo cadenas livianas o cadenas pesadas. Estas células plasmáticas anormales y los anticuerpos que producen están usualmente limitados a un tipo.

Preferiblemente, el trastorno de las células plasmáticas se selecciona del grupo que consiste en mieloma múltiple, plasmocitoma, leucemia de células plasmáticas, macroglobulinemia, amiloidosis, macroglobulinemia de Waldenstrom, plasmocitoma óseo solitario, plasmocitoma extramedular, mieloma osteosclerótico, enfermedades de la cadena pesada, la gammapatía monoclonal de significado incierto, y mieloma múltiple latente.

En otro aspecto, se proporcionan kits que comprenden una molécula de unión de la invención, una molécula de ácido nucleico de la invención, un vector de la invención, o una célula hospedadora de la invención. El kit puede comprender uno o más viales que contienen la molécula de unión e instrucciones de uso. El kit también puede contener medios para la administración de la molécula de unión de la presente invención tal como una jeringa, bomba, infusor o similares, medios para la reconstitución de la molécula de unión de la invención y/o medios para diluir la molécula de unión de la invención.

En otro aspecto de la invención, el segundo dominio de unión es capaz de unirse a CD3 épsilon. En aún otro aspecto de la invención, el segundo dominio de unión es capaz de unirse a CD3 humano y a CD3 de macaco, preferiblemente CD3 épsilon humano y a CD3 épsilon de macaco. Adicionalmente o alternativamente, el segundo dominio de unión es capaz de unirse a CD3 épsilon de *Callithrix jacchus*, *Saguinus oedipus* y/o *Saimiri sciureus*. De acuerdo a estas realizaciones, uno o ambos dominios de unión de la molécula de unión de la invención son preferiblemente específicos de especies cruzadas para miembros del orden mamífero de primates. Se describen dominios de unión a CD3 específicos de especies cruzadas en WO 2008/119567.

Es particularmente preferido para la molécula de unión de la presente invención que el segundo dominio de unión capaz de unirse al complejo CD3 receptor de células T comprenda una región VL que comprende CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 seleccionados de:

(a) CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 27 de WO 2008/119567, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 28 de WO 2008/119567 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 29 de WO 2008/119567;

(b) CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 117 de WO 2008/119567, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 118 de WO 2008/119567 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 119 de WO 2008/119567; y

(c) CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 153 de WO 2008/119567, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 154 de WO 2008/119567 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 155 de WO 2008/119567.

En una realización alternativamente preferida de la molécula de unión de la presente invención, el segundo dominio de unión capaz de unirse al complejo CD3 receptor de células T comprende una región VH que comprende CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 seleccionados de:

(a) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 12 de WO 2008/119567, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 13 de WO 2008/119567 y CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 14 de WO 2008/119567;

(b) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 30 de WO 2008/119567, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 31 de WO 2008/119567 y CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 32 de WO 2008/119567;

(c) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 48 de WO 2008/119567, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 49 de WO 2008/119567 y CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 50 de WO 2008/119567;

(d) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 66 e WO 2008/119567, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 67 de WO 2008/119567 y CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 68 de WO 2008/119567;

(e) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 84 de WO 2008/119567, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 85 de WO 2008/119567 y CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 86 de WO 2008/119567;

(f) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 102 de WO 2008/119567, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 103 de WO 2008/119567 y CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 104 de WO 2008/119567;

(g) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 120 de WO 2008/119567, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 121 de WO 2008/119567 y CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 122 de WO 2008/119567;

(h) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 138 de WO 2008/119567, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 139 de WO 2008/119567 y CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 140 de WO 2008/119567;

(i) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 156 de WO 2008/119567, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 157 de WO 2008/119567 y CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 158 de WO 2008/119567; y

(j) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 174 de WO 2008/119567, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 175 de WO 2008/119567 y CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 176 de WO 2008/119567.

Es además preferido para la molécula de la presente invención que el segundo dominio de unión capaz de unirse al complejo CD3 receptor de células T comprenda una región VL seleccionada del grupo que consiste en una región VL como se describe en SEQ ID NO: 35, 39, 125, 129, 161 o 165 de WO 2008/119567.

Es alternativamente preferido que el segundo dominio de unión capaz de unirse al complejo CD3 receptor de células T comprenda una región VH seleccionada del grupo que consiste en una región VH como se describe en SEQ ID NO: 15, 19, 33, 37, 51, 55, 69, 73, 87, 91, 105, 109, 123, 127, 141, 145, 159, 163, 177 o 181 de WO 2008/119567.

Más preferiblemente, la molécula de unión de la presente invención está caracterizada por el segundo dominio de unión capaz de unirse al complejo CD3 receptor de células T que comprende una región VL y una región VH seleccionada del grupo que consiste en:

(a) una región VL como se describe en SEQ ID NO: 17 o 21 de WO 2008/119567 y una región VH como se describe en SEQ ID NO: 15 o 19 de WO 2008/119567;

(b) una región VL como se describe en SEQ ID NO: 35 o 39 de WO 2008/119567 y una región VH como se describe en SEQ ID NO: 33 o 37 de WO 2008/119567;

(c) una región VL como se describe en SEQ ID NO: 53 o 57 de WO 2008/119567 y una región VH como se describe en SEQ ID NO: 51 o 55 de WO 2008/119567;

(d) una región VL como se describe en SEQ ID NO: 71 o 75 de WO 2008/119567 y una región VH como se describe en SEQ ID NO: 69 o 73 de WO 2008/119567;

(e) una región VL como se describe en SEQ ID NO: 89 o 93 de WO 2008/119567 y una región VH como se describe en SEQ ID NO: 87 o 91 de WO 2008/119567;

(f) una región VL como se describe en SEQ ID NO: 107 o 111 de WO 2008/119567 y una región VH como se describe en SEQ ID NO: 105 o 109 de WO 2008/119567;

(g) una región VL como se describe en SEQ ID NO: 125 o 129 de WO 2008/119567 y una región VH como se describe en SEQ ID NO: 123 o 127 de WO 2008/119567;

(h) una región VL como se describe en SEQ ID NO: 143 o 147 de WO 2008/119567 y una región VH como se describe en SEQ ID NO: 141 o 145 de WO 2008/119567;

(i) una región VL como se describe en SEQ ID NO: 161 o 165 de WO 2008/119567 y una región VH como se describe en SEQ ID NO: 159 o 163 de WO 2008/119567; y

(j) una región VL como se describe en SEQ ID NO: 179 o 183 de WO 2008/119567 y una región VH como se describe en SEQ ID NO: 177 o 181 de WO 2008/119567.

De acuerdo con una realización preferida de la molécula de unión de la presente invención, en particular el segundo dominio de unión capaz de unirse al complejo CD3 receptor de células T, los pares de regiones VH y regiones VL están en el formato de un anticuerpo de cadena sencilla (scFv). Las regiones VH y VL están dispuestas en el orden VH-VL o VL-VH. Se prefiere que la región VH esté posicionada N-terminal a una secuencia de enlace (*linker sequence*). La región VL está posicionada en C-terminal de la secuencia de enlace.

Una forma de realización preferida de la molécula de unión descrita anteriormente de la presente invención se caracteriza por el segundo dominio de unión capaz de unirse al complejo CD3 receptor de células T que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 23, 25, 41, 43, 59, 61, 77, 79, 95, 97, 113, 115, 131, 133, 149, 151, 167, 169, 185 o 187 de WO 2008/119567.

En una realización, el primero o el segundo dominio de unión es o se deriva de un anticuerpo. En otra realización, ambos dominios de unión son o se derivan de un anticuerpo.

También se prefiere para la molécula de unión de la invención que el primer y segundo dominio de unión formen una molécula que se selecciona del grupo de $(scFv)_2$, $(mAb\ de\ dominio\ único)_2$, scFv- mAb de dominio único, diacuerpo u oligómeros de los mismos.

Está contemplado asimismo que las moléculas de unión biespecíficas para BCMA/CD3 de la presente invención son capaces de exhibir eficacia terapéutica o actividad anti-tumor. Esto se puede evaluar, por ejemplo, en un estudio como se describe en los Ejemplos adjuntos, por ejemplo en el Ejemplo A19 (modelo de xenoinjerto de tumor humano en etapa avanzada). La persona experta sabe cómo modificar o adaptar ciertos parámetros de este estudio, tal como el número de células tumorales inyectadas, el sitio de la inyección, el número de trasplantes de células T humanas, la cantidad de moléculas de unión biespecíficas para BCMA/CD3 a administrar, y las

líneas de tiempo, sin dejar de llegar a un resultado significativo y reproducible. Preferiblemente, la inhibición del crecimiento del tumor T/C [%] es 70 o 60 o inferior, más preferiblemente 50 o 40 o inferior, aún más preferiblemente al menos 30 o 20 o inferior y más preferiblemente 10 o inferior, 5 o inferior o aún 2,5 o inferior.

Preferiblemente, las moléculas de unión biespecíficas para BCMA/CD3 de la presente invención no inducen/median lisis o no inducen esencialmente / median lisis de células negativas de BCMA tales como HL60, MES-SA, y SNU-16. La expresión "no induce lisis", "no induce esencialmente lisis", "no media lisis" o "no media esencialmente lisis" significa que una molécula de unión de la presente invención no induce o media lisis de más del 30%, preferiblemente no más de 20%, más preferiblemente no más de 10%, particularmente preferiblemente no más de 9%, 8%, 7%, 6% o 5% de células negativas de BCMA, por lo que la lisis de una línea celular positiva para BCMA tales como NCI-H929, L-363 o OPM-2 se establece en 100%. Esto se aplica para concentraciones de moléculas de unión de al menos hasta 500 nM. La persona experta sabe cómo medir lisis celular sin necesitarse adicionales explicaciones. Más aún, esta descripción provee una instrucción específica sobre cómo medir lisis celular; ver Ejemplo A20 más adelante.

La presente invención también proporciona moléculas de unión que comprenden una cualquiera de las secuencias de aminoácidos mostradas en la SEQ ID NOs: 1-1000 y 1022-1093.

Preferentemente, una molécula de unión comprende tres secuencias VH CDR (llamadas "VH CDR1", "VH CDR2", "VH CDR3", véase la 4ta columna de la tabla de secuencias adjunta) de una molécula de unión denominada " BCMA-(X)", donde X es 1-100 (véase la 2da columna de la tabla de secuencias adjunta) y/o tres secuencias VL CDR (llamadas "VL CDR1", "VH CDR2", "VH CDR3", véase la 4ta columna de la tabla de secuencias adjunta) de un término de molécula de unión BCMA-X , donde X es 1-100 (véase la 2da columna de la tabla de secuencias adjunta) .

Preferentemente, una molécula de unión comprende una secuencia VH y/o VL tal como es dada en la tabla de secuencia adjunta (véase la 4ta columna de la tabla de secuencias adjunta: "VH" y "VL").

Preferentemente, una molécula de unión comprende una secuencia de scFv tal como es dada en la tabla de secuencia anexa (véase la 4ta columna de la tabla de secuencias adjunta: "scFv").

Preferentemente, una molécula de unión comprende una secuencia de molécula biespecífica tal como es dada en la tabla de secuencias adjunta (véase la 4ta columna de la tabla de secuencias adjunta: "molécula biespecífica").

La presente invención también se refiere a un agente de unión biespecífico que comprende al menos dos dominios de unión, que comprenden un primer dominio de unión y un segundo dominio de unión, en donde dicho primer dominio de unión se une al antígeno de maduración de células B BCMA y en donde dicho segundo dominio de unión se une a CD3 (ítem general 1), incluyendo también los siguientes ítems generales (IG):

IG 2. El agente de unión biespecífico del ítem 1, en donde dicho primer dominio de unión se une al dominio extracelular de BCMA y dicho segundo dominio de unión se une a la cadena ε de CD3.

IG 3. Un agente de unión biespecífico del ítem general 1 o 2 que está en el formato de un anticuerpo de longitud completa o un fragmento de anticuerpo.

IG 4. Un agente de unión biespecífico del ítem general 3 en el formato de un anticuerpo de longitud completa, en donde dicho primer dominio de unión a BCMA se deriva de ratón y en donde dicho segundo dominio de unión a CD3 se deriva de rata.

IG 5. Un agente de unión biespecífico del ítem general 3, que está en el formato de un fragmento de anticuerpo en forma de un diacuerpo que comprende un dominio variable de cadena pesada conectado a un dominio variable de cadena liviana en la misma cadena polipeptídica de modo que los dos dominios no se aparean.

IG 6. Un agente de unión biespecífico del ítem general 1 o 2 que está en el formato de un anticuerpo de cadena única biespecífico que consiste en dos moléculas scFv conectadas a través de un péptido de enlace o mediante una molécula de albúmina de suero humano.

IG 7. El agente de unión biespecífico del ítem general 6, las regiones de cadena pesada (VH) y las correspondientes regiones variables de la cadena liviana (VL) están dispuestos, a partir de N-terminal hacia C-terminal, en el orden
VH(BCMA)-VL(BCMA) -VH(CD3)-VL(CD3),
VH(CD3)-VL(CD3) -VH(BCMA)-VL(BCMA) ó
VH CD3)-VL(CD3)-VL(BCMA)-VH(BCMA).

IG 8. Un agente de unión biespecífico del ítem general 1 o 2, que está en el formato de un dominio de inmunoglobulina de dominio único seleccionado de VHHs o VHs.

IG 9. El agente de unión biespecífico del ítem general 1 o 2, que está en el formato de una molécula Fv que tiene cuatro dominios variables de anticuerpos con al menos dos dominios de unión, en donde al menos un dominio de unión es específico para BCMA humano y al menos un dominio de unión es específico para CD3 humano.

IG 10. Un agente de unión biespecífico del ítem general 1 o 2, que está en el formato de una molécula de unión de cadena única que consiste en un primer dominio de unión específico para BCMA, una sub-región constante que se encuentra situada C-terminal a dicho primer dominio de unión, un enlazador (linker) escorpión situado C-terminal a la sub-región

constante, y un segundo dominio de unión específico para CD3, que se encuentra situado C-terminal a dicha sub-región constante.

IG 11. El agente de unión biespecífico del ítem general 1 o 2, que está en el formato de una molécula de tipo anticuerpo que se une a BCMA a través de dos Fv cadena pesada/cadena liviana de un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo y que se une a CD3 a través de un dominio de unión que ha sido modificado en los bucles no-CDR de la cadena pesada o de la cadena liviana de dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo.

IG 12. Un agente de unión biespecífico del ítem 1 que está en el formato de una molécula biespecífica de repetición de anquirina.

IG 13. Un agente de unión biespecífico del ítem general 1, en donde dicho primer dominio de unión tiene un formato seleccionado de los formatos definidos en cualquiera de los ítems 3 a 12 y en donde dicho segundo dominio de unión tiene un formato diferente seleccionado de los formatos definidos en uno cualquiera de los ítems 3 a 12.

IG 14. Un agente de unión biespecífico de ítem general 1 que es un péptido bicíclico.

IG 15. Una composición farmacéutica que contiene al menos un agente de unión biespecífico de uno cualquiera de los ítems generales 1 a 14.

IG 16. Un agente de unión biespecífico de uno cualquiera de los ítems generales 1 a 14 o una composición farmacéutica del ítem 14 para el tratamiento de trastornos de células plasmáticas o de otros trastornos de células B que se correlacionan con la expresión de BCMA y para el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

IG 17. Un agente biespecífico de unión de uno cualquiera de los ítems generales 1 a 14 o una composición farmacéutica del ítem 15 para el tratamiento de trastornos de células plasmáticas seleccionados de plasmocitoma, leucemia de células plasmáticas, mieloma múltiple, macroglobulinemia, amiloidosis, macroglobulinemia de Waldenstrom, plasmocitoma óseo solitario, plasmocitoma extramedular, mieloma osteosclerótico, las enfermedades de la cadena pesada, la gammapatía monoclonal de significado incierto, mieloma múltiple latente.

Variaciones de los ítems anteriores son derivables de la EP 10 191 418.2 las cuales también están incluidas en la presente.

Descripción Detallada

La presente invención se refiere específicamente a grupos de moléculas de unión que están agrupados juntos como sigue. Las definiciones, realizaciones y/o aspectos como los descriptos anteriormente son aplicables al grupo de moléculas de unión que sigue.

Primer Grupo de Moléculas de Unión (A)

El primer grupo de moléculas de unión comprende un primer un segundo dominio de unión, en donde el primer dominio de unión es capaz de unirse al clúster de epítopes 3 y as clúster de epítopes 4 de BCMA, y el segundo dominio de unión es capaz de unirse al complejo CD3 receptor de células T.

Así, en un primer aspecto, la presente invención provee una molécula de unión que es al menos biespecífica, que comprende un primer y un segundo dominio de unión, en donde

(a) el primer dominio de unión es capaz de unirse al clúster de epítopes 3 y al clúster de epítopes 4 de BCMA; y

(b) el segundo dominio de unión es capaz de unirse al complejo CD3 receptor de células T; y

en donde el clúster de epítopes 3 de BCMA corresponde a los residuos aminoácidos 24 a 41 de la secuencia descripta en SEQ ID NO: 1002, y el clúster de epítopes 4 de BCMA corresponde a los residuos aminoácidos 42 a 54 de la secuencia descripta en SEQ ID NO: 1002.

También está contemplado que el primer dominio de unión de la presente invención es capaz de unirse simultáneamente al clúster de epítopes 3 (SEQ ID NO: 1016) y 4 (SEQ ID NO: 1019) de BCMA humano.

En un aspecto adicional, el primer dominio de unión de la molécula de unión de la presente invención no es capaz de unirse al dominio extracelular quimérico de BCMA como se describe en la SEQ ID NO: 1015. En otras palabras, el clúster de epítopes E7, o más específicamente, el residuo aminoácido 39 (arginina) de SEQ ID NO: 1002, juega un rol antigénico importante en la unión del primer dominio de unión a BCMA. Si este aminoácido es cambiado por otro aminoácido, preferiblemente por medio de una sustitución no conservativa, tal como una sustitución con prolina o alanina, el primer dominio de unión de la molécula de unión de la presente invención no es más capaz de unirse al dominio extracelular de BCMA.

La expresión "no es capaz de unirse" significa que el primer dominio de unión de la molécula de unión de la presente invención no se une al BCMA quimérico humano/murino, por ejemplo como se representa en las SEQ ID NO: 1015, es decir, no muestra reactividad de más de 30%, preferiblemente más de 20%, más preferiblemente más de 10%, con especial preferencia de más de 9%, 8%, 7%, 6% o 5%, preferiblemente bajo las condiciones aplicadas en los ejemplos anexos a, con el BCMA quimérico humano/murino, por ejemplo como se representa en las SEQ ID NO: 1015.

En un aspecto, el primer dominio de unión de la presente invención es capaz de unirse al clúster de epítopes 3 y 4 de BCMA humano, preferiblemente BCMA ECD humano. En consecuencia, cuando el clúster de epítopes respectivo en la proteína BCMA humana se intercambia con el clúster de epítopes respectivo de un antígeno BCMA murino (resultando en un constructo que comprende BCMA humano, en el que el clúster de epítopes 3 y/o 4 humano se sustituye con el clúster de epítopes murino respectivo (ver por ejemplo la SEQ ID NO: 1011 y 1012 respectivamente), se producirá una disminución en la unión del dominio de unión. Dicha disminución es preferiblemente al menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, más preferiblemente al menos 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o incluso 100% en comparación con el clúster de epítopes respectivo en la proteína BCMA humana, en el que la unión al clúster de epítopes respectivo en la proteína BCMA humana se establece en el 100%. Está contemplado que las mencionadas quimeras BCMA humana/BCMA murino se expresen en células CHO. También está contemplado que las quimeras BCMA humana/BCMA murinos, preferiblemente la quimera E3 murino/BCMA humano, se fusionen con un dominio transmembrana y/o un dominio citoplasmático de una proteína unida a membrana diferente tal como EpCAM; ver Figura 2a.

Un método para ensayar esta pérdida de unión debida al intercambio con el clúster de epítopes respectivo de un antígeno BCMA no humano (por ejemplo murino) es descripto en los Ejemplos A adjuntos, en particular en los Ejemplos A1-A3. Un método adicional para determinar la contribución de un residuo específico de un antígeno diana al reconocimiento mediante una dada molécula de unión o dominio de unión es el rastreo de alanina (alanine scanning) (ver por ejemplo Morrison KL & Weiss GA. Cur Opin Chem Biol. 2001 Jun; 5(3):302-7), donde cada residuo a ser analizado es reemplazado por alanina, por ejemplo mediante mutagénesis sitio-dirigida. Se utiliza alanina debido a que es no voluminosa, químicamente inerte, con grupo funcional metilo que no obstante imita las preferencias de estructura secundaria que poseen muchos de los otros aminoácidos. A veces pueden ser utilizados aminoácidos voluminosos tales como valina o leucina, en casos en donde se desea la conservación del tamaño de los residuos mutados. El rastreo de alanina es una tecnología madura que ha sido utilizada durante un extenso período de tiempo.

En un aspecto, el primer dominio de unión de la presente invención se une al clúster de epítopes 3 y 4 de BCMA humano y es además capaz de unirse al BCMA de macaco preferiblemente al clúster de epítopes 3 y/o 4 de BCMA de macaco (SEQ ID NO: 1020 y 1021, respectivamente) tal como *Macaca mulatta* o *Macaca fascicularis*. Está contemplado que el primer dominio de unión se una o no se una a BCMA murino.

En concordancia, en una realización, un dominio de unión que se une a BCMA humano, en particular al clúster de epítopes 3 y 4 del dominio de proteína extracelular de BCMA formado por los residuos aminoácidos 24 a 41 y 42 a 54, respectivamente, de la secuencia humana como se representa en la SEQ ID NO: 1002, también se une a BCMA de macaco, en particular al clúster de

epítopes 3 y/o 4 del dominio de proteína extracelular de BCMA formada por los residuos aminoácidos 24 a 41 y 42 a 54, respectivamente, de la secuencia de BCMA de macaco como se representa en la SEQ ID NO: 1006.

En una realización, un primer dominio de unión de una molécula de unión es capaz de unirse al clúster de epítopes 3 y 4 de BCMA, en donde el clúster de epítopes 3 y 4 de BCMA corresponde a los residuos aminoácidos 24 a 41 y 41 a 53, respectivamente, de la secuencia representada en la SEQ ID NO: 1002 (polipéptido de longitud completa de BCMA humano) o SEQ ID NO: 1007 (dominio extracelular de BCMA humano:aminoácidos 1-54 de SEQ ID NO: 1002).

En un aspecto de la presente invención, el primer dominio de unión de la molécula de unión es adicional o alternativamente, capaz de unirse al clúster de epítopes 3 y/o 4 de BCMA de *Callithrix jacchus, Saguinus oedipus* y/o *Saimiri sciureus.*

La afinidad del primer dominio de unión para BCMA humano es preferiblemente ≤40 nM, más preferiblemente ≤35 nM, ≤15 nM, o ≤10 nM, aún más preferiblemente ≤5 nM, aún más preferiblemente ≤1 nM, aún más preferiblemente ≤0,5 nM, aún más preferiblemente ≤0,1 nM, y más preferiblemente ≤0,05 nM. La afinidad del primer dominio de unión para BCMA de macaco es preferiblemente es ≤15 nM, más preferiblemente ≤10 nm, aún más preferiblemente ≤5 nm, aún más preferiblemente ≤1 nM, aún más preferiblemente ≤0,5 nm, aún más preferiblemente ≤0,1 nM, y lo más preferiblemente ≤0,05 nM o aún ≤0,01 nM. La afinidad se puede medir, por ejemplo, en un ensayo Biacore o en un ensayo de Scatchard, por ejemplo como se describe en los Ejemplos. La diferencia de afinidad para la unión a BCMA macaco versus BCMA humano es preferiblemente [1:10-1:05] o [5:01-10:01], más preferiblemente [1:05-5:01], y lo más preferiblemente [1:2-3:1] o aún [1:1-3:1]. Otros métodos de determinación de la afinidad son bien conocidos por la persona experta.

La citotoxicidad mediada por moléculas de unión biespecíficas BCMA/CD3 puede medirse de varias maneras. Las células efectoras pueden ser por ejemplo células T positivas CD8 (humanas) enriquecidas estimuladas o células mononucleares de sangre periférica (PBMC) (humanas) no estimuladas. Si las células diana son de origen macaco o expresan o están transfectadas con BCMA macaco, las células efectoras deben también ser de origen macaco tal como la línea celular T de macaco, por ejemplo 4119LnPx. Las células diana deben expresar (al menos el dominio extracelular de) BCMA, por ejemplo, BCMA humano o de macaco. Las células diana pueden ser una línea celular (tal como CHO) que está estable o transitoriamente transfectada con BCMA, por ejemplo, BCMA humano o de macaco. Alternativamente, las células diana puede ser una línea celular expresadora natural positiva de BCMA, como la línea celular de mieloma múltiple humano L363 o NCI-H929. Por lo general, se espera que los valores de EC_{50} sean más bajos con líneas celulares diana que expresan mayores niveles de BCMA en la superficie celular. La relación de efector a célula diana (E:T) es de usualmente aproximadamente 10:1, pero puede variar también.

Se puede medir la actividad citotóxica de moléculas de unión biespecíficas a BCMA/CD3 en un ensayo de liberación de cromo 51 (tiempo de incubación de aproximadamente 18 horas) o en el ensayo de citotoxicidad basado en FACS (tiempo de incubación de aproximadamente 48 horas). También son posibles modificaciones del tiempo de incubación del ensayo (reacción citotóxica). Otros métodos de medición de la citotoxicidad son bien conocidos para la persona experta y comprenden ensayos de MTT o MTS, incluyendo ensayos basados en ATP, incluyendo ensayos bioluminiscentes, ensayo de sulforodamina B (SRB), ensayo WST, ensayo clonogénico y la tecnología ECIS.

La actividad citotóxica mediada por moléculas de unión biespecífica a BCMA/CD3 de la presente invención es preferiblemente medida en un ensayo de citotoxicidad en base a células. Se representa por el valor de la EC_{50}, que corresponde a la mitad de la concentración máxima efectiva (concentración de la molécula de unión que induce una respuesta citotóxica a medio camino entre la línea base y el máximo). Preferiblemente, el valor EC_{50} de las moléculas de unión biespecíficas a BCMA/CD3 es ≤20.000 pg/ml, más preferiblemente ≤5000 pg/ml, aún más preferiblemente ≤1000 pg/ml, aún más preferiblemente ≤500 pg/ml, aún más preferiblemente ≤250 pg/ml, aún más preferiblemente ≤100 pg/ml, aún más preferiblemente ≤50 pg/ml, aún más preferiblemente ≤10 pg/ml, y lo más preferiblemente ≤5 pg/ml.

Cualquiera de los valores anteriormente proporcionados de EC_{50} se puede combinar con cualquiera de los escenarios del ensayo de citotoxicidad basado en células indicados. Por ejemplo, cuando se utilizan como células efectoras células T positivas para CD8 (humano) o una línea de células T de macaco, el valor de EC_{50} de la molécula de unión biespecífica para BCMA/CD3 es preferiblemente ≤1000 pg/ml, más preferiblemente ≤500 pg/ml, aún más preferiblemente ≤250 pg/ml, aún más preferiblemente ≤100 pg/ml, aún más preferiblemente ≤ 50 pg/ml, aún más preferiblemente ≤10 pg/ml, y lo más preferiblemente ≤5 pg/ml. Si en este ensayo las células diana son células transfectadas con BCMA (humano o macaco) tales como células CHO, el valor de EC_{50} de la molécula de unión biespecífica para BCMA/CD3 es preferiblemente ≤150 pg/ml, más preferiblemente ≤100 pg/ml, aún más preferiblemente ≤50 pg/ml, aún más preferiblemente ≤30 pg/ml, aún más preferiblemente ≤10 pg/ml, y lo más preferiblemente ≤5 pg/ml. Si las células diana es una línea celular expresadora natural positive de BCMA, entonces el valor de EC_{50} es preferiblemente ≤250 pg/ml, aún más preferiblemente ≤200 pg/ml, aún más preferiblemente ≤100 pg/ml, aún más preferiblemente ≤150 pg/ml, aún más preferiblemente ≤100 pg/ml, y lo más preferiblemente ≤50 pg/ml, o menor. Cuando se utilizan PBMCs (humanas) como células efectoras, el valor de EC_{50} de la molécula de unión biespecífica para BCMA/CD3 es preferiblemente ≤1000 pg/ml, más preferiblemente ≤750 pg/ml, más preferiblemente ≤500 pg/ml, aún más preferiblemente ≤250 pg/ml, aún más preferiblemente ≤100 pg/ml, y lo más preferiblemente ≤50 pg/ml, o menor.

La diferencia en la actividad citotóxica entre la isoforma monomérica y dimérica de moléculas de unión biespecíficas individuales para BCMA/CD3 (tales como anticuerpos) se conoce como "diferencia de potencia". Esta diferencia de potencia puede por ejemplo ser calculada como la relación entre los valores EC_{50} de las moléculas de monómero y dímero. Las diferencias de potencia de las moléculas de unión biespecíficas para BCMA/CD3 ensayadas de la presente invención son preferiblemente ≤5, más preferiblemente ≤4, aún más preferiblemente ≤3, aún más preferiblemente ≤2 y lo más preferiblemente ≤1.

Preferiblemente, las moléculas de unión biespecífica BCMA/CD3 de la presente invención no se unen o reaccionan de un modo cruzado con BAFF-R humano y/o TACI humano. Los métodos para detectar reactividad cruzada con BAFF-R humano y/o TACI humano se describen en el Ejemplo A9.

Se prefiere también que las moléculas de unión biespecífica BCMA/CD3 de la presente invención tengan porcentajes de dímeros de igual a o menos de 1,5%, preferiblemente igual o menos de 0,8% después de tres ciclos de congelación/descongelación. Un ciclo de congelación/descongelación y la determinación del porcentaje de dímeros puede ser determinando de acuerdo con el Ejemplo A16.

Las moléculas de unión biespecíficas para BCMA/CD3 (tales como anticuerpos) de la presente invención muestran preferiblemente una termoestabilidad favorable con temperaturas de fusión por encima de 60°C, más preferiblemente entre 62°C y 63°C (ver Ejemplo A17).

Para determinar la potencial interacción de moléculas de unión biespecíficas de BCMA/CD3 (tales como anticuerpos) con proteínas plasmáticas humanas, puede llevarse a cabo un ensayo de interferencia de plasma (véase por ejemplo el Ejemplo A 18). En una realización preferida, no hay una reducción significativa de la unión a diana de las moléculas de unión biespecíficas para BCMA/CD3 mediada por proteínas plasmáticas. El valor relativo de interferencia de plasma es preferiblemente ≤ 2.

En una realización, el primer dominio de unión de la molécula de unión de la invención comprende una región VH que comprende CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 y una región VL que comprende CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 231, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 232, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 233, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 234, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 235 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 236;

(b) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 241, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 242, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 243, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 244, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 245 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 246;

(c) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 251, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 252, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 253, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 254, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 255 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 256;

(d) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 261, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 262, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 263, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 264, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 265 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 266;

(e) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 271, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 272, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 273, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 274, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 275 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 276;

(f) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 281, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 282, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 283, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 284, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 285 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 286;

(g) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 291, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 292, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 293, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 294, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 295 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 296;

(h) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 301, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 302, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 303, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 304, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 305 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 306;

(i) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 391, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 392, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 393, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 394, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 395 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 396;

(k) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 401, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 402, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 403, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 404, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 405 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 406;

(l) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 411, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 412, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 413, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 414, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 415 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 416;

(m) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 421, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 422, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 423, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 424, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 425 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 426;

(n) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 431, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 432, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 433, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 434, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 435 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 436;

(o) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 441, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 442, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 443, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 444, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO:445 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 446;

(p) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 451, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 452, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 453, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 454, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 455 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 456;

(q) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 461, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 462, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 463, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 464, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 465 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 466;

(r) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 471, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 472, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 473, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 474, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 475 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 476;

(s) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 481, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 482, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 483, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 484, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 485 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 486;

(t) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 491, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 492, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 493, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 494, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 495 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 496; y

(u) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 501, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 502, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 503, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 504, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 505 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 506.

En aún otra realización, el primer dominio de unión de la molécula de unión comprende una región VH seleccionada del grupo que consiste en una región VH como se describe en SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 247, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 277, SEQ ID NO: 287, SEQ ID NO: 297, SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO: 397, SEQ ID NO: 407, SEQ ID NO: 417, SEQ ID NO: 427, SEQ ID NO: 437, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 487, SEQ ID NO: 497, y SEQ ID NO: 507.

En otra realización, el primer dominio de unión de la molécula de unión comprende una región VL seleccionada del grupo que consiste en una región VL como se describe en SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 268, SEQ ID NO: 278, SEQ ID NO: 288, SEQ ID NO: 298, SEQ ID NO: 308, SEQ ID NO: 398, SEQ ID NO: 408, SEQ ID NO: 418, SEQ ID NO: 428, SEQ ID NO: 438, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 488, SEQ ID NO: 498, y SEQ ID NO: 508.

En una realización, el primer dominio de unión de la molécula de unión comprende una región VH y una región VL seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 237, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 238;

(b) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 247, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 248;

(c) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 257, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 258;

(d) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 267, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 268;

(e) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 277, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 278;

(f) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 287, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 288;

(g) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 297, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 298;

(h) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 307, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 308;

(i) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 397, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 398;

(k) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 407, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 408;

(l) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 417, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 418;

(m) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 427, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 428;

(n) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 437, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 438;

(o) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 447, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 448;

(p) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 457, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 458;

(q) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 467, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 468;

(r) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 477, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 478;

(s) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 487, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 488;

(t) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 497, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 498; y

(u) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 507, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 508.

En un ejemplo, el primer dominio de unión comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 259, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 279, SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 299, SEQ ID NO: 309, SEQ ID NO: 399, SEQ ID NO: 409, SEQ ID NO: 419, SEQ ID NO: 429, SEQ ID NO: 439, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 489, SEQ ID NO: 499, y SEQ ID NO: 509.

Una CDR-H1 preferida se muestra en la secuencia de aminoácidos DYYIN. Una CDR-H2 preferida se muestra en la secuencia de aminoácidos WIYFASGNSEYNQKFTG. Una CDR-H3 preferida se muestra en la secuencia de aminoácidos LYDYDWYFDV. Una CDR-L1 preferida se muestra en la secuencia de aminoácidos KSSQSLVHSNGNTYLH. Una CDR-L2 preferida se muestra en la secuencia de aminoácidos KVSNRFS. Una CDR-L2 preferida se muestra en la secuencia de aminoácidos AETSHVPWT o SQSSIYPWT.

Se prefiere una molécula de unión que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 300. También se prefiere una molécula de unión que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 500.

Adicionalmente, la presente invención se refiere al uso de clúster de epítopes 3 y 4 de BCMA, preferiblemente BCMA humano, para la generación de una molécula de unión, preferiblemente un anticuerpo, el cual es capaz de unirse a BCMA, preferiblemente BCMA humano. El clúster de epítopes 3 y 4 de BCMA preferiblemente corresponde a los residuos aminoácidos 24 a 41 y 42 a 54, respectivamente, de la secuencia representada en la SEQ ID NO: 1002.

Además, la presente invención provee un método para la generación de un anticuerpo, preferiblemente una molécula de unión biespecífica, que es capaz de unirse a BCMA, preferiblemente BCMA humano, que comprende

a) inmunizar un animal con un polipéptido que comprende el clúster de epítopes 3 y 4 de BCMA, preferiblemente BCMA humano, en donde el clúster de epítopes 3 y 4 de BCMA

corresponde a los residuos de aminoácido 24 a 41 y 42 a 54 de la secuencia representada en la SEQ ID NO: 1002 ,

b) obtener dicho anticuerpo; y

c) opcionalmente convertir dicho anticuerpo en una molécula de unión biespecífica que es capaz de unirse a BCMA humano y preferiblemente al complejo CD3 receptor de células T.

Preferiblemente, la etapa (b) incluye que el anticuerpo obtenido es ensayado como sigue: cuando el clúster de epítopes respectivo en la proteína BCMA humana se intercambia con el clúster de epítopes respectivo de un antígeno BCMA murino (resultando en un constructo que comprende BCMA humano, en donde el clúster de epítopes 3 y/o 4 humanos se sustituye por el respectivo clúster de epítopes murinos) se producirá una disminución en la unión del anticuerpo. Dicha disminución es preferiblemente de al menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, más preferiblemente al menos 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o incluso 100% en comparación con el clúster de epítopes respectivo en la proteína BCMA humana, en donde la unión al clúster de epítopes 3 y 4 respectivo en la proteína BCMA humana se establece en el 100%. Está contemplado que las mencionadas quimeras BCMA humano/BCMA murino se expresan en células CHO. Está contemplado que también al menos una de las quimeras BCMA humano/BCMA murino se fusiona con un dominio transmembrana y/o un dominio citoplásmico de una proteína unida a membrana diferente, tal como EpCAM, ver Figura 2a. Un método para ensayar esta pérdida de unión debido al intercambio con el clúster de epítopes respectivo de un antígeno BCMA no-humano (por ejemplo murino) se describe en los ejemplos anexos A, en particular en los Ejemplos A1-A3.

El método puede además incluir ensayar si el anticuerpo se une al clúster de epítopes 3 y 4 de BCMA humano y es capaz además de unirse al clúster de epítopes 3 y/o 4 de BCMA de macaco tal como BCMA de *Macaca mulatta* o *Macaca fascicularis* (SEQ ID NOs: 1017 y 121).

Segundo grupo de Moléculas de Unión (B)

El segundo grupo de moléculas de unión se refiere a una molécula de unión biespecífica que comprende un primer y un segundo dominio de unión, en donde el primer dominio de unión es capaz de unirse al dominio extracelular de BCMA humano y al dominio extracelular de BCMA murino, y el segundo dominio de unión es capaz de unirse al complejo CD3 receptor de células T.

Así, en un primer aspecto del segundo grupo de la presente invención se provee una molécula de unión que es al menos biespecífica, que comprende un primer y un segundo dominio de unión, en donde

a) el primer dominio de unión es capaz de unirse al dominio extracelular de BCMA humano y el dominio extracelular de BCMA murino, y

b) el segundo dominio de unión es capaz de unirse al complejo CD3 receptor de células T, y

en donde el dominio extracelular de BCMA humano corresponde a la secuencia de aminoácidos descripta en la SEQ ID NO: 1007, y el dominio extracelular de BCMA murino corresponde a la secuencia de aminoácidos descripta en la SEQ ID NO: 1008.

El primer dominio de unión es capaz de unirse al dominio extracelular de BCMA humano y al dominio extracelular de BCMA murino. El dominio extracelular de BCMA humano (la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 1007) corresponde a los residuos aminoácidos 1-54 del polipéptido de longitud completa BCMA humano que se representa en SEQ ID NO: 1002. El dominio extracelular de BCMA murino (la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 1008) corresponde a los residuos aminoácidos 1-49 del polipéptido de longitud completa BCMA murino que se representa en SEQ ID NO: 1004.

En un aspecto, el primer dominio de unión de la presente invención además se une a BCMA de macaco, tales como BCMA de *Macaca mulatta* (SEC ID NO: 1017) o *Macaca fascicularis* (SEQ ID NO: 1017).

En un aspecto de la presente invención, el primer dominio de unión de la molécula de unión adicionalmente o alternativamente, es capaz de unirse a BCMA de *Callithrix jacchus*, *Saguinus oedipus* y/o *Saimiri sciureus*.

La afinidad del primer dominio de unión para BCMA humano es preferiblemente ≤15 nM, más preferiblemente ≤10 nM, aún más preferiblemente ≤5 nM, lo más preferiblemente ≤1 nM.

En una realización, el primer dominio de unión de la molécula de unión de la invención comprende una región VH que comprende CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 y una región VL que comprende CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 seleccionados del grupo que consiste en:

(a) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 81, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 82, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 83, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 84, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 85 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 86;

(b) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 91, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 92, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 93, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 94, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 95 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 96;

(c) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 101, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 102, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 103, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 104, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 105 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 106;

(d) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 111, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 112, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 113, CDR-L1 como se

describe en SEQ ID NO: 114, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 115 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 116;

(e) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 121, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 122, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 123, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 124, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 125 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 126;

(f) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 131, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 132, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 133, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 134, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 135 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 136;

(g) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 141, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 142, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 143, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 144, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 145 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 146; y

(h) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 151, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 152, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 153, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 154, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 155 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 156.

En aún otra realización, el primer dominio de unión de la molécula de unión comprende una región VH seleccionada del grupo que consiste en una región VH como se describe en SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 147 y SEQ ID NO: 157.

En otra realización, el primer dominio de unión de la molécula de unión comprende una región VL seleccionada del grupo que consiste en una región VL como se describe en SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 148 y SEQ ID NO: 158.

En una realización, el primer dominio de unión de la molécula de unión comprende una región VH y una región VL seleccionadas de entre el grupo que consiste en:

(a) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 87, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 88;

(b) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 97, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 98;

(c) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 107, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 108;

(d) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 117, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 118;

(e) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 127, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 128;

(f) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 137, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 138;

(g) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 147, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 148; y

(h) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 157, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 158.

En un ejemplo, el primer dominio de unión comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 149 y SEQ ID NO: 159.

<u>El segundo grupo de moléculas de unión también se refiere a los siguientes ítems:</u>

1. Una molécula de unión que comprende un primer y un segundo dominio de unión, en donde
   a. el primer dominio de unión es capaz de unirse al dominio extracelular de BCMA humano y al dominio extracelular de BCMA murino, y
   b. el segundo dominio de unión es capaz de unirse al complejo CD3 receptor de células T, y

   en donde el dominio extracelular de BCMA humano corresponde a la secuencia de aminoácidos representada en la SEQ ID NO: 1007, y el dominio extracelular de BCMA murino corresponde a la secuencia de aminoácidos representada en la SEQ ID NO: 1008.
2. La molécula de unión de acuerdo con el ítem 1, en donde el primer dominio de unión es además capaz de unirse a BCMA de macaco.
3. La molécula de unión de acuerdo con el ítem 1 o 2, en donde el segundo dominio de unión es capaz de unirse a CD3 épsilon, preferiblemente CD3 épsilon humano.
4. La molécula de unión de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1 a 3, en donde el primer y/o el segundo dominio de unión son derivados a partir de un anticuerpo.
5. La molécula de unión de acuerdo con el ítem 4, que es seleccionada del grupo que consiste en $(scFv)_2$, $(mAb\ de\ dominio\ único)_2$, scFv-mAb de dominio único, diacuerpos y oligómeros de los mismos.
6. La molécula de unión de acuerdo con uno cualquiera de los ítems anteriores, en donde el primer dominio de unión comprende una región VH que comprende CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 y una región VL que comprende CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 seleccionados del grupo que consiste en:
   a. CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 81, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 82, CDR-H3 como se representa en SEQ ID NO: 83, CDR-L1 como se describe en

SEQ ID NO: 84, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 85 y CDR-L3-los representados en la SEQ ID NO: 86;

b. CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 91, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 92, CDR-H3 como se representa en SEQ ID NO: 93, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 94, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 95 y CDR-L3-los representados en la SEQ ID NO: 96;

c. CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 101, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 102, CDR-H3 como se representa en SEQ ID NO: 103, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 104, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 105 y CDR-L3-los representados en la SEQ ID NO: 106;

d. CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 111, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 112, CDR-H3 como se representa en SEQ ID NO: 113, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 114, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 115 y CDR-L3-los representados en la SEQ ID NO: 116;

e. CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 121, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 122, CDR-H3 como se representa en SEQ ID NO: 123, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 124, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 125 y CDR-L3-los representados en la SEQ ID NO: 126;

f. CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 131, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 132, CDR-H3 como se representa en SEQ ID NO: 133, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 134, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 135 y CDR-L3-los representados en la SEQ ID NO: 136;

g. CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 141, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 142, CDR-H3 como se representa en SEQ ID NO: 143, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 144, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 145 y CDR-L3-los representados en la SEQ ID NO: 146; y

h. CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 151, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 152, CDR-H3 como se representa en SEQ ID NO: 153, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 154, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 155 y CDR-L3-los representados en la SEQ ID NO: 156.

7. La molécula de unión de acuerdo con uno cualquiera de los ítems precedentes, en donde el primer dominio de unión comprende una región VH seleccionada del grupo que consiste en las regiones VH como se describen en SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 147 y SEQ ID NO: 157.

8. La molécula de unión de acuerdo con uno cualquiera de los ítems precedentes, en donde el primer dominio de unión comprende una región VL seleccionada del grupo que consiste en las regiones VL como se describen en SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 148 y SEQ ID NO: 158.

9. La molécula de unión de acuerdo con una cualquiera de los ítems anteriores, en el que el primer dominio de unión comprende una región VH y una región VL seleccionada del grupo que consiste en:

    a. una región VH como se describe en SEQ ID NO: 87 y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 88;

    b. una región VH como se describe en SEQ ID NO: 97 y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 98;

    c. una región VH como se describe en SEQ ID NO: 107 y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 108;

    d. una región VH como se describe en SEQ ID NO: 117 y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 118;

    e. una región VH como se describe en SEQ ID NO: 127 y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 128;

    f. una región VH como se describe en SEQ ID NO: 137 y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 138;

    g. una región VH como se describe en SEQ ID NO: 147 y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 148; y

    h. una región VH como se describe en SEQ ID NO: 157 y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 158.

10. La molécula de unión de acuerdo con el ítem 9, en donde el primer dominio de unión comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 149 y SEQ ID NO: 159.

11. Una secuencia de ácido nucleico que codifica una molécula de unión como se define en uno cualquiera de los ítems 1 a 10.

12. Un vector que comprende una secuencia de ácido nucleico como se define en el ítem 11.

13. Una célula hospedadora transformada o transfectada con la secuencia de ácido nucleico como se define en el ítem 11 o con el vector como se define en el ítem 12.

14. Un procedimiento para la producción de una molécula de unión de acuerdo a uno cualquiera de los ítems 1 a 10, donde dicho procedimiento comprende cultivar una célula hospedadora como se define en el ítem 13 bajo condiciones que permiten la expresión de la molécula de unión como se define en uno cualquiera de los ítems 1 a 10 y recuperar la molécula de unión producida desde el cultivo.

15. Una composición farmacéutica que comprende una molécula de unión de acuerdo a uno cualquiera de los ítems 1 a 10, o producida de acuerdo al procedimiento del ítem 14.

16. La molécula de unión de acuerdo a uno cualquiera de los ítems 1 a 10, o producida de acuerdo al procedimiento del ítem 14 para su uso en la prevención, tratamiento o mejora de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en trastornos de células plasmáticas, otros trastornos de células B que se relacionan con la expresión de BCMA y enfermedades autoinmunes.

17. Un método para el tratamiento o mejora de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en trastornos de células plasmáticas, otros trastornos de células B que se relacionan con la expresión de BCMA y enfermedades autoinmunes, que comprende la etapa de administrar a un sujeto en necesidad del mismo la molécula de unión de acuerdo a uno cualquiera de los ítems 1 a 10, o producida de acuerdo al procedimiento del ítem 14.

18. El método de acuerdo con el ítem 17, en donde el trastorno de las células plasmáticas se selecciona del grupo que consiste en mieloma múltiple, plasmocitoma, leucemia de células plasmáticas, macro globulinemia-, amiloidosis, macroglobulinemia de Waldenstrom, plasmocitoma óseo solitario, plasmocitoma extramedular, mieloma osteosclerótico, enfermedades de cadena pesada, gammapatía monoclonal de significado incierto y mieloma múltiple latente.

19. El método de acuerdo con el ítem 17, en donde la enfermedad autoinmune es lupus sistémico eritematoso o artritis reumatoidea.

20. Un kit que comprende una molécula de unión como se define en uno cualquiera de los ítems 1 a 10, una molécula de ácido nucleico como se define en el ítem 11, un vector como se define en el ítem 12, o una célula hospedadora como se define en el ítem 13.

Tercer Grupo de Moléculas de Unión

El tercer grupo de moléculas de unión de la presente invención se refiere a una molécula de unión que es al menos biespecífica que comprende un primer y un segundo dominio de unión, en donde el primer dominio de unión es capaz de unirse al clúster de epítopes 1 y 4 de BCMA, y el segundo dominio de unión es capaz de unirse al complejo CD3 receptor de células T.

Así, en un primer aspecto, la presente invención provee una molécula de unión que es al menos biespecífica que comprende un primer y un segundo dominio de unión, en donde

a) el primer dominio de unión es capaz de unirse al clúster de epítopes 1 (MLQMAGQ) (SEQ ID NO: 1018) y 4 (NASVTNSVKGTNA) (SEQ ID NO: 1019) de BCMA, y

b) el segundo dominio de unión es capaz de unirse al complejo CD3 receptor de células T, y

en donde el clúster de epítopes 1 de BCMA corresponde a los residuos aminoácidos 1 a 7 de la secuencia de la representada en la SEQ ID NO: 1002, y el clúster de epítopes 4 de BCMA corresponde a los residuos aminoácidos 42 a 54 de la secuencia representada en SEQ ID NO: 1002.

Está contemplado también, que el primer dominio de unión de la presente invención es capaz de unirse simultáneamente al clúster de epítopes 1 y 4 de BCMA humano.

En un aspecto, el primer dominio de unión de la presente invención es capaz de unirse al clúster de epítopes 1 y 4 de BCMA humano, preferiblemente ECD de BCMA humano. En consecuencia, cuando el clúster de epítopes respectivo en la proteína BCMA humana se intercambia con el clúster de epítopes respectivo de un antígeno BCMA murino (resultando en un constructo que comprende BCMA humano, en donde el clúster de epítopes de 1 y/o 4 humano se reemplaza con el clúster de epítopes murino respectivo, ver por ejemplo SEQ ID NO: 1009 y 1012, respectivamente), se producirá una disminución en la unión del dominio de unión. Dicha disminución es preferiblemente al menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, más preferiblemente al menos 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o incluso 100% en comparación con el clúster de epítopes respectivo en la proteína BCMA humana, en donde la unión al clúster de epítopes respectivo en la proteína BCMA humana se establece en 100%. Está contemplado que las mencionados quimeras BCMA humano/BCMA murino se expresan en células CHO. Está contemplado que también al menos una de las quimeras BCMA humano/BCMA murino, preferiblemente la quimera E1 murino/BCMA humano se fusiona con el dominio transmembrana y/o dominio citoplásmico de una proteína unida a membrana diferente, tal como EpCAM; ver Figura 2a.

Un método para investigar esta pérdida de unión debido al intercambio con el clúster de epítopes respectivo de un antígeno BCMA no humano (por ejemplo murino) se describe en los Ejemplos anexos en particular en los Ejemplos C1-3.

En un aspecto, el primer dominio de unión de la presente invención se une al clúster de epítopes 1 y 4 de BCMA humano y además es capaz de unirse al clúster de epítopes 1 y/o 4 de BCMA macaco (SEQ ID NO: 1020 y 1021, respectivamente) tal como de *Macaca mulatta* o *Macaca fascicularis*. Está contemplado que el primer dominio de unión no se une a BCMA murino.

Por consiguiente, en una realización, un dominio de unión que se une a BCMA humano, en particular al clúster de epítopes 1 y 4 del dominio proteináceo extracelular de BCMA formado por los residuos aminoácidos 1 a 7 y 42 a 54, respectivamente, de la secuencia humana representada en la SEQ ID NO: 1002, también se une a BCMA de macaco, en particular al clúster de epítopes 1 y/o 4 del dominio proteináceo extracelular de BCMA formado por los residuos aminoácidos 1 a 7 y 41 a 53, respectivamente, del BCMA de macaco representado en la secuencia SEQ ID NO: 1006

En una realización, un primer dominio de unión de la molécula de unión es capaz de unirse al clúster de epítopes 1 y 4 de BCMA, en donde el clúster de epítopes 1 y 4 de BCMA corresponde a los residuos aminoácidos 1 a 7 y 42 a 54, respectivamente, de la secuencia representada en SEQ ID NO: 1002 (polipéptido de longitud completa de BCMA humano) o SEQ ID NO: 1007 (dominio extracelular de BCMA humano: aminoácidos 1-54 de la SEQ ID NO: 1002).

En un aspecto de la presente invención, el primer dominio de unión de la molécula de unión es adicionalmente o alternativamente capaz de unirse al clúster de epítopes 1 y/o 4 de BCMA de *Callithrix jacchus*, *Saguinus oedipus* y/o *Saimiri sciureus*.

La afinidad del primer dominio de unión para BCMA humano es preferiblemente ≤15 nM, más preferiblemente ≤10 nM, aún más preferiblemente ≤5 nM, los más preferiblemente ≤1 nM.

En una realización, el primer dominio de unión de la molécula de unión de la invención comprende una región VH que comprende CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 y una región VL que comprende CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 seleccionado del grupo que consiste en:

(a) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 511, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 512, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 513, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 514, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 515 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 516;

(b) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 521, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 522, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 523, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 524, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 525 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 526;

(c) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 531, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 532, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 533, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 534, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 535 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 536;

(d) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 541, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 542, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 543, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 544, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 545 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 546;

(e) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 551, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 552, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 553, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 554, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 555 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 556;

(f) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 561, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 562, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 563, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 564, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 565 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 566; y

(g) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 571, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 572, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 573, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 574, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 575 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 576.

En aún otra realización, el primer dominio de unión de la molécula de unión comprende una región VH seleccionada del grupo que consiste de una región VH como se describe en SEQ ID NO: 517, SEQ ID NO: 527, SEQ ID NO: 537, SEQ ID NO: 547, SEQ ID NO: 557, SEQ ID NO: 567 y SEQ ID NO: 577.

En otra realización, el primer dominio de unión de la molécula de unión comprende una región VL seleccionada del grupo que consiste en una región VL como se describe en SEQ ID NO: 518, SEQ ID NO: 528, SEQ ID NO: 538, SEQ ID NO: 548, SEQ ID NO: 558, SEQ ID NO: 568 y SEQ ID NO: 578.

En una realización, el primer dominio de unión de la molécula de unión comprende una región VH y una región VL seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 517, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 518;
(b) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 527, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 528;
(c) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 537, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 538;
(d) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 547, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 548;
(e) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 557, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 558;
(f) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 567, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 568; y
(g) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 577, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 578.

En un ejemplo, el primer dominio de unión comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 519, SEQ ID NO: 529, SEQ ID NO: 539, SEQ ID NO: 549, SEQ ID NO: 559, SEQ ID NO: 569 y SEQ ID NO: 579.

Además, la presente invención se refiere al uso del clúster de epítopes 1 y 4 de BCMA, preferiblemente BCMA humano, para la generación de una molécula de unión, preferiblemente un anticuerpo, que es capaz de unirse a BCMA, preferiblemente BCMA humano. El clúster de epítopes 1 y 4 de BCMA corresponde preferiblemente a los residuos aminoácidos 1 a 7 y 42 a 54, respectivamente, de la secuencia representada en la SEQ ID NO: 1002.

Además, la presente invención proporciona un método para la generación de un anticuerpo, preferiblemente una molécula de unión biespecífica, que es capaz de unirse a BCMA, preferiblemente BCMA humano, que comprende:

a) inmunizar un animal con un polipéptido que comprende el clúster de epítopes 1 y 4 de BCMA, preferiblemente BCMA humano, en donde el clúster de epítopes 1 y 4 de BCMA corresponde a los residuos aminoácidos 1 a 7 y 42 a 54 de la secuencia representada en la SEQ ID NO: 1002;

b) obtener dicho anticuerpo; y

c) convertir opcionalmente dicho anticuerpo en una molécula de unión biespecífica que es capaz de unirse a BCMA humano y preferentemente al complejo CD3 receptor de células T.

Preferiblemente, la etapa (b) incluye que el anticuerpo obtenido sea ensayado como sigue: cuando el clúster de epítopes respectivo en la proteína BCMA humana se intercambia con el clúster de epítopes respectivo de un antígeno BCMA murino (resultando en un constructo que comprende BCMA humano, en donde el clúster de epítopes 1 y/o 4 humano se reemplaza con el clúster de epítopes murino respectivo, se producirá una disminución en la unión del anticuerpo. Dicha disminución es preferiblemente al menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, más preferiblemente al menos 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o incluso 100% en comparación con el clúster de epítopes respectivo en la proteína BCMA humana, en donde la unión al clúster de epítopes respectivo 1 y 4 en la proteína BCMA humana está establecido en 100%.

El método puede además incluir probar si el anticuerpo se une al clúster de epítopes 1 y 4 de BCMA humano y es además capaz de unirse al clúster de epítopes 1 y/o 4 de BCMA de macaco.
El tercer grupo de moléculas de unión también se relaciona con los siguientes ítems:

1. una molécula de unión que es al menos biespecífica que comprende un primer y un segundo dominio de unión, en donde
   a. el primer dominio de unión es capaz de unirse al clúster de epítopes 1 (MLQMAGQ) y 4 (NASVTNSVKGTNA) de BCMA; y
   b. el segundo dominio de unión es capaz de unirse al complejo CD3 receptor de células T; y

en donde el clúster de epítopes 1 de BCMA corresponde a los residuos aminoácidos 1 a 7 de la secuencia representada en la SEQ ID NO: 1002, y el clúster de epítopes 4 de BCMA corresponde a los residuos aminoácidos 42 a 54 de la secuencia representada en la SEQ ID NO: 1002.

2. La molécula de unión de acuerdo con el ítem 1, en donde el primer dominio de unión es además capaz de unirse al clúster de epítopes 1 (MLQMARQ) y 4 (NASMTNSVKGMNA) de BCMA de macaco.

3. La molécula de unión de acuerdo al ítem 1 o 2, en donde el segundo dominio de unión es capaz de unirse a CD3 épsilon.

4. La molécula de unión de acuerdo a uno cualquiera de los ítems precedentes, en donde el segundo dominio de unión es capaz de unirse a CD3 humano y a CD3 de macaco.

5. La molécula de unión de acuerdo a uno cualquiera de los ítems precedentes, en donde el primer y/o el segundo dominio de unión están derivados de un anticuerpo.

6. La molécula de unión de acuerdo al ítem 5, que está seleccionada del grupo que consiste en $(scFv)_2$, $(mAb\ de\ dominio\ único)_2$, scFv-mAb de dominio único, diacuerpos y oligómeros de los mismos.

7. La molécula de unión de acuerdo con uno cualquiera de los ítems precedentes, en donde el primer dominio de unión comprende una región VH que comprende CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 y una región VL que comprende CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 seleccionadas del grupo que consiste en:
   a. CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 511, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 512, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 513, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 514, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 515 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 516;
   b. CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 521, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 522, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 523, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 524, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 525 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 526;
   c. CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 531, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 532, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 533, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 534, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 535 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 536;
   d. CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 541, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 542, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 543, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 544, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 545 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 546;
   e. CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 551, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 552, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 553, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 554, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 555 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 556;
   f. CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 561, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 562, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 563, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 564, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 565 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 566; y
   g. CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 571, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 572, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 573, CDR-L1 como se describe en

SEQ ID NO: 574, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 575 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 576.

8. La molécula de unión de acuerdo con uno cualquiera de los ítems precedentes, en donde el primer dominio de unión comprende una región VH seleccionada del grupo que consiste en las regiones VH como se describe en SEQ ID NO: 517, SEQ ID NO: 527, SEQ ID NO: 537, SEQ ID NO: 547, SEQ ID NO: 557, SEQ ID NO: 567 y SEQ ID NO: 577.
9. La molécula de unión de acuerdo con uno cualquiera de los ítems precedentes, en donde el primer dominio de unión comprende una región VL seleccionada del grupo que consiste en las regiones VL como se describe en SEQ ID NO: 518, SEQ ID NO: 528, SEQ ID NO: 538, SEQ ID NO: 548, SEQ ID NO: 558, SEQ ID NO: 568 y SEQ ID NO: 578.
10. La molécula de unión de acuerdo con uno cualquiera de los ítems precedentes, en donde el primer dominio de unión comprende una región VH y una región VL seleccionadas del grupo que consiste en:
    a. una región VH como se describe en SEQ ID NO: 517, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 518;
    b. una región VH como se describe en SEQ ID NO: 527, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 528;
    c. una región VH como se describe en SEQ ID NO: 537, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 538;
    d. una región VH como se describe en SEQ ID NO: 547, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 548;
    e. una región VH como se describe en SEQ ID NO: 557, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 558;
    f. una región VH como se describe en SEQ ID NO: 567, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 568; y
    g. una región VH como se describe en SEQ ID NO: 577, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 578.
11. La molécula de unión de acuerdo con el ítem 10, en donde el primer dominio de unión comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 519, SEQ ID NO: 529, SEQ ID NO: 539, SEQ ID NO: 549, SEQ ID NO: 559, SEQ ID NO: 569 y SEQ ID NO: 579.
12. Una secuencia de acido nucleico que codifica una molécula de unión como se define en uno cualquiera de los ítems 1 a 11.
13. Un vector que comprende una secuencia de acido nucleico como se define en el ítem 12.
14. Una célula hospedadora transformada o transfectada con la secuencia de acido nucleico como se define en el ítem 12 o con el vector como se define en el ítem 13.

15. Un procedimiento para la producción de una molécula de unión de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1 a 11, donde dicho procedimiento comprende cultivar una célula hospedadora como se define en el ítem 14 bajo condiciones que permiten la expresión de la molécula de unión como se define en uno cualquiera de los ítems 1 a 11 y recuperar la molécula de unión producida a partir del cultivo.

16. Una composición farmacéutica que comprende una molécula de unión de acuerdo a uno cualquiera de los ítems 1 a 11, o producida de acuerdo al procedimiento del ítem 15.

17. La molécula de unión de acuerdo a uno cualquiera de los ítems 1 a 11, o producida de acuerdo al procedimiento del ítem 15 para su uso en la prevención, tratamiento o mejora de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en trastornos de células plasmáticas, otros trastornos de células B que se relacionan con la expresión de BCMA y enfermedades autoinmunes.

18. Un método para el tratamiento o mejora de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en trastornos de células plasmáticas, otros trastornos de células B que se relacionan con la expresión de BCMA y enfermedades autoinmunes, que comprende la etapa de administrar a un sujeto en necesidad del mismo la molécula de unión de acuerdo a uno cualquiera de los ítems 1 a 11, o producida de acuerdo al procedimiento del ítem 15.

19. El método de acuerdo con el ítem 18, en donde el trastorno de las células plasmáticas se selecciona del grupo que consiste en mieloma múltiple, plasmocitoma, leucemia de células plasmáticas, macro globulinemia, amiloidosis, macroglobulinemia de Waldenstrom, plasmocitoma óseo solitario, plasmocitoma extramedular, mieloma osteosclerótico, enfermedades de cadena pesada, gammapatía monoclonal de significado incierto y mieloma múltiple latente.

20. El método de acuerdo con el ítem 18, en donde la enfermedad autoinmune es lupus sistémico eritematoso.

21. Un kit que comprende una molécula de unión como se define en uno cualquiera de los ítems 1 a 11, una molécula de ácido nucleico como se define en el ítem 12, un vector como se define en el ítem 13, o una célula hospedadora como se define en el ítem 14.

22. El uso del clúster de epítopes 1 y del clúster de epítopes 4 de BCMA para la generación de una molécula de unión, preferentemente un anticuerpo, capaz de unirse a BCMA, en donde el clúster de epítopes 1 de BCMA corresponde a los residuos aminoácidos 1 a 7 de la secuencia como se describe en SEQ ID NO: 1002, y el clúster de epítopes 4 de BCMA corresponde a los residuos aminoácidos 42 a 54 de la secuencia como se describe en SEQ ID NO: 1002.

23. Un método para la generación de un anticuerpo, preferiblemente una molécula de unión biespecífica, que es capaz de unirse a BCMA, que comprende
    a. inmunizar un animal con un polipéptido que comprende el clúster de epítopes 1 y el clúster de epítopes 4 de BCMA, en donde el clúster de epítopes 1 de BCMA corresponde a los residuos aminoácidos 1 a 7 de la secuencia como se describe en SEQ ID NO: 1002, y el clúster de epítopes 4 de BCMA corresponde a los residuos aminoácidos 42 a 54 de la secuencia como se describe en SEQ ID NO: 1002;
    b. obtener dicho anticuerpo, y
    c. opcionalmente convertir dicho anticuerpo en una molécula de unión biespecífica que es capaz de unirse a BCMA humano y preferiblemente al complejo CD3 receptor de células T.

Cuarto Grupo de Moléculas de Unión (D)

El cuarto grupo de moléculas de unión de la presente invención se relaciona con una molécula de unión que comprende al menos un primer y un segundo dominio de unión que es biespecífico, en donde el primer dominio de unión es capaz de unirse al dominio extracelular de BCMA humano y al menos a un dominio extracelular quimérico de BCMA que es generado por intercambio de un clúster de epítopes o aminoácido del antígeno BCMA humano con el clúster de epítopes antígeno respectivo o aminoácido de un antígeno BCMA no humano; y el segundo dominio de unión es capaz de unirse al complejo CD3 receptor de células T.

Así, en un primer aspecto, la presente invención provee una molécula de unión que es al menos biespecífica que comprende un primer y un segundo dominio de unión, en donde

(a) el primer dominio de unión es capaz de unirse a
    (i) el dominio extracelular de BCMA humano que corresponde a la secuencia de aminoácidos como se describe en SEQ ID NO: 1007, y
    (ii) al menos uno de los dominios quiméricos extracelulares de BCMA seleccionado del grupo que consiste en los dominios de BCMA que corresponden a las secuencias de aminoácidos como se describen en SEQ ID NO: 1009, SEQ ID NO: 1010, SEQ ID NO: 1011, SEQ ID NO: 1012, SEQ ID NO: 1013, SEQ ID NO: 1014 y SEQ ID NO: 1015; y
(b) el segundo dominio de unión es capaz de unirse al complejo CD3 receptor de células T.

En una realización preferida, dicho primer dominio de unión definido en (a) (ii), en la presente, es capaz de al menos unirse a los dominios extracelulares quiméricos de BCMA como se describe en SEQ ID NO: 1011. En otra forma de realización de acuerdo con la invención, el primer dominio de unión es capaz de unirse a dos, tres, cuatro, cinco, seis o todos los dominios extracelulares quiméricos de BCMA según se describen en SEQ ID NO: 1009, SEQ ID NO: 1010, SEQ ID NO: 1011, SEQ ID NO: 1012, SEQ ID NO: 1013, SEQ ID NO: 1014 y SEQ ID NO: 1015. En el contexto de esta forma de realización, se prefiere la unión al dominio extracelular quimérico de BCMA

según se describe en SEQ ID NO: 1011 en combinación con uno o más de los otros dominios extracelulares quiméricos.

En un aspecto, el primer dominio de unión de la presente invención es capaz de unirse al clúster de epítopes 1 a 7 de BCMA humano, preferiblemente ECD de BCMA humano. Por ejemplo, cuando el clúster de epítopes respectivo en la proteína BCMA humana se intercambia con el clúster de epítopes respectivos de un antígeno BCMA murino (por ejemplo, dando como resultado un constructo que comprende BCMA humano, en donde, por ejemplo, el clúster de epítopes 1 y/o 4 humano está reemplazado con el respectivo clúster de epítopes murino; ver por ejemplo SEQ ID NO: 1009 y 1012, respectivamente), el dominio de unión es todavía capaz de unirse.

Está contemplado que el primer dominio de unión capaz de unirse a un constructo de BCMA quimérico que comprende uno o más de los clústeres de epítopes murinos mencionados anteriormente en un ECD de BCMA humano en cada combinación posible. Por ejemplo, cuando el respectivo clúster de epítopes en la proteína BCMA humana se intercambia con el respectivo clúster de epítopes de un antígeno BCMA murino (por ejemplo, dando como resultado un constructo que comprende BCMA humano, en donde, por ejemplo, el clúster de epítopes 3 humano se reemplaza con el respectivo clúster de epítopes murino; ver por ejemplo SEQ ID NO: 1011), el dominio de unión es todavía capaz de unirse. Cuando más de un clúster de epítopes en el ECD de BCMA humano es reemplazado por el respectivo clúster de epítopes murino, se prefiere que al menos un clúster de epítopes en la quimera sea todavía de ECD de BCMA humano, preferiblemente al menos uno, dos, tres o cuatro clúster(s) de epítopes seleccionado(s) de los clústeres de epítopes 1, 2, 3 y 4 es(son) de ECD de BCMA humano.

Está contemplado que las mencionadas quimeras BCMA humano/BCMA murino se expresan en células CHO. Está contemplado que también al menos una de las quimeras BCMA humano/BCMA murino, por ejemplo, la quimera E1 murino/BCMA humano se fusione con el dominio transmembrana y/o un dominio citoplásmico de una proteína unida a membrana diferente, tales como EpCAM, ver Figura 2a.

Un método para evaluar la unión debida al intercambio con el clúster de epítopes respectivo de un antígeno BCMA no humano (por ejemplo murino) está descripto en los Ejemplos adjuntos, en particular en los Ejemplos D1-3.

En un aspecto se prefiere que el primer dominio de unión de la molécula de unión de acuerdo con la invención no es capaz de unirse al dominio extracelular de BCMA murino que corresponde a la secuencia de aminoácidos como se describe en SEQ ID NO: 1008.

La expresión "no es capaz de unirse" significa que el primer dominio de unión de la molécula de unión de la presente invención no se une a BCMA murino (SEQ ID NO: 1008), es decir, no

muestra reactividad de más de 30%, preferiblemente más de 20%, más preferiblemente más de 10%, particularmente preferiblemente más de 9%, 8%, 7%, 6% o 5%, preferiblemente bajo las condiciones aplicadas en los Ejemplos anexos, con BCMA murino.

Se cree que la unión específica es efectuada por motivos específicos en la secuencia de aminoácidos del dominio de unión y el antígeno. Por lo tanto, la unión es lograda como un resultado de su estructura primaria, secundaria y/o terciaria así como el resultado de las modificaciones secundarias de dichas estructuras. La interacción específica del sitio de interacción para antígeno con su antígeno específico puede resultar en una unión simple de dicho sitio al antígeno. Por otra parte, la interacción específica del sitio de interacción para antígeno con su antígeno específicamente puede, alternativamente o adicionalmente, puede resultar en la iniciación de una señal, por ejemplo, debido a la inducción de un cambio de la conformación del antígeno, una oligomerización del antígeno, etc .

En un aspecto, el primer dominio de unión de invención es además capaz de unirse a BCMA macaco (SEQ ID NO: 1020 y 1021, respectivamente) tal como de *Macaca mulatta* o *Macaca fascicularis*. Se contempla también que el primer dominio de unión no se une a BCMA murino.

La afinidad del primer dominio de unión para BCMA humano es preferiblemente ≤15 nM, más preferiblemente ≤10 nM, aún más preferiblemente ≤5 nM, lo más preferiblemente ≤1 nM.

En una realización, el primer dominio de unión de la molécula de unión de la invención comprende una región VH que comprende CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 y una región VL que comprende CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 841, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 842, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 843, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 844, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 845 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 846;

(b) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 851, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 852, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 853, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 854, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 855 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 856;

(c) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 861, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 862, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 863, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 864, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 865 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 866;

(d) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 871, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 872, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 873, CDR-L1 como se

describe en SEQ ID NO: 874, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 875 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 876;

(e) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 881, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 882, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 883, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 884, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 885 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 886;

(f) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 891, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 892, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 893, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 894, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 895 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 896;

(g) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 901, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 902, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 903, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 904, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 905 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 906;

(h) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 911, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 912, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 913, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 914, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 915 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 916;

(i) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 921, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 922, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 923, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 924, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 925 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 926;

(k) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 931, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 932, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 933, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 934, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 935 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 936;

(l) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 941, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 942, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 943, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 944, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 945 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 946; y

(m) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 951, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 952, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 953, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 954, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 955 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 956.

En aún otra realización, el primer dominio de unión de la molécula de unión comprende una región VH seleccionada del grupo que consiste en una región VH como se describe en SEQ ID NO: 847, SEQ ID NO: 857, SEQ ID NO: 867, SEQ ID NO: 877, SEQ ID NO: 887, SEQ ID NO: 897, SEQ ID NO: 907, SEQ ID NO: 917, SEQ ID NO: 927, SEQ ID NO: 937, SEQ ID NO: 947, y SEQ ID NO: 957.

En otra realización, el primer dominio de unión de la molécula de unión comprende una región VL seleccionada del grupo que consiste en una región VL como se describe en SEQ ID NO: 848, SEQ ID NO: 858, SEQ ID NO: 868, SEQ ID NO: 878, SEQ ID NO: 888, SEQ ID NO: 898, SEQ ID NO: 908, SEQ ID NO: 918, SEQ ID NO: 928, SEQ ID NO: 938, SEQ ID NO: 948, y SEQ ID NO: 958.

En una realización, el primer dominio de unión de la molécula de unión comprende una región VH y una región VL seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 847, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 848;
(b) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 857, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 858;
(c) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 867, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 868;
(d) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 877, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 878;
(e) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 887, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 888;
(f) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 897, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 898;
(g) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 907, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 908;
(h) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 917, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 918;
(i) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 927, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 928;
(k) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 937, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 938;
(l) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 947, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 948; y
(m) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 957, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 958.

En un ejemplo, el primer dominio de unión comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 849, SEQ ID NO: 859, SEQ ID NO: 869, SEQ ID NO: 879, SEQ ID NO: 889, SEQ ID NO: 899, SEQ ID NO: 909, SEQ ID NO: 919, SEQ ID NO: 929, SEQ ID NO: 939, SEQ ID NO: 949, y SEQ ID NO: 959.

El cuarto grupo de moléculas de unión también se relaciona con los siguientes ítems:

1. Una molécula de unión que comprende un primer y un segundo dominio de unión, en donde
    a. el primer dominio de unión es capaz de unirse a
        i. el dominio extracelular de BCMA humano que corresponde a la secuencia de aminoácidos como se describe en SEQ ID NO: 1007, y
        ii. al menos uno de los dominios extracelulares quiméricos de BCMA seleccionado del grupo que consiste en dominios de BCMA que corresponden a las secuencias de aminoácidos como se describen en SEQ ID NO: 1009, SEQ ID NO: 1010, SEQ ID NO: 1011, SEQ ID NO: 1012, SEQ ID NO: 1013, SEQ ID NO: 1014 y SEQ ID NO: 1015; y
    b. el segundo dominio de unión es capaz de unirse al complejo CD3 receptor de células T.
2. La molécula de unión de acuerdo al ítem 1, en donde el primer dominio de unión es capaz además de unirse a BCMA de macaco.
3. La molécula de unión de acuerdo al ítem 1 o 2 en donde el segundo dominio de unión es capaz de unirse a CD3 épsilon.
4. La molécula de unión de acuerdo a uno cualquiera de los ítems precedentes, en donde el segundo dominio de unión es capaz de unirse a CD3 humano y a CD3 macaco.
5. La molécula de unión de acuerdo a uno cualquiera de los ítems precedentes, en donde el primer dominio de unión no es capaz de unirse al dominio extracelular de BCMA murino que corresponde a la secuencia de aminoácidos como se describe en SEQ ID NO: 1008.
6. La molécula de unión de acuerdo a uno cualquiera de los ítems precedentes, en donde el primer y/o el segundo dominio de unión son derivados de un anticuerpo.
7. La molécula de unión de acuerdo al ítem 6, que es seleccionada del grupo que consiste en $(scFv)_2$, $(mAb\ de\ dominio\ único)_2$, scFv-mAb de dominio único, diacuerpos y oligómeros de los mismos.
8. La molécula de unión de acuerdo con uno cualquiera de los ítems precedentes, en donde el primer dominio de unión comprende una región VH que comprende CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 y una región VL que comprende CDR-L1, CDR L2 y CDR-L3 seleccionadas del grupo que consiste en:
    a. CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 841, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 842, CDR-H3 los representados en la SEQ ID NO: 843, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 844, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 845 y el CDR-L3 representa en SEQ ID NO: 846;
    b. CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 851, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 852, CDR-H3 los representados en la SEQ ID NO: 853, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 854, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 855 y el CDR-L3 representa en SEQ ID NO: 856;

c. CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 861, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 862, CDR-H3 los representados en la SEQ ID NO: 863, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 864, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 865 y el CDR-L3 representa en SEQ ID NO: 866;

d. CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 871, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 872, CDR-H3 los representados en la SEQ ID NO: 873, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 874, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 875 y el CDR-L3 representa en SEQ ID NO: 876;

e. CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 881, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 882, CDR-H3 los representados en la SEQ ID NO: 883, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 884, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 885 y el CDR-L3 representa en SEQ ID NO: 886;

f. CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 891, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 892, CDR-H3 los representados en la SEQ ID NO: 893, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 894, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 895 y el CDR-L3 representa en SEQ ID NO: 896;

g. CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 901, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 902, CDR-H3 los representados en la SEQ ID NO: 903, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 904, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 905 y el CDR-L3 representa en SEQ ID NO: 906;

h. CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 911, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 912, CDR-H3 los representados en la SEQ ID NO: 913, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 914, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 915 y el CDR-L3 representa en SEQ ID NO: 916;

i. CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 921, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 922, CDR-H3 los representados en la SEQ ID NO: 923, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 924, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 925 y el CDR-L3 representa en SEQ ID NO: 926;

k CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 931, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 932, CDR-H3 los representados en la SEQ ID NO: 933, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 934, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 935 y el CDR-L3 representa en SEQ ID NO: 936;

l CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 941, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 942, CDR-H3 los representados en la SEQ ID NO: 943, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 944, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 945 y el CDR-L3 representa en SEQ ID NO: 946;

m CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 951, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 952, CDR-H3 los representados en la SEQ ID NO: 953, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 954, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 955 y el CDR-L3 representa en SEQ ID NO: 956;

9. La molécula de unión de acuerdo con uno cualquiera de los ítems precedentes, en donde el primer dominio de unión comprende una región VH seleccionada del grupo que consiste en las regiones VH como se describen en SEQ ID NO: 847, SEQ ID NO: 857, SEQ ID NO: 867, SEQ ID NO: 877, SEQ ID NO: 887, SEQ ID NO: 897, SEQ ID NO: 907, SEQ ID NO: 917, SEQ ID NO: 927, SEQ ID NO: 937, SEQ ID NO: 947 y SEQ ID NO: 957.
10. La molécula de unión de acuerdo con uno cualquiera de los ítems precedentes, en donde el primer dominio de unión comprende una región VL seleccionada del grupo que consiste en las regiones VL como se describen en SEQ ID NO: 848, SEQ ID NO: 858, SEQ ID NO: 868, SEQ ID NO: 878, SEQ ID NO: 888, SEQ ID NO: 898, SEQ ID NO: 908, SEQ ID NO: 918, SEQ ID NO: 928, SEQ ID NO: 938, SEQ ID NO: 948 y SEQ ID NO: 958.
11. La molécula de unión de acuerdo con uno cualquiera de los ítems precedentes, en donde el primer dominio de unión comprende una región VH y una región VL seleccionadas del grupo que consiste en
    a) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 847, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 848;
    b) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 857, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 858;
    c) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 867, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 868;
    d) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 877, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 878;
    e) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 887, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 888;
    f) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 897, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 898;
    g) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 907, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 908;
    h) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 917, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 918;
    i) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 927, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 928;
    k) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 937, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 938;
    l) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 947, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 948;
    m) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 957, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 958;

12. La molécula de unión de acuerdo al ítem 11, en donde el primer dominio de unión comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 849, SEQ ID NO: 859, SEQ ID NO: 869, SEQ ID NO: 879, SEQ ID NO: 889, SEQ ID NO: 899, SEQ ID NO: 909, SEQ ID NO: 919, SEQ ID NO: 929, SEQ ID NO: 939, SEQ ID NO: 949 y SEQ ID NO: 959.
13. Una secuencia de ácido nucleico que codifica una molécula de unión como se define en uno cualquiera de los ítems 1 a 12.
14. Un vector que comprende una secuencia de ácido nucleico como se define en el ítem 13.
15. Una célula hospedadora transformada o transfectada con la secuencia de ácido nucleico como se define en el ítem 13 o con el vector como se define en el ítem 14.
16. Un procedimiento para la producción de una molécula de unión de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1 a 12, donde dicho procedimiento comprende cultivar una célula hospedadora como se define en el ítem 15 bajo condiciones que permiten la expresión de la molécula de unión como se define en uno cualquiera de los ítems 1 a 12 y recuperar la molécula de unión producida a partir del cultivo.
17. Una composición farmacéutica que comprende una molécula de unión de acuerdo a uno cualquiera de los ítems 1 a 12, o producida de acuerdo al procedimiento del ítem 16.
18. La molécula de unión de acuerdo a uno cualquiera de los ítems 1 a 12, o producida de acuerdo al procedimiento del ítem 16 para su uso en la prevención, tratamiento o mejora de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en trastornos de células plasmáticas, otros trastornos de células B que se relacionan con la expresión de BCMA y enfermedades autoinmunes.
19. Un método para el tratamiento o mejora de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en trastornos de células plasmáticas, otros trastornos de células B que se relacionan con la expresión de BCMA y enfermedades autoinmunes, que comprende la etapa de administrar a un sujeto en necesidad del mismo la molécula de unión de acuerdo a uno cualquiera de los ítems 1 a 12, o producida de acuerdo al procedimiento del ítem 16.
20. El método de acuerdo con el ítem 19, en donde el trastorno de las células plasmáticas se selecciona del grupo que consiste en mieloma múltiple, plasmocitoma, leucemia de células plasmáticas, macro globulinemia, amiloidosis, macroglobulinemia de Waldenstrom, plasmocitoma óseo solitario, plasmocitoma extramedular, mieloma osteosclerótico, enfermedades de cadena pesada, gammapatía monoclonal de significado incierto y mieloma múltiple latente.
21. El método de acuerdo con el ítem 19, en donde la enfermedad autoinmune es lupus sistémico eritematoso.
22. Un kit que comprende una molécula de unión como se define en uno cualquiera de los ítems 1 a 12, una molécula de ácido nucleico como se define en el ítem 13, un vector como se define en el ítem 14, o una célula hospedadora como se define en el ítem 15.

Se debe entender que las invenciones en la presente no se limitan a la metodología, protocolos o reactivos particulares, ya que los mismos pueden variar. La discusión y los ejemplos proporcionados en este documento se presentan con el solo propósito de describir realizaciones particulares y no se pretende que limiten el alcance de la presente invención, que se define únicamente por las reivindicaciones.

Todas las publicaciones y patentes citadas en todo el texto de esta memoria descriptiva (incluyendo todas las patentes, solicitudes de patentes, publicaciones científicas, las especificaciones del fabricante, instrucciones, etc.), ya sea con anterioridad o más adelante, se incorporan aquí por referencia en su totalidad. Nada en la presente debe interpretarse como una admisión de que la invención no tiene derecho a antedatar dicha divulgación en virtud de invención anterior. En la medida en que el material incorporado por referencia contradiga o sea incompatible con esta memoria descriptiva, la memoria descriptiva tendrá preponderancia sobre dicho material.

La siguiente denominación de las figuras y ejemplos representa su correlación con uno de los grupos (A) a (D) de las moléculas de unión descritas anteriormente en la presente. En otras palabras, las Figuras A [+ número] y Ejemplos A [+número] hacen referencia al grupo (A), las Figuras B [+número] y Ejemplos B [+ número] se refieren al grupo (B), las Figuras C [+ número] y Ejemplos C [+ número] se refieren al grupo (C), y las Figuras D [+ el número] y Ejemplos D [+ número] se refieren al grupo (D).

Las figuras muestran:

Figura 1:

Alineación de secuencia del dominio extracelular (ECD) del BCMA humano (residuos aminoácidos 1-54 de la proteína de longitud completa) y del BCMA murino (residuos aminoácidos 1-49 de la proteína de longitud completa). Están resaltadas las regiones (dominios o residuos aminoácidos) que fueron intercambiados en los constructos quiméricos, tal como fueron designados para el agrupamiento de epítopes. Las cisteínas se muestran mediante cajas negras. Están indicados los enlaces disulfuro.

Figura 2:

Mapeo de epítopes de los constructos de BCMA. BCMA humano y murino (figura 2a) así como también siete constructos de BCMA quiméricos humano-murinos (figura 2b) expresados sobre la superficie de células CHO tal como se muestra mediante citometría de flujo. La expresión de BCMA humano sobre CHO fue detectada con un anticuerpo monoclonal anti-BCMA humano. La expresión de BCMA murino fue detectada con un anticuerpo monoclonal anti-BCMA murino. El anticuerpo monoclonal unido fue detectado con un anticuerpo anti-IgG-Fc-gamma específico de rata conjugado a ficoeritrina.

Figura A3:

Ejemplos de moléculas de unión específicas para clústeres de epítopes E3 y E4, tal como se detectan mediante mapeo de epítopes de los constructos de BCMA quimérico (ver Ejemplo A3). Algunas moléculas de unión son adicionalmente capaces de unirse al residuo aminoácido arginina en la posición 39 ("E7") de BCMA humano.

Figura B3:

Ejemplo de una molécula de unión específica para BCMA humano y murino (ver Ejemplo B3).

Figura C3:

Ejemplo de una molécula de unión específica para los clústeres de epítopes E1 y E4, tal como se detectan mediante mapeo de epítopes de los constructos de BCMA quimérico (ver Ejemplo C3).

Figura D3:

Ejemplo de una molécula de unión que se une a BCMA humano que no tiene reactividad cruzada con BCMA murino y que se une adicionalmente a los constructos de BCMA quiméricos diferentes, como se detecta en el mapeo de epítopes (ver Ejemplo D3).

Figura A4:

Determinación de las constantes de unión de moléculas de unión biespecíficas (anti BCMA x anti CD3) sobre BCMA humano y de macaco utilizando el sistema Biacore. El antígeno fue inmovilizado en una densidad baja a intermedia (100 RU) sobre chip CM5. Diluciones de ligantes fueron flotadas sobre la superficie del chip y la unión fue determinada utilizando el programa BiaEval. Las respectivas constantes de disociación y la constante de unión (KD) de los respectivos ligantes se muestran debajo de cada gráfico.

Figura B4:

Se analizó mediante FACS la funcionalidad y fuerza de unión de afinidad de moléculas scFv maduradas utilizando células CHO transfectadas con BCMA humano. Los resultados se representan como histogramas FACS de diluciones seriadas 1:3 de extractos periplasmáticos de células *E. coli*, graficando el logaritmo de la intensidad de fluorescencia versus el número de células relativo.

Figura C4:

Se analizó la funcionalidad y fuerza de unión de afinidad de moléculas scFv maduradas mediante FACS utilizando células CHO transfectadas con BCMA humano y BCMA de macaco. Los resultados se representan como histogramas FACS de diluciones seriadas 1:3 de extractos periplasmáticos de células *E. coli*, graficando el logaritmo de la intensidad de fluorescencia versus el número de células relativo.

Figura D4:

Determinación de las constantes de unión de moléculas de unión biespecíficas (anti BCMA x anti CD3) sobre BCMA humano y de macaco utilizando el sistema Biacore. El antígeno fue inmovilizado en una densidad baja a intermedia (100 RU) sobre chip CM5. Diluciones de ligantes fueron flotadas sobre la superficie del chip y la unión fue determinada utilizando el programa BiaEval. Las respectivas constantes de disociación y la constante de unión (KD) de los respectivos ligantes se muestran debajo de cada gráfico.

Figura A5:

Actividad citotóxica de anticuerpos BCMA biespecíficos medidos en un ensayo de liberación de cromo [51] de 18 horas. Células efectoras: células T CD8 humanas enriquecidas estimuladas. Células diana: células CHO transfectadas con BCMA humano (figura izquierda) y células CHO transfectadas con BCMA de macaco (figura derecha). Relación de células efectoras a diana (E:T): 10:1.

Figura D5:

Actividad citotóxica de anticuerpos BCMA biespecíficos medidos en un ensayo de liberación de cromo [51] de 18 horas. Células efectoras: células T CD8 humanas enriquecidas estimuladas. Células diana: células CHO transfectadas con BCMA humano (figura izquierda) y células CHO transfectadas con BCMA de macaco (figura derecha). Relación de células efectoras a diana (E:T): 10:1.

Figura A6:

Determinación de constantes de unión de anticuerpos BCMA/CD3 biespecíficos del clúster de epítopes E3/E4±E7 sobre BCMA humano y de macaco y sobre CD3 humano y de macaco, utilizando el sistema Biacore. El antígeno fue inmovilizado en una densidad baja a intermedia (100-200 RU) sobre chip CM5. Diluciones de anticuerpos biespecíficos fueron flotadas sobre la superficie del chip y la unión fue determinada utilizando el programa BiaEval. Las respectivas constantes de asociación y disociación y la constante de unión resultante (KD) de los respectivos anticuerpos biespecíficos se muestran debajo de cada gráfico.

Figura A7:

Análisis FACS de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3/E4±E7 sobre líneas celulares indicadas: 1) células CHO transfectadas con BCMA humano, 2) línea celular humana HBP-ALL de células T CD3 positivas, 3) células CHO transfectadas con BCMA de macaco, 4) línea 4119 LnPx de células T de macaco, 5) línea celular NCI-H929 de mieloma múltiple humano BCMA-positiva y 6) células CHO no transfectadas. Controles negativos [1) a 6)]: anticuerpos para detección sin anticuerpo biespecífico para BCMA/CD3 previo.

Figura A8:

Análisis de Scatchard de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 sobre células que expresan BCMA. Las células fueron incubadas con concentraciones crecientes de anticuerpo monomérico hasta saturación. Los anticuerpos fueron detectados mediante citometría de flujo. Los valores de mediciones por triplicado fueron graficados como curvas hiperbólicas y como curvas sigmoideas para demostrar un rango válido de concentración empleado. La unión máxima fue determinada utilizando la evaluación de Scatchard, y se calcularon los respectivos valores KD.

Figura A9:

Actividad citotóxica de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3/E4±E7, medida en un ensayo de liberación de cromo [51] de 18 horas contra células CHO transfectadas con BCMA humano. Células efectoras: células T CD8 humanas enriquecidas estimuladas. Relación de célula efectora a diana (E:T): 10:1.

Figura A10:

Actividad citotóxica de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3/E4±E7, medida en un ensayo de citotoxicidad basado en FACS de 48 horas. Células efectoras: PBMC humanas no estimuladas. Células diana: células CHO transfectadas con BCMA humano. Relación de célula efectora a diana (E:T): 10:1.

Figura A11:

Análisis FACS de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3/E4±E7 sobre células CHO transfectadas con BAFF-R y TACI. Líneas celulares: 1) células CHO transfectadas con BAFF-R humana, 2) células CHO transfectadas con TACI humana 3) línea celular L363 de mieloma múltiple; controles negativos: anticuerpos para detección sin anticuerpo biespecífico para BCMA/CD3 previo. Controles positivos: detección de BAFF-R: anti BAFF-R hu de cabra (R&D AF1162; 1:20) detectado mediante anticuerpo PE anti-cabra (Jackson 705-116-147; 1:50) detección de TACI: anticuerpo de conejo anti-TACI (abcam AB 79023; 1:100) detectado mediante anticuerpo PE de cabra anti-conejo (Sigma P9757; 1:20).

Figura A12:

Actividad citotóxica de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 medida en un ensayo de liberación de cromo [51] de 18 horas. Células efectoras: células T CD8 humanas enriquecidas estimuladas. Células diana: línea celular L363 de mieloma múltiple humano BCMA-positiva (es decir expresadora natural). Relación de célula efectora a diana (E:T): 10:1.

Figura A13:

Actividad citotóxica de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 medida en un ensayo de citotoxicidad en base a FACS de 48 horas. Células efectoras: PBMC humanas no estimuladas. Células diana: línea celular L363 de mieloma múltiple humano (expresadora natural de BCMA). Relación de célula efectora a diana (E:T): 10:1.

Figura A14:

Actividad citotóxica de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 medida en un ensayo de citotoxicidad en base a FACS de 48 horas. Células efectoras: PBMC humanas no estimuladas. Células diana: línea celular NCI-H929 de mieloma múltiple humano BCMA-positiva. Relación de célula efectora a diana (E:T): 10:1.

Figura A15:

Actividad citotóxica de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 medida en un ensayo de citotoxicidad en base a FACS de 48 horas. Células efectoras: línea 4119LnPx de células T de macaco. Células diana: células CHO transfectadas con BCMA de macaco. Relación de célula efectora a diana (E:T): 10:1.

Figura A16:

Actividad anti-tumoral de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3/E4±E7 en un modelo de xenoinjerto NCI-H929 de estado avanzado (ver Ejemplo A16).

Figura A17:

Ensayo de citotoxicidad en base a FACS utilizando líneas celulares NCI-H929, L-363 y OPM-2 de mieloma múltiple humano como células diana y PBMC humanas como células efectoras (48h; E:T = 10:1). La figura muestra los niveles de citoquina [pg/ml] que fueron determinados para IL-2, IL-6, IL-10, TNF e IFN-gamma a concentraciones crecientes de los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3/E4±E7 (ver Ejemplo A22).

Ejemplos:

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no deberían ser interpretados como limitando el alcance de esta invención. Los ejemplos están incluidos a los efectos de ilustración, y la presente invención sólo está limitada por las reivindicaciones.

Ejemplos A

Ejemplo A1

Generación de células CHO que expresan BCMA quimérico

Para la construcción de las moléculas para mapeo de epítopes quiméricos, la secuencia de aminoácidos de los respectivos dominios de epítope o los residuos aminoácidos individuales de BCMA humano fueron cambiados a la secuencia murina. Las siguientes moléculas fueron construidas:

- ECD de BCMA humano/E1 murino (SEQ ID NO: 1009)

Dominio extracelular de BCMA quimérico: dominio extracelular de BCMA humano en donde el clúster de epítopes 1 (residuos aminoácidos 1-7 de SEQ ID NO: 1002 o 1007) es reemplazado por el respectivo clúster murino (residuos aminoácidos 1-4 de SEQ ID NO: 1004 o 1008)
→ deleción de residuos aminoácidos 1-3 y mutación G6Q en SEQ ID NO: 1002 o 1007

- ECD de BCMA humano/E2 murino (SEQ ID NO: 1010)

Dominio extracelular de BCMA quimérico: dominio extracelular de BCMA humano en donde el clúster 2 de epítopes (residuos aminoácidos 8-21 de SEQ ID NO: 1002 o 1007) es reemplazado por el respectivo clúster murino (residuos aminoácidos 5-18 de SEQ ID NO: 1004 o 1008)
→ mutaciones S9F, Q10H, y N11S en SEQ ID NO: 1002 o 1007

- ECD de BCMA humano/E3 murino (SEQ ID NO: 1011)

Dominio extracelular de BCMA quimérico: dominio extracelular de BCMA humano en donde el clúster 3 de epítopes (residuos aminoácidos 24-41 de SEQ ID NO: 1002 o 1007) es reemplazado por el respectivo clúster murino (residuos aminoácidos 21-36 de SEQ ID NO: 1004 o 1008)
→ deleción de residuos aminoácidos 31 y 32 y mutación Q25H, S30N, L35A, y R39P en SEQ ID NO: 1002 o 1007

- ECD de BCMA humano/E4 murino (SEQ ID NO: 1012)

Dominio extracelular de BCMA quimérico: dominio extracelular de BCMA humano en donde el clúster 4 de epítopes (residuos aminoácidos 42-54 de SEQ ID NO: 1002 o 1007) es reemplazado por el respectivo clúster murino (residuos aminoácidos 37-49 de SEQ ID NO: 1004 o 1008)
→ mutaciones N42D, A43P, N47S, N53Y y A54T en SEQ ID NO: 1002 o 1007

- ECD de BCMA humano/E5 murino (SEQ ID NO: 1013)

Dominio extracelular de BCMA quimérico: dominio extracelular de BCMA humano en donde el residuo aminoácido en posición 22 de SEQ ID NO: 1002 o 1007 (isoleucina) es reemplazado por su respectivo residuo aminoácido murino de SEQ ID NO: 1004 o 1008 (lisina, posición 19)
→ mutación I22K en SEQ ID NO: 1002 o 1007

- ECD de BCMA humano/E6 murino (SEQ ID NO: 1014)

Dominio extracelular de BCMA quimérico: dominio extracelular de BCMA humano en donde el residuo aminoácido en posición 25 de SEQ ID NO: 1002 o 1007 (glutamina) es reemplazado por su respectivo residuo aminoácido murino de SEQ ID NO: 1004 o 1008 (histidina, posición 22)
→ mutación Q25H en SEQ ID NO: 1002 o 1007

- ECD de BCMA humano/E7 murino (SEQ ID NO: 1015)

Dominio extracelular de BCMA quimérico: dominio extracelular de BCMA humano en donde el residuo aminoácido en posición 39 de SEQ ID NO: 1002 o 1007 (arginina) es reemplazado por su respectivo residuo aminoácido murino de SEQ ID NO: 1004 o 1008 (prolina, posición 34)
→ mutación R39P en SEQ ID NO: 1002 o 1007

A) los constructos de cADN fueron clonados dentro del vector de expresión de mamífero pEF-DHFR y transfectados de manera estable en células CHO. La expresión de BCMA humano en células CHO fue verificada en un ensayo de FACS utilizando un anticuerpo monoclonal anti-BCMA humano. La expresión de BCMA murino fue demostrada con un anticuerpo monoclonal BCMA anti-ratón. La concentración utilizada de los anticuerpos BCMA fue de 10 µg/ml en PBS/2%FCS. Los anticuerpos monoclonales unidos fueron detectados con un IgG-Fcy-PE anti-rata (1:100 en PBS/2%FCS; Jackson-Immuno-Research #112-116-071). Como control negativo, las células fueron incubadas con PBS/FCS 2% en lugar del primer anticuerpo. Las muestras fueron medidas mediante citometría de flujo en un instrumento FACSCanto II (Becton Dickinson) y fueron analizadas con el programa FlowJo (Versión 7.6). La expresión en superficie de células CHO transfectadas con las quimeras humana-murina de BCMA, fue analizada y confirmada en un ensayo de citometría de flujo con diferentes anticuerpos anti-BCMA (Figura 2).

B) Para la generación de células CHO que expresan BCMA de transmembrana humana, de macaco, de ratón y quimérica humana/ratón, las secuencias codificantes de BCMA humano, de macaco, de ratón y BCMA quimeras humana-ratón (secuencias de BCMA tal como publicadas en GenBank, números de acceso NM_001192 [humana]; NM_011608 [ratón] y XM_001106892 [macaco]) fueron obtenidas mediante síntesis génica de acuerdo con protocolos estándar. Los fragmentos de síntesis génica fueron diseñados para contener primero un sitio Kozak para expresión eucariótica de los constructos y la secuencia codificante de un péptido líder de inmunoglobulina de 19 aminoácidos, seguidos en marco por la secuencia codificante de las proteínas BCMA respectivamente en el caso de las quimeras con los respectivos dominios de epítopes de la secuencia humana intercambiada por la secuencia murina.

Excepto por los constructos de ECD de BCMA humano/E4 murino y BCMA humano, la secuencia codificante del dominio extracelular de las proteínas BCMA fue seguida en marco por la secuencia codificante de un enlazador (linker) artificial Ser1-Gly4-Ser1 seguido del dominio extracelular de EpCAM humana (aminoácidos 226-314; secuencia tal como publicada en GenBank número de acceso NM_002354).

Todas las secuencias codificantes fueron seguidas por un codón stop. Los fragmentos de síntesis génica fueron también diseñados para introducir sitios de restricción adecuados. Los fragmentos de síntesis génica fueron clonados en un plásmido designado pEF-DHFR (pEF-DHFR está descripto en Raum *et al.* Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Todos los procedimientos anteriormente mencionados fueron llevados a cabo de acuerdo con protocolos estándar (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, New York (2001)). Para cada antígeno, se transfectó un clon con secuencia nucleotídica de secuencia verificada en células CHO deficientes en DHFR para expresión eucariótica de los constructos. La expresión de proteína eucariótica en células CHO deficientes en DHFR fue llevada a cabo como se describe en Kaufman R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. La amplificación génica de los constructos fue inducida mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta 20 nM MTX.

Ejemplo A2

2.1 Expresión transiente en células HEK 293

Se utilizaron clones de los plásmidos de expresión con secuencias nucleotídicas de secuencia verificada para la transfección y expresión de proteína en el Sistema de Expresión FreeStyle 293 (Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Se obtuvieron sobrenadantes conteniendo las proteínas expresadas, las células fueron removidas mediante centrifugación y los sobrenadantes fueron almacenados a -20 C.

2.2 Expresión estable en células CHO

Se transfectaron clones de los plásmidos de expresión con secuencias nucleotídicas de secuencia verificada en células CHO deficientes en DHFR para expresión eucariótica de los constructos. La expresión de proteína eucariótica en células CHO deficientes en DHFR fue llevada a cabo como se describe en Kaufman R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. La amplificación génica de los constructos fue inducida por concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de 20 nM MTX. Luego de dos pasajes de cultivo estacionario las células se hicieron crecer en botellas giratorias con medio líquido de soja para CHO con HyQ PF libre de nucleósidos (con 4,0 mM de L-Glutamina con 0,1 % de Pluronic F – 68; HyClone) durante 7 días

antes de cosechar. Las células fueron removidas mediante centrifugación y el sobrenadante conteniendo la proteína expresada fue almacenado a -20 C.

2.3 Purificación de proteína

La purificación de proteínas BCMA soluble fue llevada a cabo como sigue: se utilizaron el sistema Äkta® Explorer (GE Healthcare) y el programa Unicorn® para cromatografía. Se llevó a cabo cromatografía de afinidad por metales inmovilizados ("IMAC") utilizando un Fractogel EMD quelato® (Merck) el cual fue cargado con ZnCl2 de acuerdo con el protocolo provisto por el fabricante. La columna fue equilibrada con buffer A (buffer de fosfato de sodio 20 mM, pH 7,2; NaCl 0,1 M) y el sobrenadante de cultivo celular filtrado (0,2 µm) fue aplicado a la columna (10 ml) a un caudal de 3 ml/min. La columna fue lavada con buffer A para eliminar muestra no unida. La proteína unida fue eluida utilizando un gradiente de buffer B de dos escalones (buffer de fosfato de sodio 20 mM, pH 7,2; NaCl 0,1 M, imidazol 0,5 M) de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Escalón 1: 10 % de buffer B en 6 volúmenes de columna

Escalón 2: 100 % de buffer B en 6 volúmenes de columna

Las fracciones de proteína eluida de la etapa 2 fueron agrupadas para purificación adicional. Todos los agentes químicos fueron de grado investigación y adquiridos de Sigma (Deisenhofen) o Merck (Darmstadt).

Se llevó a cabo una cromatografía de filtración por gel en una columna de grado preparativo HiLoad 16/60 Superdex 200 (GE/Amersham) equilibrada con Equi-buffer (citrato 10 mM, lisina-HCl 25 mM, pH 7,2 para proteínas expresadas en células HEK y PBS pH 7,4 para proteínas expresadas en células CHO). Las muestras de proteína eluida (caudal 1 ml/min) fueron sometidas a SDS-PAGE y Western Blot estándar para detección. Las concentraciones de proteína fueron determinadas utilizando OD280 nm.

Las proteínas obtenidas vía expresión transiente en células HEK 293 fueron utilizadas para inmunizaciones. Las proteínas obtenidas vía expresión estable en células CHO fueron utilizadas para selección de ligantes y para medición de unión.

Ejemplo A3

Formación de clúster de epítopes de fragmentos scFv murinos

Las células transfectadas con BCMA humano o murina o con moléculas de BCMA quiméricos fueron teñidas con extracto periplásmico crudo, sin diluir, conteniendo scFv que se une a BCMA humano/de macaco. Las scFv unidas fueron detectadas con 1 µg/ml de un anticuerpo anti-FLAG (Sigma F1804) y un anticuerpo Fc gamma-específico anti-ratón marcado con R-PE (1:100; Dianova #115-116-071). Todos los anticuerpos fueron diluidos en PBS con FCS 2%. Como control negativo, las células fueron incubadas con PBS/FCS 2% en lugar del extracto periplásmico. Las muestras fueron medidas mediante citometría de flujo en un instrumento FACSCanto II (Becton Dickinson) y fueron analizadas mediante el programa FlowJo (Versión 7.6).

Ejemplo A4

Obtención de diferentes formas recombinantes de BCMA humano y de macaco soluble

A) Las secuencias codificantes de BCMA humano y rhesus (tal como están publicadas en GenBank, números de acceso NM_001192 [humana], XM_001106892 [rhesus]) secuencias codificantes de albúmina humana, Fcγ1 humana y albúmina murina fueron utilizadas para la construcción de secuencias de cADN artificiales que codifican proteínas de fusión solubles de BCMA humano y de macaco respectivamente, y albúmina humana, IgG1 Fc humana y albúmina murina respectivamente, así como también proteínas solubles que comprenden solamente los dominios extracelulares de BCMA. Para generar los constructos para expresión de las proteínas BCMA humano y de macaco soluble, se obtuvieron fragmentos de cADN mediante mutagénesis por PCR de los cADNs de BCMA de longitud completa descriptos anteriormente y clonado molecular de acuerdo con protocolos estándar.

Para la fusiones con albúmina humana, los fragmentos de cADN modificados fueron diseñados para contener primero un sitio Kozak para expresión eucariótica de los constructos seguido por la secuencia codificante de las proteínas BCMA humano y rhesus respectivamente, que comprenden los aminoácidos 1 a 54 y 1 a 53 correspondientes al dominio extracelular de BCMA humano y rhesus, respectivamente, seguido en marco por la secuencia codificante de un enlazador (linker) artificial Ser1-Gly4-Ser1, seguida en marco por la secuencia codificante de albúmina sérica humana, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta Flag, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta de histidina modificada (SGHHGGHHGGHH) y un codón stop.

Para la fusiones con IgG1murina, los fragmentos de cADN modificados fueron diseñados para contener primero un sitio Kozak para expresión eucariótica de los constructos seguido por la secuencia codificante de las proteínas BCMA humano y de macaco respectivamente, que comprenden los aminoácidos 1 a 54 y 1 a 53 correspondientes al dominio extracelular de BCMA humano y rhesus, respectivamente, seguido en marco por la secuencia codificante de un linker artificial Ser1-Gly4-Ser1, seguida en marco por la secuencia codificante de la bisagra y la porción Fc gamma de IgG1 humana, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta de hexahistidina y un codón stop.

Para las fusiones con albúmina murina, los fragmentos de cADN modificados fueron diseñados para contener primero un sitio Kozak para expresión eucariótica de los constructos seguido por la secuencia codificante de las proteínas BCMA humano y de macaco respectivamente, que comprenden los aminoácidos 1 a 54 y 1 a 53 correspondientes al dominio extracelular de BCMA humano y rhesus, respectivamente, seguido en marco por la secuencia codificante de un linker artificial Ser1-Gly4-Ser1, seguida en marco por la secuencia codificante de albúmina sérica murina, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta Flag, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta de histidina modificada (SGHHGGHHGGHH) y un codón stop.

Para los constructos de dominios extracelulares solubles, los fragmentos de cADN modificados fueron diseñados para contener primero un sitio Kozak para expresión eucariótica de los constructos seguido por la secuencia codificante de las proteínas BCMA humano y de macaco

respectivamente, que comprenden los aminoácidos 1 a 54 y 1 a 53 correspondientes al dominio extracelular de BCMA humano y rhesus, respectivamente, seguido en marco por la secuencia codificante de un linker artificial Ser1-Gly1, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta Flag, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta de histidina modificada (SGHHGGHHGGHH) y un codón stop.

Los fragmentos de cADN fueron también diseñados para introducir sitios de restricción al comienzo y al final de los fragmentos. Los sitios de restricción introducidos, EcoRI en el extremo 5' y SalI en el extremo 3', fueron utilizados en los siguientes procedimientos de clonado. Los fragmentos de cADN fueron clonados vía EcoRI y SalI en un plásmido designado pEF-DHFR (pEF-DHFR está descripto en Raum *et al.* Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Los procedimientos anteriormente mencionados fueron todos llevados a cabo de acuerdo con protocolos estándar (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ra edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, New York (2001)).

B) Las secuencias codificantes de BCMA humano y de macaco tal como se describieron anteriormente y las secuencias codificantes de albúmina humana, Fcγ1 humana, Fcγ1 murina, Fcγ2a murina, albúmina murina, albúmina de rata, Fcγ1 de rata y Fcγ2b de rata fueron utilizadas para la construcción de secuencias artificiales de cADN que codifican proteínas de fusión solubles de BCMA humano y de macaco, respectivamente, y albúmina humana, IgG1 Fc humana, IgG1 Fc murina, IgG2a Fc murina, albúmina murina, IgG1 Fc de rata, IgG2b de rata y albúmina de rata, respectivamente, así como también proteínas solubles que comprenden solamente los dominios extracelulares de BCMA. Para generar los constructos para expresión de las proteínas solubles de BCMA humano y de macaco, se obtuvieron fragmentos de cADN mediante mutagénesis por PCR de cADNs de BCMA de longitud completa descriptos anteriormente y clonado molecular de acuerdo con protocolos estándar.

Para las fusiones con albúminas los fragmentos de cADN modificados fueron diseñados para contener primero un sitio Kozak para expresión eucariótica de los constructos y la secuencia codificante de un péptido líder de inmunoglobulina de 19 aminoácidos, seguida en marco por la secuencia codificante del dominio extracelular de la respectiva proteína BCMA seguida en marco por la secuencia codificante de un linker artificial Ser1-Gly4-Ser1, seguida en marco por la secuencia codificante de la respectiva albúmina sérica, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta Flag, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta de histidina modificada (SGHHGGHHGGHH) y un codón stop.

Para las fusiones con IgG Fcs los fragmentos de cADN modificados fueron diseñados para contener primero un sitio Kozak para expresión eucariótica de los constructos y la secuencia codificante de un péptido líder de inmunoglobulina de 19 aminoácidos, seguida en marco por la secuencia codificante del dominio extracelular de la respectiva proteína BCMA seguida en marco por la secuencia codificante de un linker artificial Ser1-Gly4-Ser1, excepto para IgG1 Fc humana donde se utilizó un linker artificial Ser1-Gly1, seguido en marco por la secuencia codificante de la bisagra y la porción Fc gamma de la IgG respectiva, seguida en marco por la secuencia codificante

de una etiqueta Flag, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta de histidina modificada (SGHHGGHHGGHH) y un codón stop.

Para los constructos de dominios extracelulares solubles los fragmentos de cADN modificados fueron diseñados para contener primero un sitio Kozak para expresión eucariótica de los constructos y la secuencia codificante de un péptido líder de inmunoglobulina de 19 aminoácidos, seguida en marco por la secuencia codificante del dominio extracelular de la respectiva proteína BCMA seguida en marco por la secuencia codificante de un linker artificial Ser1-Gly1, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta Flag, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta de histidina modificada (SGHHGGHHGGHH) y un codón stop.

Para el clonado de los constructos se introdujeron sitios de restricción adecuados. Los fragmentos de cADN fueron todos clonados en un plásmido designado pEF-DHFR (pEF-DHFR está descripto en Raum *et al.* 2001). Los procedimientos anteriormente mencionados fueron todos llevados a cabo de acuerdo con protocolos estándar (Sambrook, 2001).

Los siguientes constructos fueron diseñados para permitir la búseuda dirigida a epítopes diferentes. La secuencia codificante de quimeras BCMA murino-humano y quimeras BCMA murino-macaco (secuencias de BCMA de ratón, humana y de macaco como se describió anteriormente) y se utilizaron las secuencias codificantes de albumina murina y Fcγ1 murina para la construcción de secuencias artificiales de cADN que codifican proteínas de fusión solubles de quimeras BCMA murino-humano y murino-macaco respectivamente e IgG1 Fc murina y albúmina murina, respectivamente. Para generar los constructos para expresión de las quimeras solubles de BCMA murino-humano y murino-macaco, se obtuvieron fragmentos de cADN fragmentos de BCMA murino (aminoácidos 1-49) con los respectivos dominios de epítopes mutados a la secuencia humana y de macaco respectivamente, mediante síntesis génica de acuerdo con protocolos estándar. El clonado de constructos fue llevado a cabo tal como se describió anteriormente y de acuerdo con protocolos estándar (Sambrook, 2001).

Se construyeron las siguientes moléculas:

- aminoácidos 1-4 humano, IgG1 Fc murina
- aminoácidos 1-4 humano, albúmina murina
- aminoácidos 1-4 rhesus, IgG1 Fc murina
- aminoácidos 1-4 rhesus, albúmina murina
- aminoácidos 5-18 humano, IgG1 Fc murina
- aminoácidos 5-18 humano, albúmina murina
- aminoácidos 5-18 rhesus, IgG1 Fc murina
- aminoácidos 5-18 rhesus, albúmina murina
- aminoácidos 37-49 humano, IgG1 Fc murina
- aminoácidos 37-49 humano, albúmina murina
- aminoácidos 37-49 rhesus, IgG1 Fc murina
- aminoácidos 37-49 rhesus, albúmina murina

Ejemplo A5

5.1 Determinación en base a Biacore de afinidad de anticuerpo biespecífico a BCMA y CD3 humano y de macaco

Se llevaron a cabo experimentos de análisis Biacore utilizando proteínas de fusión BCMA recombinante con albúmina sérica humana (ALB) para determinar la unión a diana BCMA. Para las mediciones de afinidad de CD3, se utilizaron proteínas de fusión recombinantes que tienen los 27 aminoácidos N-terminales del CD3 épsilon (CD3e) fusionados a la porción FC de anticuerpo humano. Esta proteína recombinante existe en una versión humana CD3e1-27 y en una versión CD3e de macaco cangrejero, ambas conteniendo el epítope del ligante CD3 en los anticuerpos biespecíficos.

En detalle, chips sensores CM5 (GE Healthcare) fueron inmovilizados con aproximadamente 100 a 150 RU del antígeno recombinante respectivo utilizando buffer acetato pH4,5 de acuerdo con el manual del fabricante. Las muestras de anticuerpo biespecífico fueron cargadas en cinco concentraciones: 50 nM, 25 nM, 12,5 nM, 6,25 nM y 3,13 nM diluidos en buffer de corrida HBS-EP (GE Healthcare). El caudal fue de 30 a 35 µl/min durante 3 min, luego se aplicó buffer de corrida HBS-EP durante 8 min nuevamente a un caudal de 30 a 35 µl/min. La regeneración del chip fue llevada a cabo utilizando glicina 10 mM, NaCl 0,5 M pH 2,45. Los conjuntos de datos fueron analizados utilizando el Programa BiaEval (ver Figura A4). En general, se llevaron a cabo dos experimentos independientes.

5.2 Afinidad de unión a BCMA humano y de macaco

Se determinaron las afinidades de unión de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 a BCMA humano y de macaco, mediante análisis Biacore utilizando proteínas de fusión de BCMA recombinantes con albúmina de ratón (ALB).

En detalle, chips sensores CM5 (GE Healthcare) fueron inmovilizados con aproximadamente 150 a 200 RU del antígeno recombinante respectivo utilizando buffer acetato pH4,5 de acuerdo con el manual del fabricante. Las muestras de anticuerpo biespecífico fueron cargadas en cinco concentraciones: 50 nM, 25 nM, 12,5 nM, 6,25 nM y 3,13 nM diluidos en buffer de corrida HBS-EP (GE Healthcare). Para las determinaciones de afinidad de BCMA el caudal fue de 35 µl/min durante 3 min, luego se aplicó buffer de corrida HBS-EP durante 10, 30 o 60 min nuevamente a un caudal de 35 µl/min. La regeneración del chip fue llevada a cabo utilizando un buffer que consiste de una mezcla 1:1 de glicina 10 mM, NaCl 0,5 M pH 1,5 y solución de cloruro de guanidina 6M. Los conjuntos de datos fueron analizados utilizando el Programa BiaEval (ver Figura A6). En general, se llevaron a cabo dos experimentos independientes.

Se llevó a cabo la unión confirmativa de CD3 épsilon humana y de macaco en experimentos individuales utilizando las mismas concentraciones aplicadas a la unión de BCMA; se llevó a cabo la determinación de tasa de disociación para un tiempo de disociación de 10 min.

Todos los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 de acuerdo con la invención, es decir aquellos clústeres de epítopes "E3/E4±E7" mostraron elevadas afinidades hacia BCMA humano en el rango sub-nanomolar. La unión a BCMA de macaco fue balanceada, mostrando también afinidades en el rango sub-nanomolar. Las afinidades y diferencias de afinidad de los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Afinidades de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3/E4±E7 a BCMA humano y de macaco, determinadas mediante análisis Biacore, y diferencias de afinidad calculados (BCMA ma: BCMA hu).

anticuerpo biespecífico para BCMA/CD3	***BCMA hu [nM]***	***BCMA ma [nM]***	***Diferencia de afinidad BCMA ma:BCMA hu***
BCMA-24	0,11	0,18	1,6
BCMA-30	0,21	0,20	1:1,1
BCMA-28	0,18	0,21	1,2
BCMA-25	0,29	0,30	1,0
BCMA-27	0,25	0,12	1 : 2,1
BCMA-31	0,24	0,35	1,5
BCMA-29	0,34	0,27	1 : 1,3
BCMA-43	0,50	0,29	1 : 1,7
BCMA-40	0,67	0,25	1 : 2,7
BCMA-49	0,37	0,29	1 : 1,3
BCMA-44	0,17	0,095	1 : 1,8
BCMA-41	0,32	0,15	1 : 2,1
BCMA-47	0,24	0,092	1 : 2,6
BCMA-50	0,35	0,15	1 : 2,3
BCMA-45	0,43	0,15	1 : 2,9
BCMA-42	0,37	0,11	1 : 3,4
BCMA-48	0,46	0,11	1 : 4,2
BCMA-51	0,41	0,20	1 : 2,1

5.3 Determinación en base a Biacore de la afinidad de anticuerpo biespecífico a BCMA humano y de macaco

Las afinidades de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 a BCMA recombinante soluble en chips CM5 en mediciones Biacore fueron repetidas para reconfirmar las KDs y especialmente las constantes de disociación utilizando períodos de disociación más prolongados (60 min en lugar de 10 min, tal como se utilizó en el experimento previo). Todos los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 ensayados se sometieron a dos mediciones independientes de afinidad con cinco diferentes concentraciones cada uno.

Las afinidades de los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3/E4±E7 fueron claramente sub-nanomolares, ver ejemplos en Tabla 3.

Tabla 3: Afinidades (KD) de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3/E4±E7 de experimentos Biacore utilizando tiempos de disociación extendidos (dos experimentos independientes cada uno).

anticuerpo biespecífico para BCMA/CD3	***KD [nM] BCMA humano***	***KD [nM] BCMA de macaco***
BCMA-30	0,302 ± 0,074	0,284 ± 0,047
BCMA-50	0,514 ± 0,005	0,196 ± 0,012

Ejemplo A6

Unión biespecífica y reactividad cruzada entre especies

Para la confirmación de unión a BCMA y CD3 humana y de macaco, se ensayaron anticuerpos biespecíficos mediante citometría de flujo utilizando células CHO transfectadas con BCMA humano y de macaco, respectivamente, la línea celular NCI-H929 de mieloma múltiple humano que expresa BCMA humano nativa, línea celular HPB-ALL de leucemia de células T humana que expresa CD3 (DSMZ, Braunschweig, ACC483) y la línea celular 4119LnPx de células T de macaco que expresa CD3 (Knappe A, *et al.*, Blood, 2000, 95, 3256-3261). Más aún, se utilizaron células CHO no transfectadas como control negativo.

Para citometría de flujo se incubaron 200000 células de las respectivas líneas celulares durante 30 min sobre hielo con 50 µl de anticuerpo biespecífico purificado a una concentración de 5 µg/ml. Las células fueron lavadas dos veces en PBS/FCS 2% y se detectó la unión de los constructos con un anticuerpo PentaHis murino (Qiagen; diluido 1:20 en 50 µl de PBS/FCS 2%). Luego del lavado, los anticuerpos PentaHis unidos fueron detectados con un anticuerpo Fc gamma-específico (Dianova) conjugado a ficoeritrina, diluidos 1:100 en PBS/FCS 2%. Las muestras fueron medidas mediante citometría de flujo en un instrumento FACSCanto II y fueron analizadas mediante un programa FACSDiva (ambos de Becton Dickinson).

Los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3/E4±E7 tiñeron células CHO transfectadas con BCMA humano y de macaco, la línea celular NCI-H929 de mieloma múltiple humano que expresa BCMA humano así como también células T humanas y de macaco. Más aún, no hubo tinción de células CHO no transfectadas (ver Figura A7).

Ejemplo A7

Determinación en base a Scatchard de afinidad de anticuerpo biespecífico a BCMA humano y de macaco

Para el análisis Scatchard, se llevan a cabo experimentos de unión por saturación utilizando un sistema de detección monovalente desarrollado en Micromet (anti-His Fab/Alexa 488) para determinar precisamente la unión monovalente de los anticuerpos biespecíficos a la respectiva línea celular.

Se incuban 2 x 10^4 células de la respectiva línea celular (línea celular CHO que expresa BCMA humano de manera recombinante, línea celular CHO que expresa BCMA de macaco de manera recombinante) con cada 50 µl de una serie triplete de dilución (ocho diluciones a 1:2) del respectivo anticuerpo biespecífico para BCMA comenzando en 100 nM seguido de 16 h de incubación a 4°C bajo agitación y una etapa de lavado residual. Luego, las células son incubadas durante 30 min adicionales con 30 µl de una solución anti-His Fab/Alexa488 (Micromet; 30 µg/ml). Luego de una etapa de lavado, las células son resuspendidas en 150 µl de buffer FACS conteniendo 3,5 % de formaldehido, son incubadas durante 15 min adicionales, centrifugadas, resuspendidas en buffer FACS y analizadas utilizando una máquina FACS CantoII y un programa FACS Diva. Los datos son generados a partir de dos conjuntos de experimentos independientes. Los valores se grafican como curvas de unión hiperbólicas. El respectivo análisis Scatchard es calculado para extrapolar la unión máxima (Bmax). Las concentraciones de anticuerpos biespecíficos en la unión máxima media son determinadas reflejando las respectivas KDs. Los valores de mediciones por triplicado son graficados como curvas hiperbólicas. La unión máxima es determinada utilizando la evaluación Scatchard y se calculan las respectivas KDs.

Las afinidades de los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 a células CHO transfectadas con BCMA humano o de macaco fueron determinadas mediante análisis Scatchard como el método más confiable para medir las diferencias de afinidad potencial entre BCMA humano y de macaco.

Se incubaron células que expresan el antígeno BCMA con concentraciones crecientes de los respectivos anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 monoméricos hasta que se alcanzó saturación (16 h). Los anticuerpos biespecíficos unidos se detectaron mediante citometría de flujo. Las concentraciones de los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 a unión máxima media fueron determinadas reflejando las respectivas KDs.

Los valores de mediciones por triplicado fueron graficados como curvas hiperbólicas y como curvas con forma de S para demostrar los rangos de concentración apropiados desde unión

mínima a óptima. La unión máxima (Bmax) fue determinada (Figura A8) utilizando evaluación Scatchard y se calcularon las respectivas KDs. Los valores mostrados en la Tabla 4 fueron derivados de dos experimentos independientes por anticuerpo biespecífico para BCMA/CD3.

El análisis celular en base a Scatchard confirmó que los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3/E4±E7 son sub-nanomolares en afinidad a BCMA humano y presentan una pequeña diferencia de afinidad a BCMA entre especies de 1,9-2,9.

Otro grupo de anticuerpos fue identificado durante la agrupación en clústeres de epítopes (véanse los Ejemplos A1 y A2), que es capaz de unirse los clústeres de epítopes 1 y 4 de BCMA ("E1/E4"). El clúster de epítopes 1 es MLQMAGQ (SEQ ID NO: 1018) y el clúster de epítopes 4 es NASVTNSVKGTNA (SEQ ID NO: 1019). En contraste con los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3/E4 ± E7, los anticuerpos del clúster de epítopes "E1/E4" muestran una mayor diferencia de afinidad entre BCMA humano y de macaco de 3,9-4,5.

Tabla 4: Afinidades (KD) de los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3/E4±E7 del análisis celular Scatchard (dos experimentos independientes cada uno) con la diferencia de afinidad KD de BCMA de macaco / KD de BCMA humano calculado.

anticuerpo biespecífico para BCMA/CD3	***KD [nM] BCMA humano***	***KD [nM] BCMA de macaco***	***diferencia de orden (x) en KD KD BCMA ma vs. KD BCMAhu***
BCMA-30	0,85 ± 0,07	2,50 ± 1,12	2,9
BCMA-50	0,93 ± 0,08	1,75 ± 0,62	1,9

Ejemplo A8

Actividad citotóxica

8.1 Ensayo de liberación de Cromo con células T humanas estimuladas

Las células T estimuladas enriquecidas en células T $CD8^+$ fueron obtenidas como sigue: Una placa de Petri (145 mm de diámetro, Greiner bio-one GmbH, Kremsmünster) fue recubierta con un anticuerpo específico anti-CD3 disponible comercialmente (OKT3, Orthoclone) en una concentración final de 1 µg/ml durante 1 hora a 37°C. La proteína no unida fue removida mediante una etapa de lavado con PBS. Se agregaron $3 - 5 \times 10^7$ PBMC humanas a la placa de Petri pre-recubierta en 120 ml de RPMI 1640 con glutamina estabilizada / 10% FCS / IL-2 20 U/ml (Proleukin®, Chiron) y fueron estimuladas durante 2 días. Al tercer día, las células fueron recolectadas y lavadas una vez con RPMI 1640. Se agregó IL-2 hasta una concentración final de 20 U/ml y las células fueron cultivadas nuevamente durante un día en el mismo medio de cultivo anterior. Se enriquecieron linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ (CTLs) mediante remoción de células T

$CD4^+$ y células NK $CD56^+$ utilizando perlas Dynal-Beads de acuerdo con el protocolo del fabricante.

Se lavaron células CHO diana transfectadas con BCMA de macaco o humana (células diana positivas para BCMA) dos veces con PBS y se marcaron con ^{51}Cr de 11.1 MBq en un volumen final de 100 µl de RPMI con 50% FCS durante 60 minutos a 37°C. Subsiguientemente, las células diana marcadas fueron lavadas 3 veces con 5 ml de RPMI y luego fueron utilizadas en el ensayo de citotoxicidad. El ensayo fue llevado a cabo en una placa de 96 pocillos en un volumen total de 200 µl de RPMI suplementado con una relación E:T de 10:1. Se utilizo una concentración inicial de 0,01 – 1 µg/ml de anticuerpo biespecífico purificado y diluciones al tercio de los mismos. El tiempo de incubación para el ensayo fue de 18 horas. La citotoxicidad fue determinada como valores relativos de cromo liberado en el sobrenadante en relación con la diferencia de lisis máxima (adición de Triton-X) y lisis espontánea (sin células efectoras). Todas las mediciones fueron llevadas a cabo por cuadruplicado. La medición de actividad de cromo en los sobrenadantes fue llevada a cabo en un contador gamma Wizard 3" (Perkin Elmer Life Sciences GmbH, Köln, Alemania). El análisis de los datos experimentales fue llevado a cabo con Prism 5 para Windows (versión 5.0, GraphPad Software Inc., San Diego, California, EE.UU.). Los valores de EC_{50} calculados por el programa de análisis a partir de las curvas de respuesta a dosis sigmoideas fueron utilizados para comparación de actividad citotóxica (ver Figura A5).

8.2 Potencia de redirección de células T efectoras humanas estimuladas contra células CHO transfectadas con BCMA humano

La actividad citotóxica de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 fue analizada en un ensayo de citotoxicidad de liberación de cromo 51 (^{51}Cr) utilizando células CHO transfectadas con BCMA humano como células diana, y células T CD8 humanas enriquecidas estimuladas como células efectoras. El experimento fue llevado a cabo como se describe en el Ejemplo A8.1.

Todos los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3/E4±E7 mostraron actividad citotóxica potente contra células CHO transfectadas con BCMA humano, con valores de EC_{50} en el rango de entre 1 dígito de pg/ml y por debajo de 2 dígitos de pg/ml (Figura A9 y Tabla 5). De modo que el clúster de epítopes E3/E4±E7 presenta una relación de actividad de epítopes muy favorable dando soporte a una muy potente actividad citotóxica mediada por anticuerpo biespecífico.

Tabla 5: Valores de EC_{50} [pg/ml] de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3/E4±E7 analizados en un ensayo de citotoxicidad de liberación de cromo 51 (^{51}Cr) utilizando células CHO transfectadas con BCMA humano como células diana, y células T CD8 humanas enriquecidas estimuladas como células efectoras.

anticuerpo biespecífico para BCMA/CD3	*EC_{50} [pg/ml]*	*valor R cuadrado*
BCMA-24	4,6	0,91
BCMA-30	6	0,83
BCMA-28	5,7	0,90
BCMA-25	9,7	0,87
BCMA-27	5,4	0,90
BCMA-31	11	0,89
BCMA-29	9	0,89
BCMA-43	12	0,74
BCMA-40	15	0,77
BCMA-49	22	0,76
BCMA-44	13	0,78
BCMA-41	9,9	0,76
BCMA-47	8,0	0,80
BCMA-50	18	0,77
BCMA-45	14	0,81
BCMA-42	22	0,83
BCMA-48	31	0,76
BCMA-51	30	0,83

8.3 Ensayo de citotoxicidad en base a FACS con PBMC humanas no estimuladas

Aislamiento de células efectoras

Se prepararon células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) mediante centrifugación con gradiente de densidad en Ficoll a partir de preparaciones de linfocitos enriquecidos (capas leucocitarias), un producto secundario de los bancos de sangre que recolectan sangre para transfusiones. Las capas leucocitarias fueron proporcionadas por un banco de sangre local y las PBMC fueron preparadas en el mismo día de la recolección de sangre. Luego de la centrifugación por densidad con Ficoll y extensivos lavados con PBS Dulbecco (Gibco), los eritrocitos remanentes fueron removidos de las PBMC vía incubación con buffer para lisis de eritrocitos (NH_4Cl 155 mM, $KHCO_3$ 10 mM, EDTA 100 µM). Las plaquetas fueron removidas vía el sobrenadante con centrifugación de PBMC a 100 x g. Los linfocitos remanentes comprendían principalmente linfocitos B y T, células NK y monocitos. Las PBMC fueron mantenidas en cultivo a 37°C/5% CO_2 en medio RPMI (Gibco) con 10% FCS (Gibco).

Remoción de células $CD14^+$ y $CD56^+$

Para remoción de células $CD14^+$, se utilizaron MicroBeads CD14 humanas (Milteny Biotec, MACS, #130-050-201), para remoción de células NK MicroBeads CD56 humanas (MACS, #130-050-401).

Las PBMC fueron contadas y centrifugadas durante 10 min a temperatura ambiente con 300 x g. El sobrenadante fue descartado y el sedimento (pellet) celular fue resuspendido en buffer para aislamiento MACS [80 µl/ 10^7 células; PBS (Invitrogen, #20012-043), FBS 0,5% (v/v) (Gibco, #10270-106), EDTA 2 mM (Sigma-Aldrich, #E-6511)]. Se agregaron MicroBeads CD14 y MicroBeads CD56 (20 µl/10^7 células) y se incubaron durante 15 min a 4 - 8°C. Las células fueron lavadas con buffer para aislamiento MACS (1 - 2 ml/10^7 células). Luego de la centrifugación (ver anteriormente), el sobrenadante fue descartado y las células fueron resuspendidas en buffer para aislamiento MACS (500 µl/10^8 células). Se aislaron luego células CD14/CD56 negativas utilizando Columnas LS (Miltenyi Biotec, #130-042-401). Las PBMC sin células CD14+/CD56+ fueron cultivadas en medio completo RPMI es decir RPMI1640 (Biochrom AG, #FG1215) suplementado con 10% FBS (Biochrom AG, #S0115), 1x de aminoácidos no esenciales (Biochrom AG, #K0293), buffer Hepes 10 mM (Biochrom AG, #L1613), piruvato de sodio 1 mM (Biochrom AG, #L0473) y penicilina/estreptomicina 100 U/ml (Biochrom AG, #A2213) a 37°C en un incubador hasta que fue necesario.

Marcado de células diana

Para el análisis de lisis celular en ensayos de citometría de flujo, se utilizó el colorante fluorescente de membrana $DiOC_{18}$ (DiO) (Molecular Probes, #V22886) para marcar las células CHO transfectadas con BCMA humano o BCMA de macaco, como células diana (células diana positivas para BCMA de macaco/humano), y para distinguirlas de las células efectoras. Brevemente, las células fueron cosechadas, lavadas una vez con PBS y ajustadas a 10^6 células/ml en PBS conteniendo 2 % (v/v) de FBS y el colorante de membrana DiO (5 µl/10^6 células). Luego de incubación durante 3 min a 37°C, las células fueron lavadas dos veces en medio RPMI completo y el número de células fue ajustado a 1,25 x 10^5 células/ml. La vitalidad de las células fue determinada utilizando solución de EosinaG isotónica 0,5 % (v/v) (Roth, #45380).

Análisis en base a citometría de flujo

Este ensayo fue diseñado para cuantificar la lisis de células CHO transfectadas con BCMA de macaco o humano (o células diana positivas para BCMA) en presencia de diluciones seriadas de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3.

Se mezclaron volúmenes iguales de células diana y células efectoras marcadas con DiO (es decir, PBMC sin células $CD14^+$), resultando en una relación celular E:T de 10:1. Se transfirieron 160 µl de esta suspensión a cada pocillo de una placa de 96 pocillos. Se agregaron 40 µl de diluciones seriadas de los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 y un control biespecífico negativo (un anticuerpo biespecífico en base a CD3 que reconoce un antígeno diana irrelevante) o medio RPMI completo como un control negativo adicional. La reacción citotóxica mediada por anticuerpo biespecífico para BCMA/CD3 procedió durante 48 horas en un incubador humidificado con 7% de CO_2. Luego las células fueron transferidas a una nueva placa de 96 pocillos y la pérdida de integridad de membrana de células diana fue monitoreada mediante agregado de ioduro de propidio (PI) a una concentración final de 1 µg/ml. El PI es un colorante impermeable de

membrana que normalmente es excluido de células viables, mientras que las células muertas lo toman y se vuelven identificables por emisión fluorescente.

Las muestras se midieron mediante citometría de flujo en un instrumento FACSCanto II y se analizaron con un programa FACSDiva (ambos de Becton Dickinson).

Las células diana fueron identificadas como células DiO positivas. Las células diana PI-negativas fueron clasificadas como células diana vivas. El porcentaje de citotoxicidad fue calculado de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Citotoxicidad}\,[\%] = \frac{n_{\text{células diana muertas}}}{n_{\text{células diana}}} \times 100$$

n = número de eventos

Se graficó el porcentaje de citotoxicidad en función de las correspondientes concentraciones de anticuerpo biespecífico utilizando el programa GraphPad Prism 5 (Graph Pad Software, San Diego). Se analizaron las curvas de respuesta a dosis con los cuatro modelos de regresión logística paramétricos para evaluación de curvas sigmoideas de respuesta a dosis con pendiente de Hill ajustada y se calcularon los valores de EC_{50}.

8.4 PBMC humanas no estimuladas contra células diana transfectadas con BCMA humano

La actividad citotóxica de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 se analizó en un ensayo de citotoxicidad en base a FACS utilizando células CHO transfectadas con BCMA humano como células diana, y PBMC humanas no estimuladas como células efectoras. El ensayo fue llevado a cabo como se describió anteriormente (Ejemplo A8.3).

Los resultados del ensayo de citotoxicidad en base a FACSs con PBMC humanas no estimuladas como células efectoras y células CHO transfectadas con BCMA humano como células diana se muestran en la Figura A10 y en la Tabla 6.

Tabla 6: Valores de EC_{50} [pg/ml] de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3/E4±E7 medidos en un ensayo de citotoxicidad en base a FACS de 48 horas con PBMC humanas no estimuladas como células efectoras y células CHO transfectadas con BCMA humano como células diana.

anticuerpo biespecífico para BCMA/CD3	***EC_{50} [pg/ml]***	***valor R cuadrado***
BCMA-30	314	0,98
BCMA-50	264	0,97

Ejemplo A9

9.1 Exclusión de reactividad cruzada con receptor BAFF

Para citometría de flujo, se incubaron 200000 células de las respectivas líneas celulares durante 30 min sobre hielo con 50 µl de moléculas biespecíficas purificadas a una concentración de 5 µg/ml. Las células fueron lavadas dos veces en PBS con FCS 2% y la unión de los constructos fue detectada con un anticuerpo PentaHis murino (Qiagen; diluido 1:20 en 50 µl de PBS con FCS 2%). Luego del lavado, los anticuerpos PentaHis unidos fueron detectados con un anticuerpo Fc gamma-específico (Dianova) conjugado a ficoeritrina, diluido 1:100 en PBS con FCS 2%. Las muestras se midieron mediante citometría de flujo en un instrumento FACSCanto II y se analizaron mediante el programa FACSDiva (ambos de Becton Dickinson). Los ligantes biespecíficos no mostraron tener reactividad cruzada con el receptor BAFF.

9.2 Exclusión de reactividad cruzada de anticuerpo biespecífico para BCMA/CD3 con receptor BAFF humano (BAFF-R) y TACI

Para exclusión de unión a BAFF-R humano y TACI, los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 fueron ensayados mediante citometría de flujo utilizando células CHO transfectadas con BAFF-R humano y TACI, respectivamente. Más aún, se utilizaron células L363 de mieloma múltiple como control positivo para unión a BCMA humano. Se confirmó la expresión de los antígenos BAFF-R y TACI sobre células CHO mediante dos anticuerpos de control positivo. La citometría de flujo fue llevada a cabo como se describió en el ejemplo previo.

El análisis de citometría de flujo confirmó que ninguno de los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3/E4±E7 tiene reactividad cruzada con BAFF-R humano o TACI humano (ver Figura A11).

Ejemplo A10

Actividad citotóxica

Se analiza la potencia de los anticuerpos biespecíficos para BCMA tipo humano para redirigir células T efectoras contra células diana que expresan BCMA en cinco ensayos de citotoxicidad *in vitro* adicionales:

1. Se midió la potencia de anticuerpos biespecíficos para BCMA para redirigir células T efectoras humanas estimuladas contra una línea celular de tumor (humano) BCMA-positiva en un ensayo de liberación de cromo-51.
2. Se midió la potencia de anticuerpos biespecíficos para BCMA para redirigir las células T en PBMC humanas no estimuladas contra células CHO transfectadas con BCMA humano en un ensayo de citotoxicidad en base a FACS.
3. Se midió la potencia de anticuerpos biespecíficos para BCMA para redirigir las células T en PBMC humanas no estimuladas contra una línea celular de tumor (humano) BCMA-positiva en un ensayo de citotoxicidad en base a FACS.
4. Para confirmar si los anticuerpos biespecíficos para BCMA de reactividad cruzada son capaces de redirigir las células T de macaco contra células CHO transfectadas con BCMA de

macaco, se lleva a cabo un ensayo de citotoxicidad en base a FACS con una línea de células T de macaco como células T efectoras.

5. Se determina la diferencia de potencia entre las formas monomérica y dimérica de los anticuerpos biespecíficos para BCMA en un ensayo de liberación de cromo-51 utilizando células CHO transfectadas con BCMA humano como células diana y células T humanas estimuladas como células efectoras.

Ejemplo A11

Células T humanas estimuladas contra la línea celular L363 de mieloma múltiple humano BCMA-positiva

Se analizó la actividad citotóxica de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 en un ensayo de citotoxicidad de liberación de cromo-51 (^{51}Cr) utilizando la línea celular L363 de mieloma múltiple humano BCMA-positiva (DSMZ No. ACC49) como fuente de células diana, y células T CD8 humanas enriquecidas estimuladas como células efectoras. El ensayo fue llevado a cabo como se describió en el Ejemplo A8.1.

De acuerdo con los resultados de los ensayos de liberación de cromo-51 con linfocitos T CD8 humanos enriquecidos estimulados como células efectoras y células CHO transfectadas con BCMA humano como dianas, los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3/E4±E7 son potentes en actividad citotóxica (Figura A12 y Tabla 7).

Inesperadamente, no obstante los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E1/E4 – a pesar de ser potente en actividad citotóxica contra células CHO transfectadas con BCMA humano – demostraron ser más bien débilmente citotóxicos contra la línea celular L363 de mieloma múltiple humano que expresa BCMA nativo a baja densidad sobre la superficie celular (Figura A12 y Tabla 7). Sin pretender estar atados a una teoría, los inventores entienden que el epítope E1/E4 de BCMA humano podría estar menos accesible en expresadores naturales de BCMA que sobre células transfectadas con BCMA.

Tabla 7: Valores de EC_{50} [pg/ml] de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 de los clústeres de epítope E1/E4 (filas 1 y 2) y E3/E4±E7 (filas 3 y 4) analizados en un ensayo de citotoxicidad de liberación de cromo-51 (^{51}Cr) de 18 horas con la línea celular L363 de mieloma múltiple humano BCMA-positiva como fuente de células diana, y células T CD8 humanas enriquecidas estimuladas como células efectoras.

	anticuerpo biespecífico para BCMA/CD3	***EC_{50} [pg/ml]***	***valor R cuadrado***
1	BCMA-54	685	0,84
2	BCMA-53	1107	0,82

3	BCMA-30	182	0,83
4	BCMA-50	148	0,83

Ejemplo A12

PBMC humanas no estimuladas contra la línea celular L363 de mieloma múltiple humano BCMA-positiva

La actividad citotóxica de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 fue adicionalmente analizada en un ensayo de citotoxicidad en base a FACS utilizando la línea celular L363 de mieloma múltiple humano BCMA-positiva (DSMZ, ACC49) – mostrando la más débil expresión superficial de BCMA nativa de todas las líneas de células T ensayadas - como fuente de células diana y PBMC humanas no estimuladas como células efectoras. El ensayo fue llevado a cabo como se describió anteriormente (Ejemplo A8.3).

Como se observa en el ensayo de liberación de cromo-51 con linfocitos T CD8 humanos enriquecidos estimulados contra la línea celular L363 de mieloma múltiple humano, los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E1/E4 – en contraste con su potente actividad citotóxica contra células CHO transfectadas con BCMA humano– demostraron ser nuevamente menos potentes para redirigir la actividad citotóxica de PBMC no estimuladas contra la línea celular L363 de mieloma múltiple humano que expresa BCMA nativa a baja densidad sobre la superficie celular. Esto está en línea con la teoría provista anteriormente en la presente, es decir, el epítope E1/E4 de BCMA humano puede estar menos accesible sobre expresadores naturales de BCMA que sobre células transfectadas con BCMA. Los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3/E4±E7 presentaron valores de EC_{50} de 3 dígitos de pg/ml en este ensayo (ver Figura A13 y Tabla 8).

Tabla 8: Valores de EC_{50} [pg/ml] de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 de los clústeres de epítope E1/E4 (filas 1 y 2) y E3/E4±E7 (filas 3 y 4) medidos en un ensayo de citotoxicidad en base a FACS de 48 horas con PBMC humanas no estimuladas como células efectoras y la línea celular L363 de mieloma múltiple humano como fuente de células diana.

	anticuerpo biespecífico para BCMA/CD3	***EC_{50} [pg/ml]***	***valor R cuadrado***
1	BCMA-54	3162	0,99
2	BCMA-53	2284	0,98
3	BCMA-30	589	0,99
4	BCMA-50	305	0,99

Como era de esperar, los valores de EC_{50} fueron mayores en los ensayos de citotoxicidad con PBMC no estimuladas como células efectoras que en los ensayos de citotoxicidad utilizando células T CD8 humanas estimuladas enriquecidas.

Ejemplo A13

PBMC humanas no estimuladas contra la línea celular NCI-H929 de mieloma múltiple humana BCMA-positiva

La actividad citotóxica de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 fue analizada en un ensayo de citotoxicidad en base a FACS utilizando la línea celular NCI-H929 (ATCC CRL-9068) de mieloma múltiple humano BCMA-positiva como fuente de células diana y PBMC humanas no estimuladas como células efectoras. El ensayo fue llevado a cabo como se describió anteriormente (Ejemplo A8.3).

Los resultados de este ensayo con otra línea celular de mieloma múltiple humano (es decir NCI-H929) que expresa BCMA nativa sobre la superficie celular confirman aquéllos obtenidos con la línea celular L363 de mieloma múltiple humano. Nuevamente, los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E1/E4 – en contraste con su potente actividad citotóxica contra células CHO transfectadas con BCMA humano– demostraron ser menos potentes para redirigir la actividad citotóxica de PBMC no estimuladas contra células de mieloma múltiple humano, confirmando la teoría de que el epítope E1/E4 de BCMA humano puede estar menos accesible sobre expresadores naturales de BCMA que sobre células transfectadas con BCMA. Dicha diferencia de actividad entre células diana transfectadas con BCMA y expresadores naturales tal como se ve para los ligantes de E1/E4 no se encontró para los ligantes E3/E4±E7. Los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3/E4±E7 presentaron valores de EC_{50} de 2 dígitos de pg/ml y por lo tanto, redirigieron PBMC no estimuladas contra células diana NCI-H929 con sorprendentemente buenos valores de EC_{50} (ver Figura A14 y Tabla 9).

Tabla 9: Valores de EC_{50} [pg/ml] de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 de los clústeres de epítopes E1/E4 (filas 1 y 2) y E3/E4±E7 (filas 3 y 4) medidos en un ensayo de citotoxicidad en base a FACS de 48 horas con PBMC humanas no estimuladas como células efectoras y la línea celular NCI-H929 de mieloma múltiple humana como fuente de células diana.

	anticuerpo biespecífico para BCMA/CD3	***EC_{50} [pg/ml]***	***valor R cuadrado***
1	BCMA-54	2604	0,99
2	BCMA-53	2474	0,99
3	BCMA-30	38,0	0,95
4	BCMA-50	40,4	0,97

Como se esperaba, los valores de EC_{50} fueron inferiores con la línea celular NCI-H929 de mieloma múltiple humana, la cual expresa elevados niveles de BCMA sobre la superficie celular en comparación con L363.

Ejemplo A14

Células T de macaco contra células diana que expresan BCMA de macaco

Finalmente, se analizó la actividad citotóxica de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 en un ensayo de citotoxicidad en base a FACS utilizando células CHO transfectadas con BCMA de macaco como células diana, y una línea de células T de macaco como fuente de células efectoras.

Se utilizó la línea de células T de macaco 4119LnPx (Knappe *et al.* Blood 95:3256-61 (2000)) como fuente de células efectoras. El marcado de células diana de células CHO transfectadas con BCMA de macaco y el análisis de actividad citotóxica en base a citometría de flujo, fueron llevadas a cabo como se describió anteriormente.

Células T de macaco de la línea celular 4119LnPx fueron inducidas para matar eficientemente células CHO transfectadas con BCMA de macaco mediante anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3/E4±E7. Los anticuerpos presentaron muy potentes valores de EC_{50} con 1 dígito de pg/ml en este ensayo, confirmando que estos anticuerpos son muy activos en el sistema de macaco. Por otro lado, los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E1/E4 mostraron una potencia significativamente más débil con valores de EC_{50} en el rango de 2 dígitos a 3 dígitos de pg/ml (ver Figura A15 y Tabla 10). Los anticuerpos específicos de E3/E4±E7 son por lo tanto aproximadamente 20 hasta más de 100 veces más potentes en el sistema de macaco.

Tabla 10: Valores de EC_{50} [pg/ml] de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 de los clústeres de epítopes E1/E4 (filas 1 y 2) y E3/E4±E7 (filas 3 y 4) medidos en un ensayo de citotoxicidad en base a FACS de 48 horas con la línea celular 4119LnPx de células T de macaco como células efectoras y células CHO transfectadas con BCMA de macaco como células diana.

	anticuerpo biespecífico para BCMA/CD3	***EC_{50} [pg/ml]***	***valor R cuadrado***
1	BCMA-54	78,5	0,98
2	BCMA-53	183	0,96
3	BCMA-30	1,7	0,97
4	BCMA-50	3,7	0,96

Ejemplo A15

Diferencia de potencia entre monómero y dímero de anticuerpo biespecífico para BCMA/CD3

A fin de determinar la diferencia en actividad citotóxica entre las isoformas monomérica y dimérica de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 individuales (referido como diferencia de potencia), se llevó a cabo un ensayo de citotoxicidad de liberación de cromo 51 tal como se describió anteriormente en la presente (Ejemplo A8.1) con monómero y dímero de anticuerpo biespecífico para BCMA/CD3 purificado. La diferencia de potencia fue calculada como la relación entre los valores de EC_{50} de los monómero y dímero del anticuerpo biespecífico. Las diferencias de potencia de los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3/E4±E7 ensayados estuvieron entre 0,2 y 1,2. Por lo tanto, sustancialmente no hay más dímero activo en comparación con su respectivo monómero.

Ejemplo A16

Conversión monómero a dímero luego de tres ciclos de congelamiento/descongelamiento

El monómero de anticuerpo biespecífico para BCMA/CD3 fue sometido a tres ciclos de congelamiento/descongelamiento seguidos de SEC de alta performance para determinar el porcentaje de anticuerpo inicialmente monomérico, el cual había sido convertido en dímero de anticuerpo.

Se ajustaron 15 µg de anticuerpo monomérico a una concentración de 250 µg/ml con buffer genérico y luego fueron congelados a -80°C durante 30 min seguido de descongelamiento durante 30 min a temperatura ambiente. Luego de tres ciclos de congelamiento/descongelamiento el contenido de dímero fue determinado mediante HP-SEC. Para este fin, se descongelaron alícuotas de 15 µg de las isoformas monoméricas de los anticuerpos y ecualizaron a una concentración de 250 µg/ml en el buffer de SEC original (ácido cítrico 10 mM– lisina HCl 75 mM– trehalosa 4% - pH 7,2) seguido de incubación a 37°C durante 7 días. Se conectó una Columna de SEC TSK Gel G3000 SWXL (Tosoh, Tokyo-Japan) de alta resolución a un purificador Äkta 10 FPLC (GE Lifesciences) equipado con un muestreador automático A905 Autosampler. La equilibración de la columna y el buffer de corrida consistieron en KH_2PO_4 100 mM– Na_2SO_4 200 mM ajustado a pH 6,6. Luego de 7 días de incubación, la solución de anticuerpo (15 µg de proteína) se aplicó a la columna equilibrada y se llevó a cabo la elución a un caudal de 0,75 ml/min a una presión máxima de 7 MPa. La corrida completa fue monitoreada a absorbancia óptica de 280, 254 y 210 nm. El análisis fue efectuado mediante integración de picos de la señal a 210 nm registrada en una hoja de evaluación de corrida del programa Äkta Unicorn. El contenido de dímero fue calculado dividiendo el área del pico del dímero por el área total del pico de monómero más dímero.

Los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3/E4±E7 se presentaron con porcentajes de dímero de 0,8 a 1,5% luego de tres ciclos de congelamiento/descongelamiento, lo cual se considera bueno. No obstante, las tasas de conversión de dímero de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E1/E4 alcanzaron valores desfavorablemente elevados, excediendo el umbral a valores de dímero desventajosos de ≥2,5% (4,7% y 3,8%, respectivamente), ver Tabla 11.

Tabla 11: Porcentaje de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 de los clústeres de epítopes E1/E4 monomérico versus dimérico (filas 1 y 2) y E3/E4±E7 (filas 3 y 4) luego de tres ciclos de congelamiento/descongelamiento determinado mediante Cromatografía de Exclusión por tamaño de Alta Performance (HP-SEC).

	anticuerpo biespecífico para BCMA/CD3	***Monómero [%]***	***Dímero [%]***
1	BCMA-54	95,3	4,7
2	BCMA-53	96,2	3,8
3	BCMA-30	98,5	1,5
4	BCMA-50	99,2	0,8

Ejemplo A17

Termoestabilidad

Las curvas de temperatura de fusión fueron determinadas mediante Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) para determinar las estabilidades intrínsecas biofísicas de proteínas de los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3. Estos experimentos fueron llevados a cabo utilizando un dispositivo MicroCal LLC (Northampton, MA, U.S.A) VP-DSC. El consumo de energía de una muestra conteniendo anticuerpo biespecífico para BCMA/CD3 fue registrado desde 20 a 90°C en comparación con una muestra que sólo contenía el buffer de formulación del anticuerpo.

En detalle, los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 fueron ajustados a una concentración final de 250 µg/ml en buffer de almacenamiento. Se transfirieron 300 µl de las soluciones de proteína preparadas a una placa de pocillos profundos y se ubicaron en posición en el estante muestreador automático enfriado del dispositivo DSC. Los pocillos adicionales fueron llenados con el buffer de corrida de SEC como material de referencia para la medición. Para el proceso de medición se transfirió la solución de proteína por el muestreador automático a un capilar. Un capilar adicional fue llenado con el buffer de corrida de SEC como referencia. Se efectuó el calentamiento y el registro de la energía de calentamiento requerida para calentar ambos capilares hasta una misma temperatura en el rango de 20 a 90°C para todas las muestras.

Para registrar la respectiva curva de fusión, la temperatura global de la muestra se incrementó escalonadamente. Se registró a cada temperatura el consumo de energía T de la muestra y del buffer de formulación de referencia. La diferencia en consumo de energía Cp (kcal/mol/°C) de la muestra menos la referencia fue graficada contra la respectiva temperatura. La temperatura de fusión está definida como la temperatura en el primer máximo de consumo de energía.

Todos los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3/E4±E7 ensayados mostraron termoestabilidad favorable con temperaturas de fusión por encima de 60°C, más precisamente entre 62°C y 63°C.

Ejemplo A18

Exclusión de interferencia de plasma mediante citometría de flujo

Para determinar la interacción potencial de los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 con proteínas de plasma humanas, se estableció un ensayo de interferencia de plasma. Con este fin, se incubaron 10 µg/ml de los respectivos anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 durante una hora a 37°C en 90 % de plasma humano. Subsiguientemente, se determinó la unión a células CHO que expresan BCMA humano mediante citometría de flujo.

Para citometría de flujo, 200000 células de las respectivas líneas celulares fueron incubadas durante 30 min sobre hielo con 50 µl de anticuerpo purificado a una concentración de 5 µg/ml. Las células se lavaron dos veces en PBS/FCS 2% y se detectó la unión de los constructos con un anticuerpo PentaHis murino (Qiagen; diluido 1:20 en 50 µl de PBS/FCS 2%). Luego del lavado, los anticuerpos PentaHis unidos fueron detectados con un anticuerpo Fc gamma-específico (Dianova) conjugado a ficoeritrina, diluido 1:100 en PBS/FCS 2%. Las muestras se midieron mediante citometría de flujo en un instrumento FACSCanto II y se analizaron mediante el programa FACSDiva (ambos de Becton Dickinson).

Los datos obtenidos fueron comparados con un ensayo control utilizando PBS en lugar de plasma humano. Se calculó la unión relativa como sigue:
(señal de muestra PBS / señal sin agente de detección) / (señal de muestra de plasma / señal sin agente de detección).

En este experimento, fue obvio que no hubo reducción significativa de la unión a diana de los respectivos anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3/E4±E7 mediada por proteínas del plasma. El valor de interferencia de plasma relativo fue entre 1,28 ± 0,38 y 1,29 ± 0,31 (siendo un valor de "2" considerado como umbral inferior para las señales de interferencia).

Ejemplo A19

Eficacia terapéutica de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 en modelos de xenoinjertos de tumores humanos

En el día 1 del estudio, se inyectaron subcutáneamente $5x10^6$ células de la línea celular NCI-H929 de cáncer humano en el flanco dorsal derecho de ratones NOD/SCID hembra.

En el día 9, cuando el volumen de tumor medio había alcanzado aproximadamente los 100 mm^3, se trasplantaron células T $CD3^+$ humanas expandidas *in vitro* a los ratones mediante inyección de aproximadamente $2x10^7$ células dentro de la cavidad peritoneal de los animales. Los ratones del grupo 1 control de vehículo (n=5) no recibieron células efectoras y fueron utilizados como un control no trasplantado para comparación con el grupo 2 control de vehículo (n=10, que reciben células efectoras) para monitorear el impacto de las células T solas sobre el crecimiento de tumor.

El tratamiento con anticuerpo comenzó en el día 13, cuando el volumen de tumor medio había alcanzado aproximadamente los 200 mm^3. El tamaño medio del tumor de cada grupo tratamiento en el día de comienzo de tratamiento no fue estadísticamente diferente de cualquier otro grupo (análisis de varianza). Los ratones fueron tratados con 0.5 mg/kg/día de los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 BCMA-50 x CD3 (grupo 3, n=8) mediante inyección intravenosa en bolo durante 17 días.

Los tumores fueron medidos con calibre durante el estudio y el progreso fue evaluado por comparación inter-grupo de los volúmenes de tumor (TV). La inhibición de crecimiento de tumor T/C [%] se determinó calculando TV como T/C% = 100 x (TV media del grupo analizado) / (TV media del grupo control 2). Los resultados se muestran en la Tabla 12 y en la Figura A16.

Tabla 12: Volumen medio de tumor (TV) e inhibición de crecimiento de tumor (T/C) a los días 13 a 30.

Grupo de dosis	Datos	d13	d14	d15	d16	d18	d19	d21	d23	d26	d28	d30
1 Vehíc. control sin células T	TV med. [mm^3]	238	288	395	425	543	632	863	1067	1116	1396	2023
	T/C [%]	120	123	127	118	104	114	122	113	87	85	110
2 Vehículo control	TV med. [mm^3]	198	235	310	361	525	553	706	942	1290	1636	1839
	T/C [%]	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
3 BCMA-	TV med.	215	260	306	309	192	131	64,1	0,0	0,0	0,0	0,0

50	**[mm³]**											
	T/C [%]	108	111	98,6	85,7	36,5	23,7	9,1	0,0	0,0	0,0	0,0

Ejemplo A20

Exclusión de lisis de células diana negativas

Se llevó a cabo un ensayo de lisis *in vitro* utilizando la línea celular NCI-H929 de mieloma múltiple humano BCMA-positiva y células T purificadas a una relación de células efectoras a células diana de 5:1 y con un tiempo de incubación de 24 horas. Los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3/E4±E7 (BCMA-50) mostraron elevada potencia y eficacia en la lisis de NCI-H929. Sin embargo, no se detectó lisis en las líneas celulares BCMA negativas HL60 (AML / morfología de mieloblasto), MES-SA (sarcoma de útero, morfología de fibroblasto), y SNU-16 (carcinoma de estómago, morfología epitelial) para hasta 500 nM del respectivo anticuerpo.

Ejemplo A21

Inducción de activación de células T de diferentes subconjuntos de PBMC

Se llevó a cabo un ensayo de citotoxicidad en base a FACS (48h; E:T = 10:1) utilizando líneas celulares NCI-H929, L-363 y OPM-2 de mieloma múltiple humana como células diana y diferentes subconjuntos de PBMC humanas ($CD4^+$ / $CD8^+$ / $CD25^+$ / $CD69^+$) como células efectoras. Los resultados (ver Tabla 13) muestran que el grado de activación, medido como el valor EC_{50}, está esencialmente en el mismo rango para los diferentes subconjuntos de PBMC analizados.

Tabla 13: Valores de EC_{50} [ng/ml] del anticuerpo biespecífico para BCMA/CD3 BCMA-50 del clúster de epítopes E3/E4±E7 medidos en un ensayo de citotoxicidad en base a FACS de 48 horas con diferentes subconjuntos de PBMC humanas como células efectoras y diferentes líneas celulares de mieloma múltiple humana como células diana.

Línea celular	**PBMC**	**EC_{50} [ng/ml] BCMA-50 x CD3**
NCI-H929	$CD4^+$ / $CD25^+$	0,88
	$CD8^+$ / $CD25^+$	0,38
	$CD4^+$ / $CD69^+$	0,41
	$CD8^+$ / $CD69^+$	0,15
OPM-2	$CD4^+$ / $CD25^+$	5,06

	$CD8^+$ / $CD25^+$	1,51
	$CD4^+$ / $CD69^+$	3,52
	$CD8^+$ / $CD69^+$	0,68
L-363	$CD4^+$ / $CD25^+$	0,72
	$CD8^+$ / $CD25^+$	0,38
	$CD4^+$ / $CD69^+$	0,53
	$CD8^+$ / $CD69^+$	0,12

Ejemplo A22

Inducción de liberación de citoquina

Se llevó a cabo un ensayo de citotoxicidad en base a FACS (48h; E:T = 10:1) utilizando líneas celulares NCI-H929, L-363 y OPM-2 de mieloma múltiple humano como células diana y PBMC humanas como células efectoras. Los niveles de liberación de citoquina [pg/ml] fueron determinados a concentraciones crecientes de un anticuerpo biespecífico para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3/E4±E7. Las siguientes citoquinas fueron analizadas: IL-2, IL-6, IL-10, TNF e IFN-gamma. Los resultados se muestran en la Tabla 14 y en la Figura A17.

Tabla 14: Liberación de IL-2, IL-6, IL-10, TNF e IFN-gamma [pg/ml] inducida por 2,5 µg/ml de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3/E4±E7 (BCMA-50) en un ensayo de citotoxicidad en base a FACS de 48 horas con PBMC humana como células efectoras y diferentes líneas celulares de mieloma múltiple humanas como células diana (E:T = 10:1).

Línea celular	**Niveles de citoquina [pg/ml]**				
	IL-2	**IL-6**	**IL-10**	**TNF**	**IFN-gamma**
NCI-H929	1865	664	3439	9878	79372
OPM-2	23	99	942	6276	23568
L-363	336	406	3328	4867	69687

Ejemplos B

Ejemplo B1

Generación de células CHO que expresan BCMA quimérico

Para la construcción de las moléculas para mapeo de epítopes quiméricos, la secuencia de aminoácidos de los respectivos dominios de epítope o los residuos aminoácidos individuales de

BCMA humano fueron cambiados a la secuencia murina. Las siguientes moléculas fueron construidas:

- ECD de BCMA humano/E1 murino (SEQ ID NO: 1009)

Dominio extracelular de BCMA quimérico: dominio extracelular de BCMA humano en donde el clúster de epítopes 1 (residuos aminoácidos 1-7 de SEQ ID NO: 1002 o 1007) es reemplazado por el respectivo clúster murino (residuos aminoácidos 1-4 de SEQ ID NO: 1004 o 1008)
→ deleción de residuos aminoácidos 1-3 y mutación G6Q en SEQ ID NO: 1002 o 1007

- ECD de BCMA humano/E2 murino (SEQ ID NO: 1010)

Dominio extracelular de BCMA quimérico: dominio extracelular de BCMA humano en donde el clúster 2 de epítopes (residuos aminoácidos 8-21 de SEQ ID NO: 1002 o 1007) es reemplazado por el respectivo clúster murino (residuos aminoácidos 5-18 de SEQ ID NO: 1004 o 1008)
→ mutaciones S9F, Q10H, y N11S en SEQ ID NO: 1002 o 1007

- ECD de BCMA humano/E3 murino (SEQ ID NO: 1011)

Dominio extracelular de BCMA quimérico: dominio extracelular de BCMA humano en donde el clúster 3 de epítopes (residuos aminoácidos 24-41 de SEQ ID NO: 1002 o 1007) es reemplazado por el respectivo clúster murino (residuos aminoácidos 21-36 de SEQ ID NO: 1004 o 1008)
→ deleción de residuos aminoácidos 31 y 32 y mutación Q25H, S30N, L35A, y R39P en SEQ ID NO: 1002 o 1007

- ECD de BCMA humano/E4 murino (SEQ ID NO: 1012)

Dominio extracelular de BCMA quimérico: dominio extracelular de BCMA humano en donde el clúster 4 de epítopes (residuos aminoácidos 42-54 de SEQ ID NO: 1002 o 1007) es reemplazado por el respectivo clúster murino (residuos aminoácidos 37-49 de SEQ ID NO: 1004 o 1008)
→ mutaciones N42D, A43P, N47S, N53Y y A54T en SEQ ID NO: 1002 o 1007

- ECD de BCMA humano/E5 murino (SEQ ID NO: 1013)

Dominio extracelular de BCMA quimérico: dominio extracelular de BCMA humano en donde el residuo aminoácido en posición 22 de SEQ ID NO: 1002 o 1007 (isoleucina) es reemplazado por su respectivo residuo aminoácido murino de SEQ ID NO: 1004 o 1008 (lisina, posición 19)
→ mutación I22K en SEQ ID NO: 1002 o 1007

- ECD de BCMA humano/E6 murino (SEQ ID NO: 1014)

Dominio extracelular de BCMA quimérico: dominio extracelular de BCMA humano en donde el residuo aminoácido en posición 25 de SEQ ID NO: 1002 o 1007 (glutamina) es reemplazado por su respectivo residuo aminoácido murino de SEQ ID NO: 1004 o 1008 (histidina, posición 22)
→ mutación Q25H en SEQ ID NO: 1002 o 1007

- ECD de BCMA/E7 murino (SEQ ID NO: 1015)

Dominio extracelular de BCMA quimérico: dominio extracelular de BCMA humano en donde el residuo aminoácido en posición 39 de SEQ ID NO: 1002 o 1007 (arginina) es reemplazado por su respectivo residuo aminoácido murino de SEQ ID NO: 1004 o 1008 (prolina, posición 34)
→ mutación R39P en SEQ ID NO: 1002 o 1007

Los constructos de cADN fueron clonados dentro del vector de expresión de mamífero pEF-DHFR y transfectados de manera estable en células CHO. La expresión de BCMA humano en células CHO fue verificada en un ensayo de FACS utilizando un anticuerpo monoclonal anti-BCMA humano. La expresión de BCMA murino fue demostrada con un anticuerpo monoclonal BCMA anti-ratón. La concentración utilizada de los anticuerpos BCMA fue de 10 µg/ml en PBS/2%FCS. Los anticuerpos monoclonales unidos fueron detectados con un IgG-Fcy-PE anti-rata (1:100 en PBS/2%FCS; Jackson-Immuno-Research #112-116-071). Como control negativo, las células fueron incubadas con PBS/FCS 2% en lugar del primer anticuerpo. Las muestras fueron medidas mediante citometría de flujo en un instrumento FACSCanto II (Becton Dickinson) y fueron analizadas con el programa FlowJo (Versión 7.6). La expresión en superficie de células CHO transfectadas con las quimeras humana-murina de BCMA, fue analizada y confirmada en un ensayo de citometría de flujo con diferentes anticuerpos anti-BCMA (Figura 2).

Ejemplo B2

2.1 Expresión transiente en células HEK 293

Se utilizaron clones de los plásmidos de expresión con secuencias nucleotídicas de secuencia verificada para la transfección y expresión de proteína en el Sistema de Expresión FreeStyle 293 (Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Se obtuvieron sobrenadantes conteniendo las proteínas expresadas, las células fueron removidas mediante centrifugación y los sobrenadantes fueron almacenados a -20 C.

2.2 Expresión estable en células CHO

Se transfectaron clones de los plásmidos de expresión con secuencias nucleotídicas de secuencia verificada en células CHO deficientes en DHFR para expresión eucariótica de los constructos. La expresión de proteína eucariótica en células CHO deficientes en DHFR fue llevada a cabo como se describe en Kaufman R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. La amplificación génica de los constructos fue inducida por concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de 20 nM MTX. Luego de dos pasajes de cultivo estacionario las células se hicieron crecer en botellas giratorias con medio líquido de soja para CHO con HyQ PF libre de nucleósidos (con 4,0 mM de L-Glutamina con 0,1 % de Pluronic F – 68; HyClone) durante 7 días antes de cosechar. Las células fueron removidas mediante centrifugación y el sobrenadante conteniendo la proteína expresada fue almacenado a -20 C.

Ejemplo B3

Agrupamiento en clúster de epítopes de fragmentos scFv murinos

Las células transfectadas con BCMA humano o murina o con moléculas de BCMA quiméricos fueron teñidas con extracto periplásmico crudo, sin diluir, conteniendo scFv que se une a BCMA humano/de macaco. Las scFv unidas fueron detectadas con 1 µg/ml de un anticuerpo anti-FLAG (Sigma F1804) y un anticuerpo Fc gamma-específico anti-ratón marcado con R-PE (1:100; Dianova #115-116-071). Todos los anticuerpos fueron diluidos en PBS con FCS 2%. Como control negativo, las células fueron incubadas con PBS/FCS 2% en lugar del extracto periplásmico. Las muestras fueron medidas mediante citometría de flujo en un instrumento FACSCanto II (Becton Dickinson) y fueron analizadas mediante el programa FlowJo (Versión 7.6).

Ejemplo B4

Obtención de diferentes formas recombinantes de BCMA humano y de macaco soluble

Las secuencias codificantes de BCMA humano y rhesus (tal como están publicadas en GenBank, números de acceso NM_001192 [humana], XM_001106892 [rhesus]) secuencias codificantes de albúmina humana, Fcγ1 humana y albúmina murina fueron utilizadas para la construcción de secuencias de cADN artificiales que codifican proteínas de fusión solubles de BCMA humano y de macaco respectivamente, y albúmina humana, IgG1 Fc humana y albúmina murina respectivamente, así como también proteínas solubles que comprenden solamente los dominios extracelulares de BCMA. Para generar los constructos para expresión de las proteínas BCMA humano y de macaco soluble, se obtuvieron fragmentos de cADN mediante mutagénesis por PCR de los cADNs de BCMA de longitud completa descriptos anteriormente y clonado molecular de acuerdo con protocolos estándar.

Para la fusiones con albúmina humana, los fragmentos de cADN modificados fueron diseñados para contener primero un sitio Kozak para expresión eucariótica de los constructos seguido por la secuencia codificante de las proteínas BCMA humano y rhesus respectivamente, que comprenden los aminoácidos 1 a 54 y 1 a 53 correspondientes al dominio extracelular de BCMA humano y rhesus, respectivamente, seguido en marco por la secuencia codificante de un enlazador (linker) artificial Ser1-Gly4-Ser1, seguida en marco por la secuencia codificante de albúmina sérica humana, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta Flag, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta de histidina modificada (SGHHGGHHGGHH) y un codón stop.

Para la fusiones con IgG1murina, los fragmentos de cADN modificados fueron diseñados para contener primero un sitio Kozak para expresión eucariótica de los constructos seguido por la secuencia codificante de las proteínas BCMA humano y de macaco respectivamente, que comprenden los aminoácidos 1 a 54 y 1 a 53 correspondientes al dominio extracelular de BCMA humano y rhesus, respectivamente, seguido en marco por la secuencia codificante de un linker artificial Ser1-Gly4-Ser1, seguida en marco por la secuencia codificante de la bisagra y la porción Fc gamma de IgG1 humana, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta de hexahistidina y un codón stop.

Para las fusiones con albúmina murina, los fragmentos de cADN modificados fueron diseñados para contener primero un sitio Kozak para expresión eucariótica de los constructos seguido por la secuencia codificante de las proteínas BCMA humano y de macaco respectivamente, que comprenden los aminoácidos 1 a 54 y 1 a 53 correspondientes al dominio extracelular de BCMA humano y rhesus, respectivamente, seguido en marco por la secuencia codificante de un linker artificial Ser1-Gly4-Ser1, seguida en marco por la secuencia codificante de albúmina sérica murina, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta *Flag*, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta de histidina modificada (SGHHGGHHGGHH) y un codón stop.

Para los constructos de dominios extracelulares solubles, los fragmentos de cADN modificados fueron diseñados para contener primero un sitio Kozak para expresión eucariótica de los constructos seguido por la secuencia codificante de las proteínas BCMA humano y de macaco respectivamente, que comprenden los aminoácidos 1 a 54 y 1 a 53 correspondientes al dominio extracelular de BCMA humano y rhesus, respectivamente, seguido en marco por la secuencia codificante de un linker artificial Ser1-Gly1, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta Flag, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta de histidina modificada (SGHHGGHHGGHH) y un codón stop.

Los fragmentos de cADN fueron también diseñados para introducir sitios de restricción al comienzo y al final de los fragmentos. Los sitios de restricción introducidos, EcoRI en el extremo 5' y SalI en el extremo 3', fueron utilizados en los siguientes procedimientos de clonado. Los fragmentos de cADN fueron clonados vía EcoRI y SalI en un plásmido designado pEF-DHFR (pEF-DHFR está descripto en Raum *et al.* Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Los procedimientos anteriormente mencionados fueron todos llevados a cabo de acuerdo con protocolos estándar (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ra edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, New York (2001)).

Ejemplo B5

Determinación en base a Biacore de afinidad de anticuerpo biespecífico a BCMA y CD3 humano y de macaco

Se llevaron a cabo experimentos de análisis Biacore utilizando proteínas de fusión BCMA recombinante con albúmina sérica humana (ALB) para determinar la unión a diana BCMA. Para las mediciones de afinidad de CD3, se utilizaron proteínas de fusión recombinantes que tienen los 27 aminoácidos N-terminales del CD3 épsilon (CD3e) fusionados a la porción FC de anticuerpo humano. Esta proteína recombinante existe en una versión humana CD3e1-27 y en una versión CD3e de macaco cangrejero, ambas conteniendo el epítope del ligante CD3 en los anticuerpos biespecíficos.

En detalle, chips sensores CM5 (GE Healthcare) fueron inmovilizados con aproximadamente 100 a 150 RU del antígeno recombinante respectivo utilizando buffer acetato pH4,5 de acuerdo con el manual del fabricante. Las muestras de anticuerpo biespecífico fueron cargadas en cinco concentraciones: 50 nM, 25 nM, 12,5 nM, 6,25 nM y 3,13 nM diluidos en buffer de corrida HBS-EP

(GE Healthcare). El caudal fue de 30 a 35 µl/min durante 3 min, luego se aplicó buffer de corrida HBS-EP durante 8 min nuevamente a un caudal de 30 a 35 µl/ml. La regeneración del chip fue llevada a cabo utilizando glicina 10 mM, NaCl 0,5 M pH 2,45. Los conjuntos de datos fueron analizados utilizando el Programa BiaEval. En general, se llevaron a cabo dos experimentos independientes.

Ejemplo B6

Análisis de citometría de flujo

Se analizaron en FACS la funcionalidad y fuerza de unión de afinidad de moléculas scFv maduradas utilizando células CHO transfectadas con BCMA humano y BCMA de macaco. Brevemente, aproximadamente 10^5 células fueron incubadas con 50 µl de diluciones seriadas 1:3 de extractos de células *E. coli* periplasmáticas, durante 50 minutos en hielo. Después de lavar con PBS/10%FCS/0,05% azida de sodio, las células fueron incubadas con 30 µl de IgG Flag-M2 (Sigma, 1:900 en PBS/10%FCS/0,05% azida de sodio) durante 40 min en hielo. Después de un segundo lavado, las células fueron incubadas con 30 µl de una IgG anti-ratón de cabra marcada con R-Phycoerythrin (PE) (Jackson ImmunoResearch, 1:100 en PBS/10%FCS/0,05% azida de sodio) durante 40 min en hielo. Las células fueron luego lavadas nuevamente y resuspendidas en 200 µl de PBS/10%FCS/0,05% azida de sodio. Se midió la fluorescencia relativa de las células teñidas utilizando un citómetro de flujo FACSCanto™ (BD). Los resultados se muestran como histogramas FACS, graficando el logaritmo de la intensidad de fluorescencia versus el número relativo de células (ver Figura B4).

Ejemplo B7

Unión biespecífica y reactividad cruzada entre especies

Para citometría de flujo se incubaron 200000 células de las respectivas líneas celulares durante 30 min sobre hielo con 50 µl de moléculas biespecíficas purificadas a una concentración de 5 µg/ml. Las células fueron lavadas dos veces en PBS/FCS 2% y se detectó la unión de los constructos con un anticuerpo PentaHis murino (Qiagen; diluido 1:20 en 50 µl de PBS/FCS 2%). Luego del lavado, los anticuerpos PentaHis unidos fueron detectados con un anticuerpo Fc gamma-específico (Dianova) conjugado a ficoeritrina, diluidos 1:100 en PBS/FCS 2%.

Ejemplo B8

Determinación en base a Scatchard de afinidad de anticuerpo biespecífico a BCMA humano y de macaco

Para el análisis Scatchard, se llevan a cabo experimentos de unión por saturación utilizando un sistema de detección monovalente desarrollado en Micromet (anti-His Fab/Alexa 488) para determinar precisamente la unión monovalente de los anticuerpos biespecíficos a la respectiva línea celular.

Se incuban 2 x 10^4 células de la respectiva línea celular (línea celular CHO que expresa BCMA humano de manera recombinante, línea celular CHO que expresa BCMA de macaco de manera recombinante) con cada 50 µl de una serie triplete de dilución (ocho diluciones a 1:2) del respectivo anticuerpo biespecífico para BCMA comenzando en 100 nM seguido de 16 h de incubación a 4°C bajo agitación y una etapa de lavado residual. Luego, las células son incubadas durante 30 min adicionales con 30 µl de una solución anti-His Fab/Alexa488 (Micromet; 30 µg/ml). Luego de una etapa de lavado, las células son resuspendidas en 150 µl de buffer FACS conteniendo 3,5 % de formaldehido, son incubadas durante 15 min adicionales, centrifugadas, resuspendidas en buffer FACS y analizadas utilizando una máquina FACS CantoII y un programa FACS Diva. Los datos son generados a partir de dos conjuntos de experimentos independientes. Los valores se grafican como curvas de unión hiperbólicas. El respectivo análisis Scatchard es calculado para extrapolar la unión máxima (Bmax). Las concentraciones de anticuerpos biespecíficos en la unión máxima media son determinadas reflejando las respectivas KDs. Los valores de mediciones por triplicado son graficados como curvas hiperbólicas. La unión máxima es determinada utilizando la evaluación Scatchard y se calculan las respectivas KDs.

Ejemplo B9

Actividad citotóxica

9.1 Ensayo de liberación de Cromo con células T humanas estimuladas

Las células T estimuladas enriquecidas en células T $CD8^+$ fueron obtenidas como se describe a continuación:

Una placa de Petri (145 mm de diámetro, Greiner bio-one GmbH, Kremsmünster) fue recubierta con un anticuerpo específico anti-CD3 disponible comercialmente (OKT3, Orthoclone) en una concentración final de 1 µg/ml durante 1 hora a 37°C. La proteína no unida fue removida mediante una etapa de lavado con PBS. Se agregaron 3 – 5 x 10^7 PBMC humanas a la placa de Petri pre-recubierta en 120 ml de RPMI 1640 con glutamina estabilizada / 10% FCS / IL-2 20 U/ml (Proleukin®, Chiron) y fueron estimuladas durante 2 días. Al tercer día, las células fueron recolectadas y lavadas una vez con RPMI 1640. Se agregó IL-2 hasta una concentración final de 20 U/ml y las células fueron cultivadas nuevamente durante un día en el mismo medio de cultivo anterior.

Se enriquecieron linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ (CTLs) mediante remoción de células T $CD4^+$ y células NK $CD56^+$ utilizando perlas Dynal-Beads de acuerdo con el protocolo del fabricante.

Se lavaron células CHO diana transfectadas con BCMA de macaco o humano dos veces con PBS y se marcaron con ^{51}Cr de 11,1 MBq en un volumen final de 100 µl de RPMI con 50% FCS durante 60 minutos a 37°C. Subsiguientemente, las células diana marcadas fueron lavadas 3 veces con 5 ml de RPMI y luego fueron utilizadas en el ensayo de citotoxicidad. El ensayo fue llevado a cabo en una placa de 96 pocillos en un volumen total de 200 µl de RPMI suplementado con una relación

E:T de 10:1. Se utilizo una concentración inicial de 0,01 – 1 µg/ml de anticuerpo biespecífico purificado y diluciones al tercio de los mismos. El tiempo de incubación para el ensayo fue de 18 horas. La citotoxicidad fue determinada como valores relativos de cromo liberado en el sobrenadante en relación con la diferencia de lisis máxima (adición de Triton-X) y lisis espontánea (sin células efectoras). Todas las mediciones fueron llevadas a cabo por cuadruplicado. La medición de actividad de cromo en los sobrenadantes fue llevada a cabo en un contador gamma Wizard 3" (Perkin Elmer Life Sciences GmbH, Köln, Alemania). El análisis de los resultados fue llevado a cabo con Prism 5 para Windows (versión 5.0, GraphPad Software Inc., San Diego, California, EE.UU.). Los valores de EC_{50} calculados por el programa de análisis a partir de las curvas de respuesta a dosis sigmoideas fueron utilizados para comparación de actividad citotóxica.

9.2 Ensayo de citotoxicidad en base a FACS con PBMC humanas no estimuladas

Aislamiento de células efectoras

Se prepararon células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) mediante centrifugación con gradiente de densidad en Ficoll a partir de preparaciones de linfocitos enriquecidos (capas leucocitarias), un producto secundario de los bancos de sangre que recolectan sangre para transfusiones. Las capas leucocitarias fueron proporcionadas por un banco de sangre local y las PBMC fueron preparadas en el mismo día de la recolección de sangre. Luego de la centrifugación por densidad con Ficoll y extensivos lavados con PBS Dulbecco (Gibco), los eritrocitos remanentes fueron removidos de las PBMC vía incubación con buffer para lisis de eritrocitos (NH_4Cl 155 mM, $KHCO_3$ 10 mM, EDTA 100 µM). Las plaquetas fueron removidas vía el sobrenadante con centrifugación de PBMC a 100 x g. Los linfocitos remanentes comprendían principalmente linfocitos B y T, células NK y monocitos. Las PBMC fueron mantenidas en cultivo a 37°C/5% CO_2 en medio RPMI (Gibco) con 10% FCS (Gibco).

Remoción de células $CD14^+$ y $CD56^+$

Para remoción de células $CD14^+$, se utilizaron MicroBeads CD14 humanas (Milteny Biotec, MACS, #130-050-201), para remoción de células NK MicroBeads CD56 humanas (MACS, #130-050-401). Las PBMC fueron contadas y centrifugadas durante 10 min a temperatura ambiente con 300 x g. El sobrenadante fue descartado y el sedimento (pellet) celular fue resuspendido en buffer para aislamiento MACS [80 µl/ 10^7 células; PBS (Invitrogen, #20012-043), FBS 0,5% (v/v) (Gibco, #10270-106), EDTA 2 mM (Sigma-Aldrich, #E-6511)]. Se agregaron MicroBeads CD14 y MicroBeads CD56 (20 µl/10^7 células) y se incubaron durante 15 min a 4 - 8°C. Las células fueron lavadas con buffer para aislamiento MACS (1 - 2 ml/10^7 células). Luego de la centrifugación (ver anteriormente), el sobrenadante fue descartado y las células fueron resuspendidas en buffer para aislamiento MACS (500 µl/10^8 células). Se aislaron luego células CD14/CD56 negativas utilizando Columnas LS (Miltenyi Biotec, #130-042-401). Las PBMC sin células CD14+/CD56+ fueron cultivadas en medio completo RPMI es decir RPMI1640 (Biochrom AG, #FG1215) suplementado con 10% FBS (Biochrom AG, #S0115), 1x de aminoácidos no esenciales (Biochrom AG, #K0293), buffer Hepes 10 mM (Biochrom AG, #L1613), piruvato de sodio 1 mM (Biochrom AG, #L0473) y

penicilina/estreptomicina 100 U/ml (Biochrom AG, #A2213) a 37°C en un incubador hasta que fue necesario.

Marcado de células diana

Para el análisis de lisis celular en ensayos de citometría de flujo, se utilizó el colorante fluorescente de membrana $DiOC_{18}$ (DiO) (Molecular Probes, #V22886) para marcar las células CHO transfectadas con BCMA humano o BCMA de macaco, como células diana, y para distinguirlas de las células efectoras. Brevemente, las células fueron cosechadas, lavadas una vez con PBS y ajustadas a 10^6 células/ml en PBS conteniendo 2 % (v/v) de FBS y el colorante de membrana DiO (5 µl/10^6 células). Luego de incubación durante 3 min a 37°C, las células fueron lavadas dos veces en medio RPMI completo y el número de células fue ajustado a 1,25 x 10^5 células/ml. La vitalidad de las células fue determinada utilizando solución de EosinaG isotónica 0,5 % (v/v) (Roth, #45380).

Análisis en base a citometría de flujo

Este ensayo fue diseñado para cuantificar la lisis de células CHO transfectadas con BCMA de macaco o humano en presencia de diluciones seriadas de anticuerpos biespecíficos para BCMA.
Se mezclaron volúmenes iguales de células diana y células efectoras marcadas con DiO (es decir PBMC sin células $CD14^+$), resultando en una relación celular E:T de 10:1. Se transfirieron 160 µl de esta suspensión a cada pocillo de una placa de 96 pocillos. Se agregaron 40 µl de diluciones seriadas de los anticuerpos biespecíficos para BCMA y un control biespecífico negativo (un anticuerpo biespecífico en base a CD3 que reconoce un antígeno diana irrelevante) o medio RPMI completo como un control negativo adicional. La reacción citotóxica mediada por anticuerpo biespecífico procedió durante 48 horas en un incubador humidificado con 7% de CO_2. Luego las células fueron transferidas a una nueva placa de 96 pocillos y la pérdida de integridad de membrana de células diana fue monitoreada mediante agregado de ioduro de propidio (PI) a una concentración final de 1 µg/ml. El PI es un colorante impermeable de membrana que normalmente es excluido de células viable, mientras que las células muertas lo toman y se vuelven identificables por emisión fluorescente.
Las muestras se midieron mediante citometría de flujo en un instrumento FACSCanto II y se analizaron con un programa FACSDiva (ambos de Becton Dickinson).
Las células diana fueron identificadas como células DiO positivas. Las células diana PI-negativas fueron clasificadas como células diana vivas. El porcentaje de citotoxicidad fue calculado de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Citotoxicidad}\,[\%] = \frac{n_{\text{células diana muertas}}}{n_{\text{células diana}}} \times 100$$

n = número de eventos

Se graficó el porcentaje de citotoxicidad en función de las correspondientes concentraciones de anticuerpo biespecífico utilizando el programa GraphPad Prism 5 (Graph Pad Software, San Diego). Se analizaron las curvas de respuesta a dosis con los cuatro modelos de regresión

logística paramétricos para evaluación de curvas sigmoideas de respuesta a dosis con pendiente de Hill ajustada y se calcularon los valores de EC_{50}.

Ejemplo B10

Exclusión de reactividad cruzada con receptor BAFF

Para citometría de flujo, se incubaron 200000 células de las respectivas líneas celulares durante 30 min sobre hielo con 50 µl de moléculas biespecíficas purificadas a una concentración de 5 µg/ml. Las células fueron lavadas dos veces en PBS con FCS 2% y la unión de los constructos fue detectada con un anticuerpo PentaHis murino (Qiagen; diluido 1:20 en 50 µl de PBS con FCS 2%). Luego del lavado, los anticuerpos PentaHis unidos fueron detectados con un anticuerpo Fc gamma-específico (Dianova) conjugado a ficoeritrina, diluido 1:100 en PBS con FCS 2%. Las muestras se midieron mediante citometría de flujo en un instrumento FACSCanto II y se analizaron mediante el programa FACSDiva (ambos de Becton Dickinson). Los ligantes biespecíficos no mostraron tener reactividad cruzada con el receptor BAFF.

Ejemplo B11

Actividad citotóxica

Se analiza la potencia de los anticuerpos biespecíficos para BCMA tipo humano para redirigir células T efectoras contra células diana que expresan BCMA en cinco ensayos de citotoxicidad *in vitro* adicionales:

1. Se midió la potencia de anticuerpos biespecíficos para BCMA para redirigir células T efectoras humanas estimuladas contra una línea celular de tumor (humano) BCMA-positiva en un ensayo de liberación de cromo-51.
2. Se midió la potencia de anticuerpos biespecíficos para BCMA para redirigir las células T en PBMC humanas no estimuladas contra células CHO transfectadas con BCMA humano en un ensayo de citotoxicidad en base a FACS.
3. Se midió la potencia de anticuerpos biespecíficos para BCMA para redirigir las células T en PBMC humana no estimuladas contra una línea celular de tumor (humano) BCMA-positiva en un ensayo de citotoxicidad en base a FACS.
4. Para la confirmación de que la reactividad cruzada de los anticuerpos biespecíficos de BCMA son capaces de redirigir las células T de macaco contra células CHO transfectadas con BCMA de macaco, se lleva a cabo un ensayo de citotoxicidad en base a FACS con una línea de células T de macaco como células T efectoras.
5. Se determina la diferencia de potencia entre las formas monomérica y dimérica de los anticuerpos biespecíficos de BCMA en un ensayo de liberación de cromo-51 utilizando células CHO transfectadas con BCMA humano como células diana y células T humanas estimuladas como células efectoras.

Ejemplos C

Ejemplo C1

Generación de células CHO que expresan BCMA quimérico

Para la construcción de las moléculas para mapeo de epítopes quiméricos, la secuencia de aminoácidos de los respectivos dominios de epítope o los residuos aminoácidos individuales de BCMA humano fueron cambiados a la secuencia murina. Las siguientes moléculas fueron construidas:

- ECD de BCMA humano/E1 murino (SEQ ID NO: 1009)

Dominio extracelular de BCMA quimérico: dominio extracelular de BCMA humano en donde el clúster de epítopes 1 (residuos aminoácidos 1-7 de SEQ ID NO: 1002 o 1007) es reemplazado por el respectivo clúster murino (residuos aminoácidos 1-4 de SEQ ID NO: 1004 o 1008)
→ deleción de residuos aminoácidos 1-3 y mutación G6Q en SEQ ID NO: 1002 o 1007

- ECD de BCMA humano/E2 murino (SEQ ID NO: 1010)

Dominio extracelular de BCMA quimérico: dominio extracelular de BCMA humano en donde el clúster 2 de epítopes (residuos aminoácidos 8-21 de SEQ ID NO: 1002 o 1007) es reemplazado por el respectivo clúster murino (residuos aminoácidos 5-18 de SEQ ID NO: 1004 o 1008)
→ mutaciones S9F, Q10H, y N11S en SEQ ID NO: 1002 o 1007

- ECD de BCMA humano/E3 murino (SEQ ID NO: 1011)

Dominio extracelular de BCMA quimérico: dominio extracelular de BCMA humano en donde el clúster 3 de epítopes (residuos aminoácidos 24-41 of SEQ ID NO: 1002 o 1007) es reemplazado por el respectivo clúster murino (residuos aminoácidos 21-36 de SEQ ID NO: 1004 o 1008)
→ deleción de residuos aminoácidos 31 y 32 y mutación Q25H, S30N, L35A, y R39P en SEQ ID NO: 1002 o 1007

- ECD de BCMA humano/E4 murino (SEQ ID NO: 1012)

Dominio extracelular de BCMA quimérico: dominio extracelular de BCMA humano en donde el clúster 4 de epítopes (residuos aminoácidos 42-54 de SEQ ID NO: 1002 o 1007) es reemplazado por el respectivo clúster murino (residuos aminoácidos 37-49 de SEQ ID NO: 1004 o 1008)
→ mutaciones N42D, A43P, N47S, N53Y y A54T en SEQ ID NO: 1002 o 1007

- ECD de BCMA humano/E5 murino (SEQ ID NO: 1013)

Dominio extracelular de BCMA quimérico: dominio extracelular de BCMA humano en donde el residuo aminoácido en posición 22 de SEQ ID NO: 1002 o 1007 (isoleucina) es reemplazado por su respectivo residuo aminoácido murino de SEQ ID NO: 1004 o 1008 (lisina, posición 19)
→ mutación I22K en SEQ ID NO: 1002 o 1007

- ECD de BCMA humano/E6 murino (SEQ ID NO: 1014)

Dominio extracelular de BCMA quimérico: dominio extracelular de BCMA humano en donde el residuo aminoácido en posición 25 de SEQ ID NO: 1002 o 1007 (glutamina) es reemplazado por su respectivo residuo aminoácido murino de SEQ ID NO: 1004 o 1008 (histidina, posición 22)
→ mutación Q25H en SEQ ID NO: 1002 o 1007

- ECD de BCMA humano/E7 murino (SEQ ID NO: 1015)

Dominio extracelular de BCMA quimérico: dominio extracelular de BCMA humano en donde el residuo aminoácido en posición 39 de SEQ ID NO: 1002 o 1007 (arginina) es reemplazado por su respectivo residuo aminoácido murino de SEQ ID NO: 1004 o 1008 (prolina, posición 34)
→ mutación R39P en SEQ ID NO: 1002 o 1007

Los constructos de cADN fueron clonados dentro del vector de expresión de mamífero pEF-DHFR y transfectados de manera estable en células CHO. La expresión de BCMA humano en células CHO fue verificada en un ensayo de FACS utilizando un anticuerpo monoclonal anti-BCMA humano. La expresión de BCMA murino fue demostrada con un anticuerpo monoclonal BCMA anti-ratón. La concentración utilizada de los anticuerpos BCMA fue de 10 µg/ml en PBS/2%FCS. Los anticuerpos monoclonales unidos fueron detectados con un IgG-Fcy-PE anti-rata (1:100 en PBS/2%FCS; Jackson-Immuno-Research #112-116-071). Como control negativo, las células fueron incubadas con PBS/FCS 2% en lugar del primer anticuerpo. Las muestras fueron medidas mediante citometría de flujo en un instrumento FACSCanto II (Becton Dickinson) y fueron analizadas con el programa FlowJo (Versión 7.6). La expresión en superficie de células CHO transfectadas con las quimeras humana-murina de BCMA, fue analizada y confirmada en un ensayo de citometría de flujo con diferentes anticuerpos anti-BCMA (Figura 2).

Ejemplo C2

2.1 Expresión transiente en células HEK 293

Se utilizaron clones de los plásmidos de expresión con secuencias nucleotídicas de secuencia verificada para la transfección y expresión de proteína en el Sistema de Expresión FreeStyle 293 (Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Se obtuvieron sobrenadantes conteniendo las proteínas expresadas, las células fueron removidas mediante centrifugación y los sobrenadantes fueron almacenados a -20 C.

2.2 Expresión estable en células CHO

Se transfectaron clones de los plásmidos de expresión con secuencias nucleotídicas de secuencia verificada en células CHO deficientes en DHFR para expresión eucariótica de los constructos. La expresión de proteína eucariótica en células CHO deficientes en DHFR fue llevada a cabo como se describe en Kaufman R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. La amplificación génica de los constructos fue inducida por concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de 20 nM MTX. Luego de dos pasajes de cultivo estacionario las células se hicieron crecer en botellas giratorias con medio líquido de soja para CHO con HyQ PF libre de

nucleósidos (con 4,0 mM de L-Glutamina con 0,1 % de Pluronic F – 68; HyClone) durante 7 días antes de cosechar. Las células fueron removidas mediante centrifugación y el sobrenadante conteniendo la proteína expresada fue almacenado a -20 C.

Ejemplo C3

Agrupamiento de clúster de epítopes de fragmentos scFv murinos

Las células transfectadas con BCMA humano o murina o con moléculas de BCMA quiméricos fueron teñidas con extracto periplásmico crudo, sin diluir, conteniendo scFv que se une a BCMA humano/de macaco. Las scFv unidas fueron detectadas con 1 µg/ml de un anticuerpo anti-FLAG (Sigma F1804) y un anticuerpo Fc gamma-específico anti-ratón marcado con R-PE (1:100; Dianova #115-116-071). Todos los anticuerpos fueron diluidos en PBS con FCS 2%. Como control negativo, las células fueron incubadas con PBS/FCS 2% en lugar del extracto periplásmico. Las muestras fueron medidas mediante citometría de flujo en un instrumento FACSCanto II (Becton Dickinson) y fueron analizadas mediante el programa FlowJo (Versión 7.6).

Ejemplo C4

Obtención de diferentes formas recombinantes de BCMA humano y de macaco soluble

Las secuencias codificantes de BCMA humano y rhesus (tal como están publicadas en GenBank, números de acceso NM_001192 [humana], XM_001106892 [rhesus]) secuencias codificantes de albúmina humana, Fcγ1 humana y albúmina murina fueron utilizadas para la construcción de secuencias de cADN artificiales que codifican proteínas de fusión solubles de BCMA humano y de macaco respectivamente, y albúmina humana, IgG1 Fc humana y albúmina murina respectivamente, así como también proteínas solubles que comprenden solamente los dominios extracelulares de BCMA. Para generar los constructos para expresión de las proteínas BCMA humano y de macaco soluble, se obtuvieron fragmentos de cADN mediante mutagénesis por PCR de los cADNs de BCMA de longitud completa descriptos anteriormente y clonado molecular de acuerdo con protocolos estándar.

Para la fusiones con albúmina humana, los fragmentos de cADN modificados fueron diseñados para contener primero un sitio Kozak para expresión eucariótica de los constructos seguido por la secuencia codificante de las proteínas BCMA humano y rhesus respectivamente, que comprenden los aminoácidos 1 a 54 y 1 a 53 correspondientes al dominio extracelular de BCMA humano y rhesus, respectivamente, seguido en marco por la secuencia codificante de un enlazador (linker) artificial Ser1-Gly4-Ser1, seguida en marco por la secuencia codificante de albúmina sérica humana, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta Flag, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta de histidina modificada (SGHHGGHHGGHH) y un codón stop.

Para la fusiones con IgG1murina, los fragmentos de cADN modificados fueron diseñados para contener primero un sitio Kozak para expresión eucariótica de los constructos seguido por la secuencia codificante de las proteínas BCMA humano y de macaco respectivamente, que comprenden los aminoácidos 1 a 54 y 1 a 53 correspondientes al dominio extracelular de BCMA

humano y rhesus, respectivamente, seguido en marco por la secuencia codificante de un linker artificial Ser1-Gly4-Ser1, seguida en marco por la secuencia codificante de la bisagra y la porción Fc gamma de IgG1 humana, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta de hexahistidina y un codón stop.

Para la fusiones con albúmina murina, los fragmentos de cADN modificados fueron diseñados para contener primero un sitio Kozak para expresión eucariótica de los constructos seguido por la secuencia codificante de las proteínas BCMA humano y de macaco respectivamente, que comprenden los aminoácidos 1 a 54 y 1 a 53 correspondientes al dominio extracelular de BCMA humano y rhesus, respectivamente, seguido en marco por la secuencia codificante de un linker artificial Ser1-Gly4-Ser1, seguida en marco por la secuencia codificante de albúmina sérica murina, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta Flag, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta de histidina modificada (SGHHGGHHGGHH) y un codón stop.

Para los constructos de dominios extracelulares solubles, los fragmentos de cADN modificados fueron diseñados para contener primero un sitio Kozak para expresión eucariótica de los constructos seguido por la secuencia codificante de las proteínas BCMA humano y de macaco respectivamente, que comprenden los aminoácidos 1 a 54 y 1 a 53 correspondientes al dominio extracelular de BCMA humano y rhesus, respectivamente, seguido en marco por la secuencia codificante de un linker artificial Ser1-Gly1, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta Flag, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta de histidina modificada (SGHHGGHHGGHH) y un codón stop.

Los fragmentos de cADN fueron también diseñados para introducir sitios de restricción al comienzo y al final de los fragmentos. Los sitios de restricción introducidos, EcoRI en el extremo 5' y SalI en el extremo 3', fueron utilizados en los siguientes procedimientos de clonado. Los fragmentos de cADN fueron clonados vía EcoRI y SalI en un plásmido designado pEF-DHFR (pEF-DHFR está descripto en Raum *et al.* Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Los procedimientos anteriormente mencionados fueron todos llevados a cabo de acuerdo con protocolos estándar (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ra edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, New York (2001)).

Ejemplo C5

Determinación en base a Biacore de afinidad de anticuerpo biespecífico a BCMA y CD3 humano y de macaco

Se llevaron a cabo experimentos de análisis Biacore utilizando proteínas de fusión BCMA recombinante con albúmina sérica humana (ALB) para determinar la unión a diana BCMA. Para las mediciones de afinidad de CD3, se utilizaron proteínas de fusión recombinantes que tienen los 27 aminoácidos N-terminales del CD3 épsilon (CD3e) fusionados a la porción FC de anticuerpo humano. Esta proteína recombinante existe en una versión humana CD3e1-27 y en una versión macaco cangrejero CD3e, ambas conteniendo el epítope del ligante CD3 en los anticuerpos biespecíficos.

En detalle, chips sensores CM5 (GE Healthcare) fueron inmovilizados con aproximadamente 100 a 150 RU del antígeno recombinante respectivo utilizando buffer acetato pH 4,5 de acuerdo con el manual del fabricante. Las muestras de anticuerpo biespecífico fueron cargadas en cinco concentraciones: 50 nM, 25 nM, 12,5 nM, 6,25 nM y 3,13 nM diluidos en buffer de corrida HBS-EP (GE Healthcare). El caudal fue de 30 a 35 µl/min durante 3 min, luego se aplicó buffer de corrida HBS-EP durante 8 min nuevamente a un caudal de 30 a 35 µl/ml. La regeneración del chip fue llevada a cabo utilizando glicina 10 mM, NaCl 0,5 M pH 2,45. Los conjuntos de datos fueron analizados utilizando el Programa BiaEval. En general, se llevaron a cabo dos experimentos independientes.

Ejemplo C6

Análisis de citometría de flujo

Se analizó la funcionalidad y fuerza de unión de afinidad de moléculas scFv maduradas en FACS utilizando células CHO transfectadas con BCMA humano y BCMA de macaco. Brevemente, aproximadamente 10^5 células fueron incubadas con 50 µl de diluciones seriadas 1:3 de extractos de células *E. coli* periplasmáticas, durante 50 minutos en hielo. Después de lavar con PBS/10%FCS/0,05% azida de sodio, las células fueron incubadas con 30 µl de IgG Flag-M2 (Sigma, 1:900 en PBS/10%FCS/0,05% azida de sodio) durante 40 min en hielo. Después de un segundo lavado, las células fueron incubadas con 30 µl de una IgG anti-ratón de cabra marcada con R-Phycoerythrin (PE) (Jackson ImmunoResearch, 1:100 en PBS/10%FCS/0,05% azida de sodio) durante 40 min en hielo. Las células fueron luego lavadas nuevamente y resuspendidas en 200 µl de PBS/10%FCS/0,05% azida de sodio. Se midió la fluorescencia relativa de las células teñidas utilizando un citómetro de flujo FACSCanto™ (BD). Los resultados se muestran como histogramas FACS, graficando el logaritmo de la intensidad de fluorescencia versus el número relativo de células (ver Figura C4).

Ejemplo C7

Unión biespecífica y reactividad cruzada entre especies

Para citometría de flujo se incubaron 200000 células de las respectivas líneas celulares durante 30 min sobre hielo con 50 µl de anticuerpo biespecífico purificado a una concentración de 5 µg/ml. Las células fueron lavadas dos veces en PBS/FCS 2% y se detectó la unión de los constructos con un anticuerpo PentaHis murino (Qiagen; diluido 1:20 en 50 µl de PBS/FCS 2%). Luego del lavado, los anticuerpos PentaHis unidos fueron detectados con un anticuerpo Fc gamma-específico (Dianova) conjugado a ficoeritrina, diluidos 1:100 en PBS/FCS 2%.

Ejemplo C8

Determinación en base a Scatchard de afinidad de anticuerpo biespecífico a BCMA humano y de macaco

Para el análisis Scatchard, se llevan a cabo experimentos de unión por saturación utilizando un sistema de detección monovalente desarrollado en Micromet (anti-His Fab/Alexa 488) para determinar precisamente la unión monovalente de los anticuerpos biespecíficos a la respectiva línea celular.

Se incuban 2 x 10^4 células de la respectiva línea celular (línea celular CHO que expresa BCMA humano de manera recombinante, línea celular CHO que expresa BCMA de macaco de manera recombinante) con cada 50 µl de una serie triplete de dilución (ocho diluciones a 1:2) del respectivo anticuerpo biespecífico para BCMA comenzando en 100 nM seguido de 16 h de incubación a 4°C bajo agitación y una etapa de lavado residual. Luego, las células son incubadas durante 30 min adicionales con 30 µl de una solución anti-His Fab/Alexa488 (Micromet; 30 µg/ml). Luego de una etapa de lavado, las células son resuspendidas en 150 µl de buffer FACS conteniendo 3,5 % de formaldehido, son incubadas durante 15 min adicionales, centrifugadas, resuspendidas en buffer FACS y analizadas utilizando una máquina FACS CantoII y un programa FACS Diva. Los datos son generados a partir de dos conjuntos de experimentos independientes. Los valores se grafican como curvas de unión hiperbólicas. El respectivo análisis Scatchard es calculado para extrapolar la unión máxima (Bmax). Las concentraciones de anticuerpos biespecíficos en la unión máxima media son determinadas reflejando las respectivas KDs. Los valores de mediciones por triplicado son graficados como curvas hiperbólicas. La unión máxima es determinada utilizando la evaluación Scatchard y se calculan las respectivas KDs.

Ejemplo C9

Actividad citotóxica

9.1 Ensayo de liberación de Cromo con células T humanas estimuladas

Las células T estimuladas enriquecidas en células T $CD8^+$ fueron obtenidas como se describe a continuación:

Una placa de Petri (145 mm de diámetro, Greiner bio-one GmbH, Kremsmünster) fue recubierta con un anticuerpo específico anti-CD3 disponible comercialmente (OKT3, Orthoclone) en una concentración final de 1 µg/ml durante 1 hora a 37°C. La proteína no unida fue removida mediante una etapa de lavado con PBS. Se agregaron 3 – 5 x 10^7 PBMC humanas a la placa de Petri pre-recubierta en 120 ml de RPMI 1640 con glutamina estabilizada / 10% FCS / IL-2 20 U/ml (Proleukin®, Chiron) y fueron estimuladas durante 2 días. Al tercer día, las células fueron recolectadas y lavadas una vez con RPMI 1640. Se agregó IL-2 hasta una concentración final de 20 U/ml y las células fueron cultivadas nuevamente durante un día en el mismo medio de cultivo anterior.

Se enriquecieron linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ (CTLs) mediante remoción de células T $CD4^+$ y células NK $CD56^+$ utilizando perlas Dynal-Beads de acuerdo con el protocolo del fabricante.

Se lavaron células CHO diana transfectadas con BCMA de macaco o humano dos veces con PBS y se marcaron con ^{51}Cr de 11,1 MBq en un volumen final de 100 µl de RPMI con 50% FCS durante 60 minutos a 37°C. Subsiguientemente, las células diana marcadas fueron lavadas 3 veces con 5 ml de RPMI y luego fueron utilizadas en el ensayo de citotoxicidad. El ensayo fue llevado a cabo en una placa de 96 pocillos en un volumen total de 200 µl de RPMI suplementado con una relación E:T de 10:1. Se utilizo una concentración inicial de 0,01 – 1 µg/ml de anticuerpo biespecífico purificado y diluciones al tercio de los mismos. El tiempo de incubación para el ensayo fue de 18 horas. La citotoxicidad fue determinada como valores relativos de cromo liberado en el sobrenadante en relación con la diferencia de lisis máxima (adición de Triton-X) y lisis espontánea (sin células efectoras). Todas las mediciones fueron llevadas a cabo por cuadruplicado. La medición de actividad de cromo en los sobrenadantes fue llevada a cabo en un contador gamma Wizard 3" (Perkin Elmer Life Sciences GmbH, Köln, Alemania). El análisis de los resultados fue llevado a cabo con Prism 5 para Windows (versión 5.0, GraphPad Software Inc., San Diego, California, EE.UU.). Los valores de EC_{50} calculados por el programa de análisis a partir de las curvas de respuesta a dosis sigmoideas fueron utilizados para comparación de actividad citotóxica.

9.2 Ensayo de citotoxicidad en base a FACS con PBMC humanas no estimuladas

Aislamiento de células efectoras

Se prepararon células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) mediante centrifugación con gradiente de densidad en Ficoll a partir de preparaciones de linfocitos enriquecidos (capas leucocitarias), un producto secundario de los bancos de sangre que recolectan sangre para transfusiones. Las capas leucocitarias fueron proporcionadas por un banco de sangre local y las PBMC fueron preparadas en el mismo día de la recolección de sangre. Luego de la centrifugación por densidad con Ficoll y extensivos lavados con PBS Dulbecco (Gibco), los eritrocitos remanentes fueron removidos de las PBMC vía incubación con buffer para lisis de eritrocitos (NH_4Cl 155 mM, $KHCO_3$ 10 mM, EDTA 100 µM). Las plaquetas fueron removidas vía el sobrenadante con centrifugación de PBMC a 100 x g. Los linfocitos remanentes comprendían principalmente linfocitos B y T, células NK y monocitos. Las PBMC fueron mantenidas en cultivo a 37°C/5% CO_2 en medio RPMI (Gibco) con 10% FCS (Gibco).

Remoción de células $CD14^+$ y $CD56^+$

Para remoción de células $CD14^+$, se utilizaron MicroBeads CD14 humanas (Milteny Biotec, MACS, #130-050-201), para remoción de células NK MicroBeads CD56 humanas (MACS, #130-050-401). Las PBMC fueron contadas y centrifugadas durante 10 min a temperatura ambiente con 300 x g. El sobrenadante fue descartado y el sedimento (pellet) celular fue resuspendido en buffer para aislamiento MACS [80 µl/10^7 células; PBS (Invitrogen, #20012-043), FBS 0,5% (v/v) (Gibco, #10270-106), EDTA 2 mM (Sigma-Aldrich, #E-6511)]. Se agregaron MicroBeads CD14 y MicroBeads CD56 (20 µl/10^7 células) y se incubaron durante 15 min a 4 - 8°C. Las células fueron lavadas con buffer para aislamiento MACS (1 - 2 ml/10^7 células). Luego de la centrifugación (ver anteriormente), el sobrenadante fue descartado y las células fueron resuspendidas en buffer para

aislamiento MACS (500 µl/10^8 células). Se aislaron luego células CD14/CD56 negativas utilizando Columnas LS (Miltenyi Biotec, #130-042-401). Las PBMC sin células CD14+/CD56+ fueron cultivadas en medio completo RPMI es decir RPMI1640 (Biochrom AG, #FG1215) suplementado con 10% FBS (Biochrom AG, #S0115), 1x de aminoácidos no esenciales (Biochrom AG, #K0293), buffer Hepes 10 mM (Biochrom AG, #L1613), piruvato de sodio 1 mM (Biochrom AG, #L0473) y penicilina/estreptomicina 100 U/ml (Biochrom AG, #A2213) a 37°C en un incubador hasta que fue necesario.

Marcado de células diana

Para el análisis de lisis celular en ensayos de citometría de flujo, se utilizó el colorante fluorescente de membrana $DiOC_{18}$ (DiO) (Molecular Probes, #V22886) para marcar las células CHO transfectadas con BCMA humano o BCMA de macaco, como células diana, y para distinguirlas de las células efectoras. Brevemente, las células fueron cosechadas, lavadas una vez con PBS y ajustadas a 10^6 células/ml en PBS conteniendo 2 % (v/v) de FBS y el colorante de membrana DiO (5 µl/10^6 células). Luego de incubación durante 3 min a 37°C, las células fueron lavadas dos veces en medio RPMI completo y el número de células fue ajustado a 1,25 x 10^5 células/ml. La vitalidad de las células fue determinada utilizando solución de EosinaG isotónica 0,5 % (v/v) (Roth, #45380).

Análisis en base a citometría de flujo

Este ensayo fue diseñado para cuantificar la lisis de células CHO transfectadas con BCMA de macaco o humano en presencia de diluciones seriadas de anticuerpos biespecíficos para BCMA.
Se mezclaron volúmenes iguales de células diana y células efectoras marcadas con DiO (es decir PBMC sin células $CD14^+$), resultando en una relación celular E:T de 10:1. Se transfirieron 160 µl de esta suspensión a cada pocillo de una placa de 96 pocillos. Se agregaron 40 µl de diluciones seriadas de los anticuerpos biespecíficos para BCMA y un control biespecífico negativo (un anticuerpo biespecífico en base a CD3 que reconoce un antígeno diana irrelevante) o medio RPMI completo como un control negativo adicional. La reacción citotóxica mediada por anticuerpo biespecífico procedió durante 48 horas en un incubador humidificado con 7% de CO_2. Luego las células fueron transferidas a una nueva placa de 96 pocillos y la pérdida de integridad de membrana de células diana fue monitoreada mediante agregado de ioduro de propidio (PI) a una concentración final de 1 µg/ml. El PI es un colorante impermeable de membrana que normalmente es excluido de células viable, mientras que las células muertas lo toman y se vuelven identificables por emisión fluorescente.
Las muestras se midieron mediante citometría de flujo en un instrumento FACSCanto II y se analizaron con un programa FACSDiva (ambos de Becton Dickinson).
Las células diana fueron identificadas como células DiO positivas. Las células diana PI-negativas fueron clasificadas como células diana vivas. El porcentaje de citotoxicidad fue calculado de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Citotoxicidad}\,[\%] = \frac{n_{\text{células diana muertas}}}{n_{\text{células diana}}} \times 100$$

n = número de eventos

Se graficó el porcentaje de citotoxicidad en función de las correspondientes concentraciones de anticuerpo biespecífico utilizando el programa GraphPad Prism 5 (Graph Pad Software, San Diego). Se analizaron las curvas de respuesta a dosis con los cuatro modelos de regresión logística paramétricos para evaluación de curvas sigmoideas de respuesta a dosis con pendiente de Hill ajustada y se calcularon los valores de EC_{50}.

Ejemplo C10

Exclusión de reactividad cruzada con receptor BAFF

Para citometría de flujo, se incubaron 200000 células de las respectivas líneas celulares durante 30 min sobre hielo con 50 µl de moléculas biespecíficas purificadas a una concentración de 5 µg/ml. Las células fueron lavadas dos veces en PBS con FCS 2% y la unión de los constructos fue detectada con un anticuerpo PentaHis murino (Qiagen; diluido 1:20 en 50 µl de PBS con FCS 2%). Luego del lavado, los anticuerpos PentaHis unidos fueron detectados con un anticuerpo Fc gamma-específico (Dianova) conjugado a ficoeritrina, diluido 1:100 en PBS con FCS 2%. Las muestras se midieron mediante citometría de flujo en un instrumento FACSCanto II y se analizaron mediante el programa FACSDiva (ambos de Becton Dickinson). Los ligantes biespecíficos no mostraron tener reactividad cruzada con el receptor BAFF.

Ejemplo C11

Actividad citotóxica

Se analiza la potencia de los anticuerpos biespecíficos para BCMA tipo humano para redirigir células T efectoras contra células diana que expresan BCMA en cinco ensayos de citotoxicidad *in vitro* adicionales:

1. Se midió la potencia de anticuerpos biespecíficos para BCMA para redirigir células T efectoras humanas estimuladas contra una línea celular de tumor (humano) BCMA-positiva en un ensayo de liberación de cromo-51.
2. Se midió la potencia de anticuerpos biespecíficos para BCMA para redirigir las células T en PBMC humanas no estimuladas contra células CHO transfectadas con BCMA humano en un ensayo de citotoxicidad en base a FACS.
3. Se midió la potencia de anticuerpos biespecíficos para BCMA para redirigir las células T en PBMC humana no estimuladas contra una línea celular de tumor (humano) BCMA-positiva en un ensayo de citotoxicidad en base a FACS.
4. Para la confirmación de que la reactividad cruzada de los anticuerpos biespecíficos de BCMA son capaces de redirigir las células T de macaco contra células CHO transfectadas con BCMA de macaco, se lleva a cabo un ensayo de citotoxicidad en base a FACS con una línea de células T de macaco como células T efectoras.

5. Se determina la diferencia de potencia entre las formas monomérica y dimérica de los anticuerpos biespecíficos de BCMA en un ensayo de liberación de cromo-51 utilizando células CHO transfectadas con BCMA humano como células diana y células T humanas estimuladas como células efectoras.

Ejemplos D

Ejemplo D1

Generación de células CHO que expresan BCMA quimérico

Para la construcción de las moléculas para mapeo de epítopes quiméricos, la secuencia de aminoácidos de los respectivos dominios de epítope o los residuos aminoácidos individuales de BCMA humano fueron cambiados a la secuencia murina. Las siguientes moléculas fueron construidas:

- ECD de BCMA humano/E1 murino (SEQ ID NO: 1009)

Dominio extracelular de BCMA quimérico: dominio extracelular de BCMA humano en donde el clúster de epítopes 1 (residuos aminoácidos 1-7 de SEQ ID NO: 1002 o 1007) es reemplazado por el respectivo clúster murino (residuos aminoácidos 1-4 de SEQ ID NO: 1004 o 1008)
→ deleción de residuos aminoácidos 1-3 y mutación G6Q en SEQ ID NO: 1002 o 1007

- ECD de BCMA humano/E2 murino (SEQ ID NO: 1010)

Dominio extracelular de BCMA quimérico: dominio extracelular de BCMA humano en donde el clúster 2 de epítopes (residuos aminoácidos 8-21 de SEQ ID NO: 1002 o 1007) es reemplazado por el respectivo clúster murino (residuos aminoácidos 5-18 de SEQ ID NO: 1004 o 1008)
→ mutaciones S9F, Q10H, y N11S en SEQ ID NO: 1002 o 1007

- ECD de BCMA humano/E3 murino (SEQ ID NO: 1011)

Dominio extracelular de BCMA quimérico: dominio extracelular de BCMA humano en donde el clúster 3 de epítopes (residuos aminoácidos 24-41 de SEQ ID NO: 1002 o 1007) es reemplazado por el respectivo clúster murino (residuos aminoácidos 21-36 de SEQ ID NO: 1004 o 1008)
→ deleción de residuos aminoácidos 31 y 32 y mutación Q25H, S30N, L35A, y R39P en SEQ ID NO: 1002 o 1007

- ECD de BCMA humano/E4 murino (SEQ ID NO: 1012)

Dominio extracelular de BCMA quimérico: dominio extracelular de BCMA humano en donde el clúster 4 de epítopes (residuos aminoácidos 42-54 de SEQ ID NO: 1002 o 1007) es reemplazado por el respectivo clúster murino (residuos aminoácidos 37-49 de SEQ ID NO: 1004 o 1008)
→ mutaciones N42D, A43P, N47S, N53Y y A54T en SEQ ID NO: 1002 o 1007

- ECD de BCMA humano/E5 murino (SEQ ID NO: 1013)

Dominio extracelular de BCMA quimérico: dominio extracelular de BCMA humano en donde el residuo aminoácido en posición 22 de SEQ ID NO: 1002 o 1007 (isoleucina) es reemplazado por su respectivo residuo aminoácido murino de SEQ ID NO: 1004 o 1008 (lisina, posición 19)
→ mutación I22K en SEQ ID NO: 1002 o 1007

- ECD de BCMA humano/E6 murino (SEQ ID NO: 1014)

Dominio extracelular de BCMA quimérico: dominio extracelular de BCMA humano en donde el residuo aminoácido en posición 25 de SEQ ID NO: 1002 o 1007 (glutamina) es reemplazado por su respectivo residuo aminoácido murino de SEQ ID NO: 1004 o 1008 (histidina, posición 22)
→ mutación Q25H en SEQ ID NO: 1002 o 1007

- ECD de BCMA humano/E7 murino (SEQ ID NO: 1015)

Dominio extracelular de BCMA quimérico: dominio extracelular de BCMA humano en donde el residuo aminoácido en posición 39 de SEQ ID NO: 1002 o 1007 (arginina) es reemplazado por su respectivo residuo aminoácido murino de SEQ ID NO: 1004 o 1008 (prolina, posición 34)
→ mutación R39P en SEQ ID NO: 1002 o 1007

Los constructos de cADN fueron clonados dentro del vector de expresión de mamífero pEF-DHFR y transfectados de manera estable en células CHO. La expresión de BCMA humano en células CHO fue verificada en un ensayo de FACS utilizando un anticuerpo monoclonal anti-BCMA humano. La expresión de BCMA murino fue demostrada con un anticuerpo monoclonal BCMA anti-ratón. La concentración utilizada de los anticuerpos BCMA fue de 10 µg/ml en PBS/2%FCS. Los anticuerpos monoclonales unidos fueron detectados con un IgG-Fcy-PE anti-rata (1:100 en PBS/2%FCS; Jackson-Immuno-Research #112-116-071). Como control negativo, las células fueron incubadas con PBS/FCS 2% en lugar del primer anticuerpo. Las muestras fueron medidas mediante citometría de flujo en un instrumento FACSCanto II (Becton Dickinson) y fueron analizadas con el programa FlowJo (Versión 7.6). La expresión en superficie de células CHO transfectadas con las quimeras humana-murina de BCMA, fue analizada y confirmada en un ensayo de citometría de flujo con diferentes anticuerpos anti-BCMA (Figura 2).

Ejemplo D2

2.1 Expresión transiente en células HEK 293

Se utilizaron clones de los plásmidos de expresión con secuencias nucleotídicas de secuencia verificada para la transfección y expresión de proteína en el Sistema de Expresión FreeStyle 293 (Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Se obtuvieron sobrenadantes conteniendo las proteínas expresadas, las células fueron removidas mediante centrifugación y los sobrenadantes fueron almacenados a -20 C.

2.2 Expresión estable en células CHO

Se transfectaron clones de los plásmidos de expresión con secuencias nucleotídicas de secuencia verificada en células CHO deficientes en DHFR para expresión eucariótica de los constructos. La expresión de proteína eucariótica en células CHO deficientes en DHFR fue llevada a cabo como se describe en Kaufman R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. La amplificación génica de los constructos fue inducida por concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de 20 nM MTX. Luego de dos pasajes de cultivo estacionario las células se hicieron crecer en botellas giratorias con medio líquido de soja para CHO con HyQ PF libre de nucleósidos (con 4,0 mM de L-Glutamina con 0,1 % de Pluronic F – 68; HyClone) durante 7 días antes de cosechar. Las células fueron removidas mediante centrifugación y el sobrenadante conteniendo la proteína expresada fue almacenado a -20 C.

Ejemplo D3

Agrupamiento en clúster de epítopes de fragmentos scFv murinos

Las células transfectadas con BCMA humano o murina o con moléculas de BCMA quiméricos fueron teñidas con extracto periplásmico crudo, sin diluir, conteniendo scFv que se une a BCMA humano/de macaco. Las scFv unidas fueron detectadas con 1 µg/ml de un anticuerpo anti-FLAG (Sigma F1804) y un anticuerpo Fc gamma-específico anti-ratón marcado con R-PE (1:100; Dianova #115-116-071). Todos los anticuerpos fueron diluidos en PBS con FCS 2%. Como control negativo, las células fueron incubadas con PBS/FCS 2% en lugar del extracto periplásmico. Las muestras fueron medidas mediante citometría de flujo en un instrumento FACSCanto II (Becton Dickinson) y fueron analizadas mediante el programa FlowJo (Versión 7.6).

Ejemplo D4

Obtención de diferentes formas recombinantes de BCMA humano y de macaco soluble

Las secuencias codificantes de BCMA humano y rhesus (tal como están publicadas en GenBank, números de acceso NM_001192 [humana], XM_001106892 [rhesus]) secuencias codificantes de albúmina humana, Fcγ1 humana y albúmina murina fueron utilizadas para la construcción de secuencias de cADN artificiales que codifican proteínas de fusión solubles de BCMA humano y de macaco respectivamente, y albúmina humana, IgG1 Fc humana y albúmina murina respectivamente, así como también proteínas solubles que comprenden solamente los dominios extracelulares de BCMA. Para generar los constructos para expresión de las proteínas BCMA humano y de macaco soluble, se obtuvieron fragmentos de cADN mediante mutagénesis por PCR de los cADNs de BCMA de longitud completa descriptos anteriormente y clonado molecular de acuerdo con protocolos estándar.

Para la fusiones con albúmina humana, los fragmentos de cADN modificados fueron diseñados para contener primero un sitio Kozak para expresión eucariótica de los constructos seguido por la secuencia codificante de las proteínas BCMA humano y rhesus respectivamente, que comprenden los aminoácidos 1 a 54 y 1 a 53 correspondientes al dominio extracelular de BCMA humano y rhesus, respectivamente, seguido en marco por la secuencia codificante de un enlazador (linker) artificial Ser1-Gly4-Ser1, seguida en marco por la secuencia codificante de albúmina sérica

humana, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta Flag, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta de histidina modificada (SGHHGGHHGGHH) y un codón stop.

Para la fusiones con IgG1murina, los fragmentos de cADN modificados fueron diseñados para contener primero un sitio Kozak para expresión eucariótica de los constructos seguido por la secuencia codificante de las proteínas BCMA humano y de macaco respectivamente, que comprenden los aminoácidos 1 a 54 y 1 a 53 correspondientes al dominio extracelular de BCMA humano y rhesus, respectivamente, seguido en marco por la secuencia codificante de un linker artificial Ser1-Gly4-Ser1, seguida en marco por la secuencia codificante de la bisagra y la porción Fc gamma de IgG1 humana, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta de hexahistidina y un codón stop.

Para la fusiones con albúmina murina, los fragmentos de cADN modificados fueron diseñados para contener primero un sitio Kozak para expresión eucariótica de los constructos seguido por la secuencia codificante de las proteínas BCMA humano y de macaco respectivamente, que comprenden los aminoácidos 1 a 54 y 1 a 53 correspondientes al dominio extracelular de BCMA humano y rhesus, respectivamente, seguido en marco por la secuencia codificante de un linker artificial Ser1-Gly4-Ser1, seguida en marco por la secuencia codificante de albúmina sérica murina, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta Flag, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta de histidina modificada (SGHHGGHHGGHH) y un codón stop.

Para los constructos de dominios extracelulares solubles, los fragmentos de cADN modificados fueron diseñados para contener primero un sitio Kozak para expresión eucariótica de los constructos seguido por la secuencia codificante de las proteínas BCMA humano y de macaco respectivamente, que comprenden los aminoácidos 1 a 54 y 1 a 53 correspondientes al dominio extracelular de BCMA humano y rhesus, respectivamente, seguido en marco por la secuencia codificante de un linker artificial Ser1-Gly1, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta Flag, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta de histidina modificada (SGHHGGHHGGHH) y un codón stop.

Los fragmentos de cADN fueron también diseñados para introducir sitios de restricción al comienzo y al final de los fragmentos. Los sitios de restricción introducidos, EcoRI en el extremo 5' y SalI en el extremo 3', fueron utilizados en los siguientes procedimientos de clonado. Los fragmentos de cADN fueron clonados vía EcoRI y SalI en un plásmido designado pEF-DHFR (pEF-DHFR está descripto en Raum *et al.* Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Los procedimientos anteriormente mencionados fueron todos llevados a cabo de acuerdo con protocolos estándar (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ra edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, New York (2001)).

Ejemplo D5

Determinación en base a Biacore de afinidad de anticuerpo biespecífico a BCMA y CD3 humano y de macaco

Se llevaron a cabo experimentos de análisis Biacore utilizando proteínas de fusión BCMA recombinante con albúmina sérica humana (ALB) para determinar la unión a diana BCMA. Para las mediciones de afinidad de CD3, se utilizaron proteínas de fusión recombinantes que tienen los 27 aminoácidos N-terminales del CD3 épsilon (CD3e) fusionados a la porción FC de anticuerpo humano. Esta proteína recombinante existe en una versión humana CD3e1-27 y en una versión macaco cangrejero CD3e, ambas conteniendo el epítope del ligante CD3 en los anticuerpos biespecíficos.

En detalle, chips sensores CM5 (GE Healthcare) fueron inmovilizados con aproximadamente 100 a 150 RU del antígeno recombinante respectivo utilizando buffer acetato pH 4,5 de acuerdo con el manual del fabricante. Las muestras de anticuerpo biespecífico fueron cargadas en cinco concentraciones: 50 nM, 25 nM, 12,5 nM, 6,25 nM y 3,13 nM diluidos en buffer de corrida HBS-EP (GE Healthcare). El caudal fue de 30 a 35 µl/min durante 3 min, luego se aplicó buffer de corrida HBS-EP durante 8 min nuevamente a un caudal de 30 a 35 µl/ml. La regeneración del chip fue llevada a cabo utilizando glicina 10 mM, NaCl 0,5 M pH 2,45. Los conjuntos de datos fueron analizados utilizando el Programa BiaEval (ver Figura D4). En general, se llevaron a cabo dos experimentos independientes.

Ejemplo D6

Unión biespecífica y reactividad cruzada entre especies

Para citometría de flujo se incubaron 200000 células de las respectivas líneas celulares durante 30 min sobre hielo con 50 µl de moléculas biespecíficas purificadas a una concentración de 5 µg/ml. Las células fueron lavadas dos veces en PBS/FCS 2% y se detectó la unión de los constructos con un anticuerpo PentaHis murino (Qiagen; diluido 1:20 en 50 µl de PBS/FCS 2%). Luego del lavado, los anticuerpos PentaHis unidos fueron detectados con un anticuerpo Fc gamma-específico (Dianova) conjugado a ficoeritrina, diluidos 1:100 en PBS/FCS 2%.

Ejemplo D7

Determinación en base a Scatchard de afinidad de anticuerpo biespecífico a BCMA humano y de macaco

Para el análisis Scatchard, se llevan a cabo experimentos de unión por saturación utilizando un sistema de detección monovalente desarrollado en Micromet (anti-His Fab/Alexa 488) para determinar precisamente la unión monovalente de los anticuerpos biespecíficos a la respectiva línea celular.

Se incuban 2 x 10^4 células de la respectiva línea celular (línea celular CHO que expresa BCMA humano de manera recombinante, línea celular CHO que expresa BCMA de macaco de manera recombinante) con cada 50 µl de una serie triplete de dilución (ocho diluciones a 1:2) del respectivo anticuerpo biespecífico para BCMA comenzando en 100 nM seguido de 16 h de incubación a 4°C bajo agitación y una etapa de lavado residual. Luego, las células son incubadas durante 30 min adicionales con 30 µl de una solución anti-His Fab/Alexa488 (Micromet; 30 µg/ml).

Luego de una etapa de lavado, las células son resuspendidas en 150 µl de buffer FACS conteniendo 3,5 % de formaldehido, son incubadas durante 15 min adicionales, centrifugadas, resuspendidas en buffer FACS y analizadas utilizando una máquina FACS CantoII y un programa FACS Diva. Los datos son generados a partir de dos conjuntos de experimentos independientes. Los valores se grafican como curvas de unión hiperbólicas. El respectivo análisis Scatchard es calculado para extrapolar la unión máxima (Bmax). Las concentraciones de anticuerpos biespecíficos en la unión máxima media son determinadas reflejando las respectivas KDs. Los valores de mediciones por triplicado son graficados como curvas hiperbólicas. La unión máxima es determinada utilizando la evaluación Scatchard y se calculan las respectivas KDs.

Ejemplo D8

Actividad citotóxica

8.1 Ensayo de liberación de Cromo con células T humanas estimuladas

Las células T estimuladas enriquecidas en células T $CD8^+$ fueron obtenidas como se describe a continuación:

Una placa de Petri (145 mm de diámetro, Greiner bio-one GmbH, Kremsmünster) fue recubierta con un anticuerpo específico anti-CD3 disponible comercialmente (OKT3, Orthoclone) en una concentración final de 1 µg/ml durante 1 hora a 37°C. La proteína no unida fue removida mediante una etapa de lavado con PBS. Se agregaron $3 - 5 \times 10^7$ PBMC humanas a la placa de Petri pre-recubierta en 120 ml de RPMI 1640 con glutamina estabilizada / 10% FCS / IL-2 20 U/ml (Proleukin®, Chiron) y fueron estimuladas durante 2 días. Al tercer día, las células fueron recolectadas y lavadas una vez con RPMI 1640. Se agregó IL-2 hasta una concentración final de 20 U/ml y las células fueron cultivadas nuevamente durante un día en el mismo medio de cultivo anterior.

Se enriquecieron linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ (CTLs) mediante remoción de células T $CD4^+$ y células NK $CD56^+$ utilizando perlas Dynal-Beads de acuerdo con el protocolo del fabricante.

Se lavaron células CHO diana transfectadas con BCMA de macaco o humano dos veces con PBS y se marcaron con ^{51}Cr de 11,1 MBq en un volumen final de 100 µl de RPMI con 50% FCS durante 60 minutos a 37°C. Subsiguientemente, las células diana marcadas fueron lavadas 3 veces con 5 ml de RPMI y luego fueron utilizadas en el ensayo de citotoxicidad. El ensayo fue llevado a cabo en una placa de 96 pocillos en un volumen total de 200 µl de RPMI suplementado con una relación E:T de 10:1. Se utilizo una concentración inicial de 0,01 – 1 µg/ml de anticuerpo biespecífico purificado y diluciones al tercio de los mismos. El tiempo de incubación para el ensayo fue de 18 horas. La citotoxicidad fue determinada como valores relativos de cromo liberado en el sobrenadante en relación con la diferencia de lisis máxima (adición de Triton-X) y lisis espontánea (sin células efectoras). Todas las mediciones fueron llevadas a cabo por cuadruplicado. La medición de actividad de cromo en los sobrenadantes fue llevada a cabo en un contador gamma

Wizard 3" (Perkin Elmer Life Sciences GmbH, Köln, Alemania). El análisis de los resultados fue llevado a cabo con Prism 5 para Windows (versión 5.0, GraphPad Software Inc., San Diego, California, EE.UU.). Los valores de EC_{50} calculados por el programa de análisis a partir de las curvas de respuesta a dosis sigmoideas fueron utilizados para comparación de actividad citotóxica (ver Figura D5).

8.2 Ensayo de citotoxicidad en base a FACS con PBMC humanas no estimuladas

Aislamiento de células efectoras

Se prepararon células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) mediante centrifugación con gradiente de densidad en Ficoll a partir de preparaciones de linfocitos enriquecidos (capas leucocitarias), un producto secundario de los bancos de sangre que recolectan sangre para transfusiones. Las capas leucocitarias fueron proporcionadas por un banco de sangre local y las PBMC fueron preparadas en el mismo día de la recolección de sangre. Luego de la centrifugación por densidad con Ficoll y extensivos lavados con PBS Dulbecco (Gibco), los eritrocitos remanentes fueron removidos de las PBMC vía incubación con buffer para lisis de eritrocitos (NH_4Cl 155 mM, $KHCO_3$ 10 mM, EDTA 100 µM). Las plaquetas fueron removidas vía el sobrenadante con centrifugación de PBMC a 100 x g. Los linfocitos remanentes comprendían principalmente linfocitos B y T, células NK y monocitos. Las PBMC fueron mantenidas en cultivo a 37°C/5% CO_2 en medio RPMI (Gibco) con 10% FCS (Gibco).

Remoción de células $CD14^+$ y $CD56^+$

Para remoción de células $CD14^+$, se utilizaron MicroBeads CD14 humanas (Milteny Biotec, MACS, #130-050-201), para remoción de células NK MicroBeads CD56 humanas (MACS, #130-050-401). Las PBMC fueron contadas y centrifugadas durante 10 min a temperatura ambiente con 300 x g. El sobrenadante fue descartado y el sedimento (pellet) celular fue resuspendido en buffer para aislamiento MACS [80 µl/10^7 células; PBS (Invitrogen, #20012-043), FBS 0,5% (v/v) (Gibco, #10270-106), EDTA 2 mM (Sigma-Aldrich, #E-6511)]. Se agregaron MicroBeads CD14 y MicroBeads CD56 (20 µl/10^7 células) y se incubaron durante 15 min a 4 - 8°C. Las células fueron lavadas con buffer para aislamiento MACS (1 - 2 ml/10^7 células). Luego de la centrifugación (ver anteriormente), el sobrenadante fue descartado y las células fueron resuspendidas en buffer para aislamiento MACS (500 µl/10^8 células). Se aislaron luego células CD14/CD56 negativas utilizando Columnas LS (Miltenyi Biotec, #130-042-401). Las PBMC sin células CD14+/CD56+ fueron cultivadas en medio completo RPMI es decir RPMI1640 (Biochrom AG, #FG1215) suplementado con 10% FBS (Biochrom AG, #S0115), 1x de aminoácidos no esenciales (Biochrom AG, #K0293), buffer Hepes 10 mM (Biochrom AG, #L1613), piruvato de sodio 1 mM (Biochrom AG, #L0473) y penicilina/estreptomicina 100 U/ml (Biochrom AG, #A2213) a 37°C en un incubador hasta que fue necesario.

Marcado de células diana

Para el análisis de lisis celular en ensayos de citometría de flujo, se utilizó el colorante fluorescente de membrana $DiOC_{18}$ (DiO) (Molecular Probes, #V22886) para marcar las células CHO transfectadas con BCMA humano o BCMA de macaco, como células diana, y para distinguirlas de las células efectoras. Brevemente, las células fueron cosechadas, lavadas una vez con PBS y ajustadas a 10^6 células/ml en PBS conteniendo 2 % (v/v) de FBS y el colorante de membrana DiO (5 µl/10^6 células). Luego de incubación durante 3 min a 37°C, las células fueron lavadas dos veces en medio RPMI completo y el número de células fue ajustado a 1,25 x 10^5 células/ml. La vitalidad de las células fue determinada utilizando solución de EosinaG isotónica 0,5 % (v/v) (Roth, #45380).

Análisis en base a citometría de flujo

Este ensayo fue diseñado para cuantificar la lisis de células CHO transfectadas con BCMA de macaco o humano en presencia de diluciones seriadas de anticuerpos biespecíficos para BCMA.

Se mezclaron volúmenes iguales de células diana y células efectoras marcadas con DiO (es decir PBMC sin células $CD14^+$), resultando en una relación celular E:T de 10:1. Se transfirieron 160 µl de esta suspensión a cada pocillo de una placa de 96 pocillos. Se agregaron 40 µl de diluciones seriadas de los anticuerpos biespecíficos para BCMA y un control biespecífico negativo (un anticuerpo biespecífico en base a CD3 que reconoce un antígeno diana irrelevante) o medio RPMI completo como un control negativo adicional. La reacción citotóxica mediada por anticuerpo biespecífico procedió durante 48 horas en un incubador humidificado con 7% de CO_2. Luego las células fueron transferidas a una nueva placa de 96 pocillos y la pérdida de integridad de membrana de células diana fue monitoreada mediante agregado de ioduro de propidio (PI) a una concentración final de 1 µg/ml. El PI es un colorante impermeable de membrana que normalmente es excluido de células viable, mientras que las células muertas lo toman y se vuelven identificables por emisión fluorescente.

Las muestras se midieron mediante citometría de flujo en un instrumento FACSCanto II y se analizaron con un programa FACSDiva (ambos de Becton Dickinson).

Las células diana fueron identificadas como células DiO positivas. Las células diana PI-negativas fueron clasificadas como células diana vivas. El porcentaje de citotoxicidad fue calculado de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Citotoxicidad}\,[\%] = \frac{n_{\text{células diana muertas}}}{n_{\text{células diana}}} \times 100$$

n = número de eventos

Se graficó el porcentaje de citotoxicidad en función de las correspondientes concentraciones de anticuerpo biespecífico utilizando el programa GraphPad Prism 5 (Graph Pad Software, San Diego). Se analizaron las curvas de respuesta a dosis con los cuatro modelos de regresión logística paramétricos para evaluación de curvas sigmoideas de respuesta a dosis con pendiente de Hill ajustada y se calcularon los valores de EC_{50}.

Ejemplo D9

Exclusión de reactividad cruzada con receptor BAFF

Para citometría de flujo, se incubaron 200000 células de las respectivas líneas celulares durante 30 min sobre hielo con 50 µl de moléculas biespecíficas purificadas a una concentración de 5 µg/ml. Las células fueron lavadas dos veces en PBS con FCS 2% y la unión de los constructos fue detectada con un anticuerpo PentaHis murino (Qiagen; diluido 1:20 en 50 µl de PBS con FCS 2%). Luego del lavado, los anticuerpos PentaHis unidos fueron detectados con un anticuerpo Fc gamma-específico (Dianova) conjugado a ficoeritrina, diluido 1:100 en PBS con FCS 2%. Las muestras se midieron mediante citometría de flujo en un instrumento FACSCanto II y se analizaron mediante el programa FACSDiva (ambos de Becton Dickinson). Los ligantes biespecíficos no mostraron tener reactividad cruzada con el receptor BAFF.

Ejemplo D10

Actividad citotóxica

Se analiza la potencia de los anticuerpos biespecíficos para BCMA tipo humano para redirigir células T efectoras contra células diana que expresan BCMA en cinco ensayos de citotoxicidad *in vitro* adicionales:

1. Se midió la potencia de anticuerpos biespecíficos para BCMA para redirigir células T efectoras humanas estimuladas contra una línea celular de tumor (humano) BCMA-positiva en un ensayo de liberación de cromo-51.
2. Se midió la potencia de anticuerpos biespecíficos para BCMA para redirigir las células T en PBMC humanas no estimuladas contra células CHO transfectadas con BCMA humano en un ensayo de citotoxicidad en base a FACS.
3. Se midió la potencia de anticuerpos biespecíficos para BCMA para redirigir las células T en PBMC humana no estimuladas contra una línea celular de tumor (humano) BCMA-positiva en un ensayo de citotoxicidad en base a FACS.
4. Para la confirmación de que la reactividad cruzada de los anticuerpos biespecíficos de BCMA son capaces de redirigir las células T de macaco contra células CHO transfectadas con BCMA de macaco, se lleva a cabo un ensayo de citotoxicidad en base a FACS con una línea de células T de macaco como células T efectoras.
5. Se determina la diferencia (gap) de potencia entre las formas monomérica y dimérica de los anticuerpos biespecíficos de BCMA en un ensayo de liberación de cromo-51 utilizando células CHO transfectadas con BCMA humano como células diana y células T humanas estimuladas como células efectoras.

SEQ ID NO	Designación	Designación	Formato / fuente	Tipo	Secuencia
1	BCMA-1	BC 5G9 91-C7-B10	VH CDR1	aa	NYDMA
2	BCMA-1	BC 5G9 91-C7-B10	VH CDR2	aa	SIITSGDATYYRDSVKG
3	BCMA-1	BC 5G9 91-C7-B10	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
4	BCMA-1	BC 5G9 91-C7-B10	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD
5	BCMA-1	BC 5G9 91-C7-B10	VL CDR2	aa	GASNRHT
6	BCMA-1	BC 5G9 91-C7-B10	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
7	BCMA-1	BC 5G9 91-C7-B10	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSS
8	BCMA-1	BC 5G9 91-C7-B10	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GREFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
9	BCMA-1	BC 5G9 91-C7-B10	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGREFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
10	BCMA-1 HL x CD3 HL	BC 5G9 91-C7-B10 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGREFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
11	BCMA-2	BC 5G9 91-C7-D8	VH CDR1	aa	NYDMA
12	BCMA-2	BC 5G9 91-C7-D8	VH CDR2	aa	SIITSGDMTYYRDSVKG

13	BCMA-2	BC 5G9 91-C7-D8	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
14	BCMA-2	BC 5G9 91-C7-D8	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD
15	BCMA-2	BC 5G9 91-C7-D8	VL CDR2	aa	GASNRHT
16	BCMA-2	BC 5G9 91-C7-D8	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
17	BCMA-2	BC 5G9 91-C7-D8	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSS
18	BCMA-2	BC 5G9 91-C7-D8	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GREFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
19	BCMA-2	BC 5G9 91-C7-D8	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGREFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
20	BCMA-2 HL x CD3 HL	BC 5G9 91-C7-D8 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGREFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
21	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VH CDR1	aa	NYDMA
22	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VH CDR2	aa	SIITSGDATYYRDSVKG
23	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
24	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD
25	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VL CDR2	aa	GASNRHT
26	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT

27	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSS
28	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
29	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
30	BCMA-3 HL x CD3 HL	BC 5G9 91-E4-B10 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
31	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VH CDR1	aa	NYDMA
32	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VH CDR2	aa	SIITSGDMTYYRDSVKG
33	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
34	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD
35	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VL CDR2	aa	GASNRHT
36	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
37	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSS
38	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
39	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK

40	BCMA-4 HL x CD3 HL	BC 5G9 91-E4-D8 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
41	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	VH CDR1	aa	NYDMA
42	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	VH CDR2	aa	SIITSGDATYYRDSVKG
43	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
44	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD
45	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	VL CDR2	aa	GASNRHT
46	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
47	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSS
48	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	VL	aa	EIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
49	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
50	BCMA-5 HL x CD3 HL	BC 5G9 91-D2-B10 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

142

51	BCMA-6	BC 5G9 91-D2-D8	VH CDR1	aa	NYDMA
52	BCMA-6	BC 5G9 91-D2-D8	VH CDR2	aa	SIITSGDMTYYRDSVKG
53	BCMA-6	BC 5G9 91-D2-D8	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
54	BCMA-6	BC 5G9 91-D2-D8	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD
55	BCMA-6	BC 5G9 91-D2-D8	VL CDR2	aa	GASNRHT
56	BCMA-6	BC 5G9 91-D2-D8	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
57	BCMA-6	BC 5G9 91-D2-D8	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSS
58	BCMA-6	BC 5G9 91-D2-D8	VL	aa	EIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
59	BCMA-6	BC 5G9 91-D2-D8	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
60	BCMA-6 HL x CD3 HL	BC 5G9 91-D2-D8 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
61	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B10	VH CDR1	aa	NYDMA
62	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B10	VH CDR2	aa	SIITSGDATYYRDSVKG
63	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B10	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
64	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B10	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD

143

65	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B10	VL CDR2	aa	GASNRHT
66	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B10	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
67	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B10	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSS
68	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B10	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISSLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
69	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B10	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
70	BCMA-7 HL x CD3 HL	BC 5G9 92-E10B10 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
71	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VH CDR1	aa	NYDMA
72	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VH CDR2	aa	SIITSGDMTYYRDSVKG
73	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
74	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD
75	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VL CDR2	aa	GASNRHT
76	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
77	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSS
78	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS

					GTEFTLTISSLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
79	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
80	BCMA-8 HL x CD3 HL	BC 5G9 92-E10-D8 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
81	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	VH CDR1	aa	NYWIH
82	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	VH CDR2	aa	AIYPGNSDTHYNQKFQG
83	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	VH CDR3	aa	SSYYYDGSLFAS
84	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	VL CDR1	aa	RSSQSIVHSNGNTYLY
85	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	VL CDR2	aa	RVSNRFS
86	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	VL CDR3	aa	FQGSTLPFT
87	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSS
88	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
89	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
90	BCMA-9 HL x CD3 HL	BC H1 38-D2-A4 HL	molécula biespecífi	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG

		x CD3 HL	ca		GSDIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
91	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	VH CDR1	aa	NYWIH
92	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	VH CDR2	aa	AIYPGNSDTHYNQKFQG
93	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	VH CDR3	aa	SSYYYDGSLFAS
94	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	VL CDR1	aa	RSSQSIVHSNGNTYLY
95	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	VL CDR2	aa	RVSNRFS
96	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	VL CDR3	aa	FQGSHLPFT
97	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSS
98	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIK
99	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIK
100	BCMA-10 HL x CD3 HL	BC H1 38-D2-F12 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
101	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VH CDR1	aa	NYWIH

146

102	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VH CDR2	aa	AIYPGNSDTHYNQKFQG
103	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VH CDR3	aa	SSYYYDGSLFAS
104	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VL CDR1	aa	KSSQSIVHSNGNTYLY
105	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VL CDR2	aa	RVSNRFS
106	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VL CDR3	aa	FQGSTLPFT
107	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSS
108	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
109	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
110	BCMA-11 HL x CD3 HL	BC H1 38-C1-A4 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
111	BCMA-12	BC H1 38-C1-F12	VH CDR1	aa	NYWIH
112	BCMA-12	BC H1 38-C1-F12	VH CDR2	aa	AIYPGNSDTHYNQKFQG
113	BCMA-12	BC H1 38-C1-F12	VH CDR3	aa	SSYYYDGSLFAS
114	BCMA-12	BC H1 38-C1-F12	VL CDR1	aa	KSSQSIVHSNGNTYLY
115	BCMA-12	BC H1 38-C1-F12	VL CDR2	aa	RVSNRFS

116	BCMA-12	BC H1 38-C1-F12	VL CDR3	aa	FQGSHLPFT
117	BCMA-12	BC H1 38-C1-F12	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSS
118	BCMA-12	BC H1 38-C1-F12	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIK
119	BCMA-12	BC H1 38-C1-F12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIK
120	BCMA-12 HL x CD3 HL	BC H1 38-C1-F12 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
121	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	VH CDR1	aa	NYWIH
122	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	VH CDR2	aa	AIYPGNSDTHYNQKFQG
123	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	VH CDR3	aa	SSYYYDGSLFAS
124	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	VL CDR1	aa	KSSQSIVHSNGNTYLY
125	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	VL CDR2	aa	RVSNRFS
126	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	VL CDR3	aa	FQGSTLPFT
127	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	VH	aa	QVQLVQSGAVVAKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWMGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTTDTSASTAYMELSSLRNEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSS
128	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK

129	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAVVAKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWMGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTTDTSASTAYMELSSLRNEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
130	BCMA-13 HL x CD3 HL	BC H1 39-B2-A4 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAVVAKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWMGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTTDTSASTAYMELSSLRNEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
131	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VH CDR1	aa	NYWIH
132	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VH CDR2	aa	AIYPGNSDTHYNQKFQG
133	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VH CDR3	aa	SSYYYDGSLFAS
134	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VL CDR1	aa	KSSQSIVHSNGNTYLY
135	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VL CDR2	aa	RVSNRFS
136	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VL CDR3	aa	FQGSHLPFT
137	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VH	aa	QVQLVQSGAVVAKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWMGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTTDTSASTAYMELSSLRNEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSS
138	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIK
139	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	scFv	aa	QVQLVQSGAVVAKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWMGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTTDTSASTAYMELSSLRNEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIK
140	BCMA-14 HL x CD3 HL	BC H1 39-B2-F12 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAVVAKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWMGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTTDTSASTAYMELSSLRNEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD

149

					RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
141	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	VH CDR1	aa	SYWIH
142	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	VH CDR2	aa	AIYPGNSDTHYNQKFQG
143	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	VH CDR3	aa	SSYYYDGSLFAD
144	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	VL CDR1	aa	KSSQSIVHSNGNTYLY
145	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	VL CDR2	aa	RVSNRFS
146	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	VL CDR3	aa	FQGSTLPFT
147	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTSYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTRDTSASTAYMELSSLRSEDSAVYYCTRSSYYYDGSLFADWGQGTLVTVSS
148	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
149	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTSYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTRDTSASTAYMELSSLRSEDSAVYYCTRSSYYYDGSLFADWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
150	BCMA-15 HL x CD3 HL	BC H1 39-C9-A4 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTSYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTRDTSASTAYMELSSLRSEDSAVYYCTRSSYYYDGSLFADWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
151	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	VH CDR1	aa	SYWIH

152	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	VH CDR2	aa	AIYPGNSDTHYNQKFQG
153	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	VH CDR3	aa	SSYYYDGSLFAD
154	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	VL CDR1	aa	KSSQSIVHSNGNTYLY
155	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	VL CDR2	aa	RVSNRFS
156	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	VL CDR3	aa	FQGSHLPFT
157	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTSYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTRDTSASTAYMELSSLRSEDSAVYYCTRSSYYYDGSLFADWGQGTLVTVSS
158	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIK
159	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTSYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTRDTSASTAYMELSSLRSEDSAVYYCTRSSYYYDGSLFADWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIK
160	BCMA-16 HL x CD3 HL	BC H1 39-C9-F12 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTSYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTRDTSASTAYMELSSLRSEDSAVYYCTRSSYYYDGSLFADWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
161	BCMA-17	BC C3 33-D7-E6	VH CDR1	aa	NFDMA
162	BCMA-17	BC C3 33-D7-E6	VH CDR2	aa	SITTGADHAIYADSVKG
163	BCMA-17	BC C3 33-D7-E6	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
164	BCMA-17	BC C3 33-D7-E6	VL CDR1	aa	RASQGISNYLN
165	BCMA-17	BC C3 33-D7-E6	VL CDR2	aa	YTSNLQS

166	BCMA-17	BC C3 33-D7-E6	VL CDR3	aa	QQYDISSYT
167	BCMA-17	BC C3 33-D7-E6	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
168	BCMA-17	BC C3 33-D7-E6	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIK
169	BCMA-17	BC C3 33-D7-E6	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIK
170	BCMA-17 HL x CD3 HL	BC C3 33-D7-E6 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
171	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B1	VH CDR1	aa	NFDMA
172	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B1	VH CDR2	aa	SITTGADHAIYADSVKG
173	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B1	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
174	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B1	VL CDR1	aa	RASQGISNYLN
175	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B1	VL CDR2	aa	YTSNLQS
176	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B1	VL CDR3	aa	MGQTISSYT
177	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B1	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
178	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK

179	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
180	BCMA-18 HL x CD3 HL	BC C3 33-D7-E6B1 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
181	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VH CDR1	aa	NFDMA
182	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VH CDR2	aa	SITTGADHAIYADSVKG
183	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
184	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VL CDR1	aa	RASQGISNYLN
185	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VL CDR2	aa	YTSNLQS
186	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VL CDR3	aa	QQYDISSYT
187	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
188	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIK
189	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIK
190	BCMA-19 HL x CD3 HL	BC C3 33-F8-E6 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS

					GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
191	BCMA-20	BC C3 33-F8-E6B1	VH CDR1	aa	NFDMA
192	BCMA-20	BC C3 33-F8-E6B1	VH CDR2	aa	SITTGADHAIYADSVKG
193	BCMA-20	BC C3 33-F8-E6B1	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
194	BCMA-20	BC C3 33-F8-E6B1	VL CDR1	aa	RASQGISNYLN
195	BCMA-20	BC C3 33-F8-E6B1	VL CDR2	aa	YTSNLQS
196	BCMA-20	BC C3 33-F8-E6B1	VL CDR3	aa	MGQTISSYT
197	BCMA-20	BC C3 33-F8-E6B1	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
198	BCMA-20	BC C3 33-F8-E6B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
199	BCMA-20	BC C3 33-F8-E6B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
200	BCMA-20 HL x CD3 HL	BC C3 33-F8-E6B1 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
201	BCMA-21	BC C3 33-F9-E6	VH CDR1	aa	NFDMA

202	BCMA-21	BC C3 33-F9-E6	VH CDR2	aa	SITTGADHAIYADSVKG
203	BCMA-21	BC C3 33-F9-E6	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
204	BCMA-21	BC C3 33-F9-E6	VL CDR1	aa	RASQGISNYLN
205	BCMA-21	BC C3 33-F9-E6	VL CDR2	aa	YTSNLQS
206	BCMA-21	BC C3 33-F9-E6	VL CDR3	aa	QQYDISSYT
207	BCMA-21	BC C3 33-F9-E6	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
208	BCMA-21	BC C3 33-F9-E6	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIK
209	BCMA-21	BC C3 33-F9-E6	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIK
210	BCMA-21 HL x CD3 HL	BC C3 33-F9-E6 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
211	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	VH CDR1	aa	NFDMA
212	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	VH CDR2	aa	SITTGADHAIYAESVKG
213	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
214	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	VL CDR1	aa	RASQGISNYLN
215	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	VL CDR2	aa	YTSNLQS

216	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	VL CDR3	aa	MGQTISSYT
217	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYAESVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
218	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
219	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYAESVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
220	BCMA-22 HL x CD3 HL	BC C3 33-F9-E6B1-E HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYAESVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
221	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	VH CDR1	aa	NFDMA
222	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	VH CDR2	aa	SITTGADHAIYADSVKG
223	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
224	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	VL CDR1	aa	RASQGISNYLN
225	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	VL CDR2	aa	YTSNLQS
226	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	VL CDR3	aa	MGQTISSYT
227	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
228	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK

229	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
230	BCMA-23 HL x CD3 HL	BC C3 33-F10-E6B1 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
231	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	VH CDR1	aa	DYYIN
232	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
233	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
234	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
235	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	VL CDR2	aa	KVSNRFS
236	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	VL CDR3	aa	AETSHVPWT
237	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
238	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKINRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
239	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKINRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
240	BCMA-24 HL x CD3 HL	BC B6 64-H5-A4 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF

					SGSGSGTDFTLKINRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
241	BCMA-25	BC B6 64-H5-H9	VH CDR1	aa	DYYIN
242	BCMA-25	BC B6 64-H5-H9	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
243	BCMA-25	BC B6 64-H5-H9	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
244	BCMA-25	BC B6 64-H5-H9	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
245	BCMA-25	BC B6 64-H5-H9	VL CDR2	aa	KVSNRFS
246	BCMA-25	BC B6 64-H5-H9	VL CDR3	aa	LTTSHVPWT
247	BCMA-25	BC B6 64-H5-H9	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
248	BCMA-25	BC B6 64-H5-H9	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKINRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
249	BCMA-25	BC B6 64-H5-H9	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKINRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
250	BCMA-25 HL x CD3 HL	BC B6 64-H5-H9 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKINRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
251	BCMA-26	BC B6 65-B5-A4	VH CDR1	aa	DYYIN

252	BCMA-26	BC B6 65-B5-A4	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
253	BCMA-26	BC B6 65-B5-A4	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
254	BCMA-26	BC B6 65-B5-A4	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
255	BCMA-26	BC B6 65-B5-A4	VL CDR2	aa	KVSNRFS
256	BCMA-26	BC B6 65-B5-A4	VL CDR3	aa	AETSHVPWT
257	BCMA-26	BC B6 65-B5-A4	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
258	BCMA-26	BC B6 65-B5-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
259	BCMA-26	BC B6 65-B5-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
260	BCMA-26 HL x CD3 HL	BC B6 65-B5-A4 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
261	BCMA-27	BC B6 65-B5-H9	VH CDR1	aa	DYYIN
262	BCMA-27	BC B6 65-B5-H9	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
263	BCMA-27	BC B6 65-B5-H9	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
264	BCMA-27	BC B6 65-B5-H9	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
265	BCMA-27	BC B6 65-B5-H9	VL CDR2	aa	KVSNRFS

159

266	BCMA-27	BC B6 65-B5-H9	VL CDR3	aa	LTTSHVPWT
267	BCMA-27	BC B6 65-B5-H9	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
268	BCMA-27	BC B6 65-B5-H9	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
269	BCMA-27	BC B6 65-B5-H9	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
270	BCMA-27 HL x CD3 HL	BC B6 65-B5-H9 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
271	BCMA-28	BC B6 65-H7-A4	VH CDR1	aa	DYYIN
272	BCMA-28	BC B6 65-H7-A4	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
273	BCMA-28	BC B6 65-H7-A4	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
274	BCMA-28	BC B6 65-H7-A4	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
275	BCMA-28	BC B6 65-H7-A4	VL CDR2	aa	KVSNRFS
276	BCMA-28	BC B6 65-H7-A4	VL CDR3	aa	AETSHVPWT
277	BCMA-28	BC B6 65-H7-A4	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
278	BCMA-28	BC B6 65-H7-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK

279	BCMA-28	BC B6 65-H7-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
280	BCMA-28 HL x CD3 HL	BC B6 65-H7-A4 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
281	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VH CDR1	aa	DYYIN
282	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
283	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
284	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
285	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VL CDR2	aa	KVSNRFS
286	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VL CDR3	aa	LTTSHVPWT
287	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
288	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
289	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
290	BCMA-29 HL x CD3 HL	BC B6 65-H7-H9 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF

					SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
291	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	VH CDR1	aa	DYYIN
292	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
293	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
294	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
295	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	VL CDR2	aa	KVSNRFS
296	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	VL CDR3	aa	AETSHVPWT
297	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
298	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
299	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
300	BCMA-30 HL x CD3 HL	BC B6 65-H8-A4 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
301	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VH CDR1	aa	DYYIN

162

302	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
303	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
304	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
305	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VL CDR2	aa	KVSNRFS
306	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VL CDR3	aa	LTTSHVPWT
307	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
308	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
309	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
310	BCMA-31 HL x CD3 HL	BC B6 65-H8-H9 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
311	BCMA-32	BC A7 27-A6-G7	VH CDR1	aa	NHIIH
312	BCMA-32	BC A7 27-A6-G7	VH CDR2	aa	YINPYPGYHAYNEKFQG
313	BCMA-32	BC A7 27-A6-G7	VH CDR3	aa	DGYYRDTDVLDY
314	BCMA-32	BC A7 27-A6-G7	VL CDR1	aa	QASQDISNYLN
315	BCMA-32	BC A7 27-A6-G7	VL CDR2	aa	YTSRLHT

163

316	BCMA-32	BC A7 27-A6-G7	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT
317	BCMA-32	BC A7 27-A6-G7	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTLVTVSS
318	BCMA-32	BC A7 27-A6-G7	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
319	BCMA-32	BC A7 27-A6-G7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
320	BCMA-32 HL x CD3 HL	BC A7 27-A6-G7 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
321	BCMA-33	BC A7 27-A6-H11	VH CDR1	aa	NHIIH
322	BCMA-33	BC A7 27-A6-H11	VH CDR2	aa	YINPYDGWGDYNEKFQG
323	BCMA-33	BC A7 27-A6-H11	VH CDR3	aa	DGYYRDADVLDY
324	BCMA-33	BC A7 27-A6-H11	VL CDR1	aa	QASQDISNYLN
325	BCMA-33	BC A7 27-A6-H11	VL CDR2	aa	YTSRLHT
326	BCMA-33	BC A7 27-A6-H11	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT
327	BCMA-33	BC A7 27-A6-H11	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDADVLDYWGQGTLVTVSS
328	BCMA-33	BC A7 27-A6-H11	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK

329	BCMA-33	BC A7 27-A6-H11	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDADVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
330	BCMA-33 HL x CD3 HL	BC A7 27-A6-H11 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDADVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
331	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	VH CDR1	aa	NHIIH
332	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	VH CDR2	aa	YINPYPGYHAYNEKFQG
333	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	VH CDR3	aa	DGYYRDTDVLDY
334	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	VL CDR1	aa	QASQDISNYLN
335	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	VL CDR2	aa	YTSRLHT
336	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT
337	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTLVTVSS
338	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GTDFTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
339	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
340	BCMA-34 HL x CD3 HL	BC A7 27-C4-G7 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS

					GSGTDFTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
341	BCMA-35	BC A7 27-C4-H11	VH CDR1	aa	NHIIH
342	BCMA-35	BC A7 27-C4-H11	VH CDR2	aa	YINPYDGWGDYNEKFQG
343	BCMA-35	BC A7 27-C4-H11	VH CDR3	aa	DGYYRDADVLDY
344	BCMA-35	BC A7 27-C4-H11	VL CDR1	aa	QASQDISNYLN
345	BCMA-35	BC A7 27-C4-H11	VL CDR2	aa	YTSRLHT
346	BCMA-35	BC A7 27-C4-H11	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT
347	BCMA-35	BC A7 27-C4-H11	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDADVLDYWGQGTLVTVSS
348	BCMA-35	BC A7 27-C4-H11	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GTDFTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
349	BCMA-35	BC A7 27-C4-H11	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDADVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
350	BCMA-35 HL x CD3 HL	BC A7 27-C4-H11 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDADVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
351	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	VH CDR1	aa	NHIIH

166

352	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	VH CDR2	aa	YINPYPGYHAYNQKFQG
353	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	VH CDR3	aa	DGYYRDTDVLDY
354	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	VL CDR1	aa	QASQDISNYLN
355	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	VL CDR2	aa	YTSRLHT
356	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT
357	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	VH	aa	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNQKFQGR VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTLVTVSS
358	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGRAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GTDYSFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
359	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	scFv	aa	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNQKFQGR VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGRAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDYSFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
360	BCMA-36 HL x CD3 HL	BC A7 15-H2-G7 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNQKFQGR VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGRAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDYSFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
361	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VH CDR1	aa	NHIIH
362	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VH CDR2	aa	YINPYDGWGDYNQKFQG
363	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VH CDR3	aa	DGYYRDADVLDY
364	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VL CDR1	aa	QASQDISNYLN
365	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VL CDR2	aa	YTSRLHT

366	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT
367	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VH	aa	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNQKFQGR VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDGYYRDADVLDYWGQGTLVTVSS
368	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGRAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GTDYSFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
369	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	scFv	aa	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNQKFQGR VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDGYYRDADVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGRAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDYSFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
370	BCMA-37 HL x CD3 HL	BC A7 15-H2-H11 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNQKFQGR VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDGYYRDADVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGRAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDYSFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
371	BCMA-38	BC A7 15-H8-G7	VH CDR1	aa	NHIIH
372	BCMA-38	BC A7 15-H8-G7	VH CDR2	aa	YINPYPGYHAYNQKFQG
373	BCMA-38	BC A7 15-H8-G7	VH CDR3	aa	DGYYRDTDVLDY
374	BCMA-38	BC A7 15-H8-G7	VL CDR1	aa	QASQDISNYLN
375	BCMA-38	BC A7 15-H8-G7	VL CDR2	aa	YTSRLHT
376	BCMA-38	BC A7 15-H8-G7	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT
377	BCMA-38	BC A7 15-H8-G7	VH	aa	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWIGYINPYPGYHAYNQKFQGK VTMTRDTSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTLVTVSS
378	BCMA-38	BC A7 15-H8-G7	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK

379	BCMA-38	BC A7 15-H8-G7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWIGYINPYPGYHAYNQKFQGK VTMTRDTSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
380	BCMA-38 HL x CD3 HL	BC A7 15-H8-G7 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWIGYINPYPGYHAYNQKFQGK VTMTRDTSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
381	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	VH CDR1	aa	NHIIH
382	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	VH CDR2	aa	YINPYDGWGDYNQKFQG
383	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	VH CDR3	aa	DGYYRDADVLDY
384	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	VL CDR1	aa	QASQDISNYLN
385	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	VL CDR2	aa	YTSRLHT
386	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT
387	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	VH	aa	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWIGYINPYDGWGDYNQKFQGK VTMTRDTSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDGYYRDADVLDYWGQGTLVTVSS
388	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
389	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	scFv	aa	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWIGYINPYDGWGDYNQKFQGK VTMTRDTSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDGYYRDADVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
390	BCMA-39 HL x CD3 HL	BC A7 15-H8-H11 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWIGYINPYDGWGDYNQKFQGK VTMTRDTSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDGYYRDADVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS

169

					GSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
391	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	VH CDR1	aa	DYYIN
392	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
393	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
394	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
395	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	VL CDR2	aa	KVSNRFS
396	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	VL CDR3	aa	SQSSTAPWT
397	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
398	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	VL	aa	DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
399	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
400	BCMA-40 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-D4-A12 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
401	BCMA-41	BC 7A4 96-D4-D7	VH CDR1	aa	DYYIN

402	BCMA-41	BC 7A4 96-D4-D7	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
403	BCMA-41	BC 7A4 96-D4-D7	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
404	BCMA-41	BC 7A4 96-D4-D7	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
405	BCMA-41	BC 7A4 96-D4-D7	VL CDR2	aa	KVSNRFS
406	BCMA-41	BC 7A4 96-D4-D7	VL CDR3	aa	SQSSIYPWT
407	BCMA-41	BC 7A4 96-D4-D7	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
408	BCMA-41	BC 7A4 96-D4-D7	VL	aa	DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
409	BCMA-41	BC 7A4 96-D4-D7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
410	BCMA-41 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-D4-D7 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
411	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VH CDR1	aa	DYYIN
412	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
413	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
414	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
415	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VL CDR2	aa	KVSNRFS

416	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VL CDR3	aa	SQSTYPEFT
417	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
418	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VL	aa	DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
419	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
420	BCMA-42 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-D4-E7 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
421	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	VH CDR1	aa	DYYIN
422	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
423	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
424	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
425	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	VL CDR2	aa	KVSNRFS
426	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	VL CDR3	aa	SQSSTAPWT
427	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
428	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK

429	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
430	BCMA-43 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-F4-A12 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
431	BCMA-44	BC 7A4 96-F4-D7	VH CDR1	aa	DYYIN
432	BCMA-44	BC 7A4 96-F4-D7	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
433	BCMA-44	BC 7A4 96-F4-D7	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
434	BCMA-44	BC 7A4 96-F4-D7	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
435	BCMA-44	BC 7A4 96-F4-D7	VL CDR2	aa	KVSNRFS
436	BCMA-44	BC 7A4 96-F4-D7	VL CDR3	aa	SQSSIYPWT
437	BCMA-44	BC 7A4 96-F4-D7	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
438	BCMA-44	BC 7A4 96-F4-D7	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
439	BCMA-44	BC 7A4 96-F4-D7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
440	BCMA-44 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-F4-D7 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF

					SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
441	BCMA-45	BC 7A4 96-F4-E7	VH CDR1	aa	DYYIN
442	BCMA-45	BC 7A4 96-F4-E7	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
443	BCMA-45	BC 7A4 96-F4-E7	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
444	BCMA-45	BC 7A4 96-F4-E7	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
445	BCMA-45	BC 7A4 96-F4-E7	VL CDR2	aa	KVSNRFS
446	BCMA-45	BC 7A4 96-F4-E7	VL CDR3	aa	SQSTYPEFT
447	BCMA-45	BC 7A4 96-F4-E7	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
448	BCMA-45	BC 7A4 96-F4-E7	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
449	BCMA-45	BC 7A4 96-F4-E7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
450	BCMA-45 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-F4-E7 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
451	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VH CDR1	aa	DYYIN

452	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNEKFTG
453	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
454	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
455	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VL CDR2	aa	KVSNRFS
456	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VL CDR3	aa	SQSSTAPWT
457	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
458	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
459	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
460	BCMA-46 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-G2-A12 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
461	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VH CDR1	aa	DYYIN
462	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNEKFTG
463	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
464	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
465	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VL CDR2	aa	KVSNRFS

466	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VL CDR3	aa	SQSSIYPWT
467	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
468	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
469	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
470	BCMA-47 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-G2-D7 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
471	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	VH CDR1	aa	DYYIN
472	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNEKFTG
473	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
474	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
475	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	VL CDR2	aa	KVSNRFS
476	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	VL CDR3	aa	SQSTYPEFT
477	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
478	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK

479	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
480	BCMA-48 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-G2-E7 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
481	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VH CDR1	aa	DYYIN
482	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
483	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
484	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
485	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VL CDR2	aa	KVSNRFS
486	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VL CDR3	aa	SQSSTAPWT
487	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
488	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
489	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
490	BCMA-49 HL x CD3 HL	BC 7A4 97-A3-A12 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF

					SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
491	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	VH CDR1	aa	DYYIN
492	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
493	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
494	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
495	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	VL CDR2	aa	KVSNRFS
496	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	VL CDR3	aa	SQSSIYPWT
497	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
498	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
499	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
500	BCMA-50 HL x CD3 HL	BC 7A4 97-A3-D7 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
501	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VH CDR1	aa	DYYIN

502	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
503	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
504	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
505	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VL CDR2	aa	KVSNRFS
506	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VL CDR3	aa	SQSTYPEFT
507	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
508	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
509	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
510	BCMA-51 HL x CD3 HL	BC 7A4 97-A3-E7 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
511	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	VH CDR1	aa	NAWMD
512	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	VH CDR2	aa	QITAKSNNYATYYAEPVKG
513	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	VH CDR3	aa	DGYH
514	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	VL CDR1	aa	RASEDIRNGLA
515	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	VL CDR2	aa	NANSLHT

516	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	VL CDR3	aa	EDTSKYPYT
517	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	VH	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAEPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSS
518	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGETVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGS GTEFTLKISSLQPEDEATYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIK
519	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	scFv	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAEPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGETVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTEF TLKISSLQPEDEATYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIK
520	BCMA-52 HL x CD3 HL	BC E11 19-F11-F8 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAEPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGETVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTEF TLKISSLQPEDEATYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
521	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VH CDR1	aa	NAWMD
522	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VH CDR2	aa	QITAKSNNYATYYAAPVKG
523	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VH CDR3	aa	DGYH
524	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VL CDR1	aa	RASEDIRNGLA
525	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VL CDR2	aa	NANSLHS
526	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VL CDR3	aa	EDTSKYPYT
527	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VH	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSS
528	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTIKCRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSMQPEDEGTYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIK

180

529	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	scFv	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIKCRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSMQPEDEGTYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIK
530	BCMA-53 HL x CD3 HL	BC E11 19-G3-F8 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIKCRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSMQPEDEGTYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
531	BCMA-54	BC E11 19-B2-F8	VH CDR1	aa	NAWMD
532	BCMA-54	BC E11 19-B2-F8	VH CDR2	aa	QITAKSNNYATYYAAPVKG
533	BCMA-54	BC E11 19-B2-F8	VH CDR3	aa	DGYH
534	BCMA-54	BC E11 19-B2-F8	VL CDR1	aa	RASEDIRNGLA
535	BCMA-54	BC E11 19-B2-F8	VL CDR2	aa	NANSLHT
536	BCMA-54	BC E11 19-B2-F8	VL CDR3	aa	EDTSKYPYT
537	BCMA-54	BC E11 19-B2-F8	VH	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSS
538	BCMA-54	BC E11 19-B2-F8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDEAIYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIK
539	BCMA-54	BC E11 19-B2-F8	scFv	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDEAIYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIK
540	BCMA-54 HL x CD3 HL	BC E11 19-B2-F8 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDEAIYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS

181

					GFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
541	BCMA-55	BC E11-20-H9-E9	VH CDR1	aa	NAWMD
542	BCMA-55	BC E11-20-H9-E9	VH CDR2	aa	QITAKSNNYATYYAAPVKG
543	BCMA-55	BC E11-20-H9-E9	VH CDR3	aa	DGYH
544	BCMA-55	BC E11-20-H9-E9	VL CDR1	aa	RASEDIRNGLA
545	BCMA-55	BC E11-20-H9-E9	VL CDR2	aa	NANSLHT
546	BCMA-55	BC E11-20-H9-E9	VL CDR3	aa	EETLKYPYT
547	BCMA-55	BC E11-20-H9-E9	VH	aa	EVQLVESGGSLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKEEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSS
548	BCMA-55	BC E11-20-H9-E9	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGS GTDFTLTISNLQPEDEATYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
549	BCMA-55	BC E11-20-H9-E9	scFv	aa	EVQLVESGGSLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKEEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTDF TLTISNLQPEDEATYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
550	BCMA-55 HL x CD3 HL	BC E11-20-H9-E9 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGSLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKEEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTDF TLTISNLQPEDEATYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
551	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	VH CDR1	aa	NAWMD
552	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	VH CDR2	aa	QITAKSNNYATYYAEPVKG

553	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	VH CDR3	aa	DGYH
554	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	VL CDR1	aa	RASEDIRNGLA
555	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	VL CDR2	aa	NANSLHT
556	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	VL CDR3	aa	EETLKYPYT
557	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	VH	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAEPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSS
558	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGETVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGS GTEFTLKISSLQPEDEATYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
559	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	scFv	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAEPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGETVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTEF TLKISSLQPEDEATYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
560	BCMA-56 HL x CD3 HL	BC E11-19-F11-E9 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAEPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGETVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTEF TLKISSLQPEDEATYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
561	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	VH CDR1	aa	NAWMD
562	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	VH CDR2	aa	QITAKSNNYATYYAAPVKG
563	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	VH CDR3	aa	DGYH
564	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	VL CDR1	aa	RASEDIRNGLA
565	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	VL CDR2	aa	NANSLHT
566	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	VL CDR3	aa	EETLKYPYT

183

567	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	VH	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSS
568	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDEAIYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
569	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	scFv	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDEAIYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
570	BCMA-57 HL x CD3 HL	BC E11-19-B2-E9 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDEAIYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
571	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VH CDR1	aa	NAWMD
572	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VH CDR2	aa	QITAKSNNYATYYAAPVKG
573	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VH CDR3	aa	DGYH
574	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VL CDR1	aa	RASEDIRNGLA
575	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VL CDR2	aa	NANSLHS
576	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VL CDR3	aa	EETLKYPYT
577	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VH	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSS
578	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTIKCRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSMQPEDEGTYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
579	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	scFv	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIKCRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHSGVPSRFSGSGSGTDF

					TLTISSMQPEDEGTYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
580	BCMA-58 HL x CD3 HL	BC E11-19-G3-E9 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIKCRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSMQPEDEGTYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
581	BCMA-59	BC 5G9-91-D2	VH CDR1	aa	NYDMA
582	BCMA-59	BC 5G9-91-D2	VH CDR2	aa	SIITSGGDNYYRDSVKG
583	BCMA-59	BC 5G9-91-D2	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
584	BCMA-59	BC 5G9-91-D2	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD
585	BCMA-59	BC 5G9-91-D2	VL CDR2	aa	GASNRHT
586	BCMA-59	BC 5G9-91-D2	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
587	BCMA-59	BC 5G9-91-D2	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSS
588	BCMA-59	BC 5G9-91-D2	VL	aa	EIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
589	BCMA-59	BC 5G9-91-D2	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
590	BCMA-59 HL x CD3 HL	BC 5G9-91-D2 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV

					QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
591	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	VH CDR1	aa	NYDMA
592	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	VH CDR2	aa	SIITSGGDNYYRDSVKG
593	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
594	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD
595	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	VL CDR2	aa	GASNRHT
596	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
597	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSS
598	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GREFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
599	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGREFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
600	BCMA-60 HL x CD3 HL	BC 5G9-91-C7 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGREFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
601	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VH CDR1	aa	NYDMA
602	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VH CDR2	aa	SIITSGGDNYYRDSVKG
603	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
604	BCMA-61	BC 5G9-91-	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD

		E4			
605	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VL CDR2	aa	GASNRHT
606	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
607	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSS
608	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
609	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
610	BCMA-61 HL x CD3 HL	BC 5G9-91-E4 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
611	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	VH CDR1	aa	NYDMA
612	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	VH CDR2	aa	SIITSGGDNYYRDSVKG
613	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
614	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD
615	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	VL CDR2	aa	GASNRHT
616	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
617	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSS

618	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISSLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
619	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
620	BCMA-62 HL x CD3 HL	BC 5G9-92-E10 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
621	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VH CDR1	aa	NYDMA
622	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
623	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VH CDR3	aa	QDYYTDYMGFAY
624	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
625	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VL CDR2	aa	GASSLQD
626	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VL CDR3	aa	QQSYKYPLT
627	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSS
628	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGTKVEIK
629	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGTKVEIK

630	BCMA-63 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-C8 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
631	BCMA-64	BC 3A4-37-C9	VH CDR1	aa	NYDMA
632	BCMA-64	BC 3A4-37-C9	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
633	BCMA-64	BC 3A4-37-C9	VH CDR3	aa	QDYYTDYMGFAY
634	BCMA-64	BC 3A4-37-C9	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
635	BCMA-64	BC 3A4-37-C9	VL CDR2	aa	GASSLQD
636	BCMA-64	BC 3A4-37-C9	VL CDR3	aa	QQSYKYPLT
637	BCMA-64	BC 3A4-37-C9	VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSS
638	BCMA-64	BC 3A4-37-C9	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSMQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGTKVEIK
639	BCMA-64	BC 3A4-37-C9	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSMQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGTKVEIK
640	BCMA-64 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-C9 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSMQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

641	BCMA-65	BC 3A4-37-E11	VH CDR1	aa	NYDMA
642	BCMA-65	BC 3A4-37-E11	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
643	BCMA-65	BC 3A4-37-E11	VH CDR3	aa	QDYYTDYMGFAY
644	BCMA-65	BC 3A4-37-E11	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
645	BCMA-65	BC 3A4-37-E11	VL CDR2	aa	GASSLQD
646	BCMA-65	BC 3A4-37-E11	VL CDR3	aa	QQSYKYPLT
647	BCMA-65	BC 3A4-37-E11	VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSS
648	BCMA-65	BC 3A4-37-E11	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTHYTLTISSLQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGTKVEIK
649	BCMA-65	BC 3A4-37-E11	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTHYTLTISSLQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGTKVEIK
650	BCMA-65 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-E11 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTHYTLTISSLQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
651	BCMA-66	BC 3A4-37-C8-G1	VH CDR1	aa	NYDMA
652	BCMA-66	BC 3A4-37-C8-G1	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
653	BCMA-66	BC 3A4-37-C8-G1	VH CDR3	aa	QDYYTDYMGFAY
654	BCMA-66	BC 3A4-37-C8-G1	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA

190

655	BCMA-66	BC 3A4-37-C8-G1	VL CDR2	aa	GASSLQD
656	BCMA-66	BC 3A4-37-C8-G1	VL CDR3	aa	AGPHKYPLT
657	BCMA-66	BC 3A4-37-C8-G1	VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSS
658	BCMA-66	BC 3A4-37-C8-G1	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKVEIK
659	BCMA-66	BC 3A4-37-C8-G1	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKVEIK
660	BCMA-66 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-C8-G1 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
661	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	VH CDR1	aa	NYDMA
662	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
663	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	VH CDR3	aa	QDYYTDYMGFAY
664	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
665	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	VL CDR2	aa	GASSLQD
666	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	VL CDR3	aa	AGPHKYPLT
667	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSS
668	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS

191

					GTHYTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKVEIK
669	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTHYTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKVEIK
670	BCMA-67 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-E11-G1 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTHYTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
671	BCMA-68	BC 3A4-37-C8-G8	VH CDR1	aa	NYDMA
672	BCMA-68	BC 3A4-37-C8-G8	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
673	BCMA-68	BC 3A4-37-C8-G8	VH CDR3	aa	QDYYTDYMGFAY
674	BCMA-68	BC 3A4-37-C8-G8	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
675	BCMA-68	BC 3A4-37-C8-G8	VL CDR2	aa	GASSLQD
676	BCMA-68	BC 3A4-37-C8-G8	VL CDR3	aa	QQSRNYQQT
677	BCMA-68	BC 3A4-37-C8-G8	VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSS
678	BCMA-68	BC 3A4-37-C8-G8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIK
679	BCMA-68	BC 3A4-37-C8-G8	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIK
680	BCMA-68 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-C8-G8 HL	molécula biespecífi	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG

		x CD3 HL	ca		GSAIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
681	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	VH CDR1	aa	NYDMA
682	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
683	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	VH CDR3	aa	QDYYTDYMGFAY
684	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
685	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	VL CDR2	aa	GASSLQD
686	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	VL CDR3	aa	QQSRNYQQT
687	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSS
688	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTHYTLTISSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIK
689	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTHYTLTISSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIK
690	BCMA-69 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-E11-G8 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTHYTLTISSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
691	BCMA-70	BC 3A4-37-A11-G8	VH CDR1	aa	NYDMA

193

692	BCMA-70	BC 3A4-37-A11-G8	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
693	BCMA-70	BC 3A4-37-A11-G8	VH CDR3	aa	QDYYTDYMGFAY
694	BCMA-70	BC 3A4-37-A11-G8	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
695	BCMA-70	BC 3A4-37-A11-G8	VL CDR2	aa	GASSLQD
696	BCMA-70	BC 3A4-37-A11-G8	VL CDR3	aa	QQSRNYQQT
697	BCMA-70	BC 3A4-37-A11-G8	VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSS
698	BCMA-70	BC 3A4-37-A11-G8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTEFTLTISSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIK
699	BCMA-70	BC 3A4-37-A11-G8	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTEFTLTISSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIK
700	BCMA-70 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-A11-G8 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTEFTLTISSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
701	BCMA-71	BC 3A4-37-A11-G1	VH CDR1	aa	NYDMA
702	BCMA-71	BC 3A4-37-A11-G1	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
703	BCMA-71	BC 3A4-37-A11-G1	VH CDR3	aa	QDYYTDYMGFAY
704	BCMA-71	BC 3A4-37-A11-G1	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
705	BCMA-71	BC 3A4-37-A11-G1	VL CDR2	aa	GASSLQD

706	BCMA-71	BC 3A4-37-A11-G1	VL CDR3	aa	AGPHKYPLT
707	BCMA-71	BC 3A4-37-A11-G1	VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSS
708	BCMA-71	BC 3A4-37-A11-G1	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTEFTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKVEIK
709	BCMA-71	BC 3A4-37-A11-G1	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTEFTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKVEIK
710	BCMA-71 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-A11-G1 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTEFTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
711	BCMA-72	BC 3A4-37-C9-G1	VH CDR1	aa	NYDMA
712	BCMA-72	BC 3A4-37-C9-G1	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
713	BCMA-72	BC 3A4-37-C9-G1	VH CDR3	aa	QDYYTDYMGFAY
714	BCMA-72	BC 3A4-37-C9-G1	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
715	BCMA-72	BC 3A4-37-C9-G1	VL CDR2	aa	GASSLQD
716	BCMA-72	BC 3A4-37-C9-G1	VL CDR3	aa	AGPHKYPLT
717	BCMA-72	BC 3A4-37-C9-G1	VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSS
718	BCMA-72	BC 3A4-37-C9-G1	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSMQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKVEIK

719	BCMA-72	BC 3A4-37-C9-G1	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSMQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKVEIK
720	BCMA-72 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-C9-G1 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSMQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
721	BCMA-73	BC 3A4-37-C9-G8	VH CDR1	aa	NYDMA
722	BCMA-73	BC 3A4-37-C9-G8	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
723	BCMA-73	BC 3A4-37-C9-G8	VH CDR3	aa	QDYYTDYMGFAY
724	BCMA-73	BC 3A4-37-C9-G8	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
725	BCMA-73	BC 3A4-37-C9-G8	VL CDR2	aa	GASSLQD
726	BCMA-73	BC 3A4-37-C9-G8	VL CDR3	aa	QQSRNYQQT
727	BCMA-73	BC 3A4-37-C9-G8	VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSS
728	BCMA-73	BC 3A4-37-C9-G8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSMQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIK
729	BCMA-73	BC 3A4-37-C9-G8	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSMQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIK
730	BCMA-73 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-C9-G8 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS

					GSGTDFTLTISSMQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
731	BCMA-74	BC C3-33-D7-B1	VH CDR1	aa	NFDMA
732	BCMA-74	BC C3-33-D7-B1	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
733	BCMA-74	BC C3-33-D7-B1	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
734	BCMA-74	BC C3-33-D7-B1	VL CDR1	aa	RASQGISNYLN
735	BCMA-74	BC C3-33-D7-B1	VL CDR2	aa	YTSNLQS
736	BCMA-74	BC C3-33-D7-B1	VL CDR3	aa	MGQTISSYT
737	BCMA-74	BC C3-33-D7-B1	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
738	BCMA-74	BC C3-33-D7-B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
739	BCMA-74	BC C3-33-D7-B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
740	BCMA-74 HL x CD3 HL	BC C3-33-D7-B1 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
741	BCMA-75	BC C3-33-F8-B1	VH CDR1	aa	NFDMA

197

742	BCMA-75	BC C3-33-F8-B1	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
743	BCMA-75	BC C3-33-F8-B1	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
744	BCMA-75	BC C3-33-F8-B1	VL CDR1	aa	RASQGISNYLN
745	BCMA-75	BC C3-33-F8-B1	VL CDR2	aa	YTSNLQS
746	BCMA-75	BC C3-33-F8-B1	VL CDR3	aa	MGQTISSYT
747	BCMA-75	BC C3-33-F8-B1	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
748	BCMA-75	BC C3-33-F8-B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
749	BCMA-75	BC C3-33-F8-B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
750	BCMA-75 HL x CD3 HL	BC C3-33-F8-B1 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
751	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	VH CDR1	aa	NFDMA
752	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
753	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
754	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	VL CDR1	aa	RASQGISNYLN
755	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	VL CDR2	aa	YTSNLQS

756	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	VL CDR3	aa	MGQTISSYT
757	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
758	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
759	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
760	BCMA-76 HL x CD3 HL	BC C3-33-F9-B1 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
761	BCMA-77	BC C3-33-F10B1	VH CDR1	aa	NFDMA
762	BCMA-77	BC C3-33-F10B1	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
763	BCMA-77	BC C3-33-F10B1	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
764	BCMA-77	BC C3-33-F10B1	VL CDR1	aa	RASQGISNYLN
765	BCMA-77	BC C3-33-F10B1	VL CDR2	aa	YTSNLQS
766	BCMA-77	BC C3-33-F10B1	VL CDR3	aa	MGQTISSYT
767	BCMA-77	BC C3-33-F10B1	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
768	BCMA-77	BC C3-33-F10B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK

769	BCMA-77	BC C3-33-F10B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
770	BCMA-77 HL x CD3 HL	BC C3-33-F10B1 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
771	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	VH CDR1	aa	NFDMA
772	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
773	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
774	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	VL CDR1	aa	RASQGISNHLN
775	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	VL CDR2	aa	YTSNLQS
776	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	VL CDR3	aa	QQYFDRPYT
777	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
778	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGRAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
779	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGRAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
780	BCMA-78 HL x CD3 HL	BC E5-33-A11-A10 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGRAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS

					GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
781	BCMA-79	BC E5-33-B11-A10	VH CDR1	aa	NFDMA
782	BCMA-79	BC E5-33-B11-A10	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
783	BCMA-79	BC E5-33-B11-A10	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
784	BCMA-79	BC E5-33-B11-A10	VL CDR1	aa	RASQGISNHLN
785	BCMA-79	BC E5-33-B11-A10	VL CDR2	aa	YTSNLQS
786	BCMA-79	BC E5-33-B11-A10	VL CDR3	aa	QQYFDRPYT
787	BCMA-79	BC E5-33-B11-A10	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
788	BCMA-79	BC E5-33-B11-A10	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
789	BCMA-79	BC E5-33-B11-A10	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
790	BCMA-79 HL x CD3 HL	BC E5-33-B11-A10 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
791	BCMA-80	BC E5-33-G11-A10	VH CDR1	aa	NFDMA

792	BCMA-80	BC E5-33-G11-A10	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
793	BCMA-80	BC E5-33-G11-A10	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
794	BCMA-80	BC E5-33-G11-A10	VL CDR1	aa	RASQGISNHLN
795	BCMA-80	BC E5-33-G11-A10	VL CDR2	aa	YTSNLQS
796	BCMA-80	BC E5-33-G11-A10	VL CDR3	aa	QQYFDRPYT
797	BCMA-80	BC E5-33-G11-A10	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
798	BCMA-80	BC E5-33-G11-A10	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNHLNWFQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
799	BCMA-80	BC E5-33-G11-A10	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNHLNWFQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
800	BCMA-80 HL x CD3 HL	BC E5-33-G11-A10 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNHLNWFQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
801	BCMA-81	BC E5-33-G12-A10	VH CDR1	aa	NFDMA
802	BCMA-81	BC E5-33-G12-A10	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
803	BCMA-81	BC E5-33-G12-A10	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
804	BCMA-81	BC E5-33-G12-A10	VL CDR1	aa	RASQGISNHLN
805	BCMA-81	BC E5-33-G12-A10	VL CDR2	aa	YTSNLQS

806	BCMA-81	BC E5-33-G12-A10	VL CDR3	aa	QQYFDRPYT
807	BCMA-81	BC E5-33-G12-A10	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
808	BCMA-81	BC E5-33-G12-A10	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGERVTITCRASQGISNHLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
809	BCMA-81	BC E5-33-G12-A10	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGERVTITCRASQGISNHLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
810	BCMA-81 HL x CD3 HL	BC E5-33-G12-A10 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGERVTITCRASQGISNHLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
811	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	VH CDR1	aa	NFDMA
812	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
813	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
814	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	VL CDR1	aa	RASQGISNHLN
815	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	VL CDR2	aa	YTSNLQS
816	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	VL CDR3	aa	QQYSNLPYT
817	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
818	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGRAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGTKVEIK

819	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGRAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGTKVEIK
820	BCMA-82 HL x CD3 HL	BC E5-33-A11-B8 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGRAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
821	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VH CDR1	aa	NFDMA
822	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
823	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
824	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VL CDR1	aa	RASQGISNHLN
825	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VL CDR2	aa	YTSNLQS
826	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VL CDR3	aa	QQYSNLPYT
827	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
828	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGTKVEIK
829	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGTKVEIK
830	BCMA-83 HL x CD3 HL	BC E5-33-B11-B8 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS

					GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
831	BCMA-84	BC E5-33-G12-B8	VH CDR1	aa	NFDMA
832	BCMA-84	BC E5-33-G12-B8	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
833	BCMA-84	BC E5-33-G12-B8	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
834	BCMA-84	BC E5-33-G12-B8	VL CDR1	aa	RASQGISNHLN
835	BCMA-84	BC E5-33-G12-B8	VL CDR2	aa	YTSNLQS
836	BCMA-84	BC E5-33-G12-B8	VL CDR3	aa	QQYSNLPYT
837	BCMA-84	BC E5-33-G12-B8	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
838	BCMA-84	BC E5-33-G12-B8	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGERVTITCRASQGISNHLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGTKVEIK
839	BCMA-84	BC E5-33-G12-B8	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGERVTITCRASQGISNHLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGTKVEIK
840	BCMA-84 HL x CD3 HL	BC E5-33-G12-B8 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGERVTITCRASQGISNHLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
841	BCMA-85	BC C6-97-G5	VH CDR1	aa	NFGMN

205

842	BCMA-85	BC C6-97-G5	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
843	BCMA-85	BC C6-97-G5	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
844	BCMA-85	BC C6-97-G5	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
845	BCMA-85	BC C6-97-G5	VL CDR2	aa	YTSRLHS
846	BCMA-85	BC C6-97-G5	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT
847	BCMA-85	BC C6-97-G5	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSS
848	BCMA-85	BC C6-97-G5	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
849	BCMA-85	BC C6-97-G5	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
850	BCMA-85 HL x CD3 HL	BC C6-97-G5 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
851	BCMA-86	BC C6-98-C8	VH CDR1	aa	NFGMN
852	BCMA-86	BC C6-98-C8	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
853	BCMA-86	BC C6-98-C8	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
854	BCMA-86	BC C6-98-C8	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
855	BCMA-86	BC C6-98-C8	VL CDR2	aa	YTSRLHS
856	BCMA-86	BC C6-98-C8	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT

206

857	BCMA-86	BC C6-98-C8	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSS
858	BCMA-86	BC C6-98-C8	VL	aa	DIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYSLTISNLQPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
859	BCMA-86	BC C6-98-C8	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYSLTISNLQPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
860	BCMA-86 HL x CD3 HL	BC C6-98-C8 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYSLTISNLQPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
861	BCMA-87	BC C6-97-A6	VH CDR1	aa	NFGMN
862	BCMA-87	BC C6-97-A6	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
863	BCMA-87	BC C6-97-A6	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
864	BCMA-87	BC C6-97-A6	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
865	BCMA-87	BC C6-97-A6	VL CDR2	aa	YTSRLHS
866	BCMA-87	BC C6-97-A6	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT
867	BCMA-87	BC C6-97-A6	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSS
868	BCMA-87	BC C6-97-A6	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
869	BCMA-87	BC C6-97-A6	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS

					GSGTDYTLTISSLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
870	BCMA-87 HL x CD3 HL	BC C6-97-A6 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
871	BCMA-88	BC C6-98-C8-E3	VH CDR1	aa	NFGMN
872	BCMA-88	BC C6-98-C8-E3	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
873	BCMA-88	BC C6-98-C8-E3	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
874	BCMA-88	BC C6-98-C8-E3	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
875	BCMA-88	BC C6-98-C8-E3	VL CDR2	aa	YTSRLHS
876	BCMA-88	BC C6-98-C8-E3	VL CDR3	aa	QSFATLPWT
877	BCMA-88	BC C6-98-C8-E3	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSS
878	BCMA-88	BC C6-98-C8-E3	VL	aa	DIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYSLTISNLQPEDIATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
879	BCMA-88	BC C6-98-C8-E3	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYSLTISNLQPEDIATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
880	BCMA-88 HL x CD3 HL	BC C6-98-C8-E3 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYSLTISNLQPEDIATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV

					QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
881	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	VH CDR1	aa	NFGMN
882	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
883	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
884	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
885	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	VL CDR2	aa	YTSRLHS
886	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	VL CDR3	aa	QSFATLPWT
887	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSS
888	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYTFTISNLQPEDIATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
889	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTFTISNLQPEDIATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
890	BCMA-89 HL x CD3 HL	BC C6-98-A1-E3 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTFTISNLQPEDIATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
891	BCMA-90	BC C6-97-G5-E3	VH CDR1	aa	NFGMN
892	BCMA-90	BC C6-97-G5-E3	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
893	BCMA-90	BC C6-97-G5-E3	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
894	BCMA-90	BC C6-97-	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN

209

		G5-E3			
895	BCMA-90	BC C6-97-G5-E3	VL CDR2	aa	YTSRLHS
896	BCMA-90	BC C6-97-G5-E3	VL CDR3	aa	QSFATLPWT
897	BCMA-90	BC C6-97-G5-E3	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSS
898	BCMA-90	BC C6-97-G5-E3	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLEPEDIATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
899	BCMA-90	BC C6-97-G5-E3	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEPEDIATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
900	BCMA-90 HL x CD3 HL	BC C6-97-G5-E3 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEPEDIATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
901	BCMA-91	BC C6-97-A6-E3	VH CDR1	aa	NFGMN
902	BCMA-91	BC C6-97-A6-E3	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
903	BCMA-91	BC C6-97-A6-E3	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
904	BCMA-91	BC C6-97-A6-E3	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
905	BCMA-91	BC C6-97-A6-E3	VL CDR2	aa	YTSRLHS
906	BCMA-91	BC C6-97-A6-E3	VL CDR3	aa	QSFATLPWT
907	BCMA-91	BC C6-97-A6-E3	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSS

908	BCMA-91	BC C6-97-A6-E3	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLEQEDIATYFCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
909	BCMA-91	BC C6-97-A6-E3	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEQEDIATYFCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
910	BCMA-91 HL x CD3 HL	BC C6-97-A6-E3 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEQEDIATYFCQSFATLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
911	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VH CDR1	aa	NFGMN
912	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
913	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
914	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
915	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VL CDR2	aa	YTSRLHS
916	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VL CDR3	aa	QHFRTLPWT
917	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSS
918	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLEPEDIATYYCQHFRTLPWTFGQGTKVEIK
919	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEPEDIATYYCQHFRTLPWTFGQGTKVEIK

211

920	BCMA-92 HL x CD3 HL	BC C6-97-G5-G9 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEPEDIATYYCQHFRTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
921	BCMA-93	BC C6-98-C8-G9	VH CDR1	aa	NFGMN
922	BCMA-93	BC C6-98-C8-G9	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
923	BCMA-93	BC C6-98-C8-G9	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
924	BCMA-93	BC C6-98-C8-G9	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
925	BCMA-93	BC C6-98-C8-G9	VL CDR2	aa	YTSRLHS
926	BCMA-93	BC C6-98-C8-G9	VL CDR3	aa	QHFRTLPWT
927	BCMA-93	BC C6-98-C8-G9	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSS
928	BCMA-93	BC C6-98-C8-G9	VL	aa	DIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYSLTISNLQPEDIATYYCQHFRTLPWTFGQGTKVEIK
929	BCMA-93	BC C6-98-C8-G9	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYSLTISNLQPEDIATYYCQHFRTLPWTFGQGTKVEIK
930	BCMA-93 HL x CD3 HL	BC C6-98-C8-G9 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYSLTISNLQPEDIATYYCQHFRTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

212

931	BCMA-94	BC C6-97-A6-G9	VH CDR1	aa	NFGMN
932	BCMA-94	BC C6-97-A6-G9	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
933	BCMA-94	BC C6-97-A6-G9	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
934	BCMA-94	BC C6-97-A6-G9	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
935	BCMA-94	BC C6-97-A6-G9	VL CDR2	aa	YTSRLHS
936	BCMA-94	BC C6-97-A6-G9	VL CDR3	aa	QHFRTLPWT
937	BCMA-94	BC C6-97-A6-G9	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSS
938	BCMA-94	BC C6-97-A6-G9	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLEQEDIATYFCQHFRTLPWTFGQGTKVEIK
939	BCMA-94	BC C6-97-A6-G9	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEQEDIATYFCQHFRTLPWTFGQGTKVEIK
940	BCMA-94 HL x CD3 HL	BC C6-97-A6-G9 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEQEDIATYFCQHFRTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
941	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	VH CDR1	aa	NFGMN
942	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
943	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
944	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN

213

945	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	VL CDR2	aa	YTSRLHS
946	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	VL CDR3	aa	QHFRTLPWT
947	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSS
948	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYTFTISNLQPEDIATYFCQHFRTLPWTFGQGTKVEIK
949	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTFTISNLQPEDIATYFCQHFRTLPWTFGQGTKVEIK
950	BCMA-95 HL x CD3 HL	BC C6-98-A1-G9 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTFTISNLQPEDIATYFCQHFRTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
951	BCMA-96	BC C6 98-A1	VH CDR1	aa	NFGMN
952	BCMA-96	BC C6 98-A1	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
953	BCMA-96	BC C6 98-A1	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
954	BCMA-96	BC C6 98-A1	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
955	BCMA-96	BC C6 98-A1	VL CDR2	aa	YTSRLHS
956	BCMA-96	BC C6 98-A1	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT
957	BCMA-96	BC C6 98-A1	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSS
958	BCMA-96	BC C6 98-A1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYTFTISNLQPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
959	BCMA-96	BC C6 98-A1	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG

					GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTFTISNLQPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
960	BCMA-96 HL x CD3 HL	BC C6 98-A1 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTFTISNLQPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
961	BCMA-97	BC B12-33-G2-B2	VH CDR1	aa	NFDMA
962	BCMA-97	BC B12-33-G2-B2	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
963	BCMA-97	BC B12-33-G2-B2	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
964	BCMA-97	BC B12-33-G2-B2	VL CDR1	aa	RASQGISNNLN
965	BCMA-97	BC B12-33-G2-B2	VL CDR2	aa	YTSNLQS
966	BCMA-97	BC B12-33-G2-B2	VL CDR3	aa	QQFTSLPYT
967	BCMA-97	BC B12-33-G2-B2	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
968	BCMA-97	BC B12-33-G2-B2	VL	aa	DIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIK
969	BCMA-97	BC B12-33-G2-B2	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIK
970	BCMA-97 HL x CD3 HL	BC B12-33-G2-B2 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS

					PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
971	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	VH CDR1	aa	NFDMA
972	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
973	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
974	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	VL CDR1	aa	RANQGISNNLN
975	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	VL CDR2	aa	YTSNLQS
976	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	VL CDR3	aa	QQFTSLPYT
977	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
978	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRANQGISNNLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIK
979	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRANQGISNNLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIK
980	BCMA-98 HL x CD3 HL	BC B12-33-A4-B2 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRANQGISNNLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
981	BCMA-99	BC B12-33-A5-B2	VH CDR1	aa	NFDMA
982	BCMA-99	BC B12-33-A5-B2	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
983	BCMA-99	BC B12-33-A5-B2	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY

216

984	BCMA-99	BC B12-33-A5-B2	VL CDR1	aa	RASQGISNNLN
985	BCMA-99	BC B12-33-A5-B2	VL CDR2	aa	YTSNLQS
986	BCMA-99	BC B12-33-A5-B2	VL CDR3	aa	QQFTSLPYT
987	BCMA-99	BC B12-33-A5-B2	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
988	BCMA-99	BC B12-33-A5-B2	VL	aa	DIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIK
989	BCMA-99	BC B12-33-A5-B2	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIK
990	BCMA-99 HL x CD3 HL	BC B12-33-A5-B2 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
991	BCMA-100	BC B12-33-A5-C10	VH CDR1	aa	NFDMA
992	BCMA-100	BC B12-33-A5-C10	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
993	BCMA-100	BC B12-33-A5-C10	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
994	BCMA-100	BC B12-33-A5-C10	VL CDR1	aa	RASQGISNNLN
995	BCMA-100	BC B12-33-A5-C10	VL CDR2	aa	YTSNLQS
996	BCMA-100	BC B12-33-A5-C10	VL CDR3	aa	QQFAHLPYT
997	BCMA-100	BC B12-33-A5-C10	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS

998	BCMA-100	BC B12-33-A5-C10	VL	aa	DIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFAHLPYTFGQGTKLEIK
999	BCMA-100	BC B12-33-A5-C10	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFAHLPYTFGQGTKLEIK
1000	BCMA-100 HL x CD3 HL	BC B12-33-A5-C10 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFAHLPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
1001	BCMA humano		humano	na	atgttgcagatggctgggcagtgctcccaaaatgaatattttgacagtttgttgcatgcttgcatac cttgtcaacttcgatgttcttctaatactcctcctctaacatgtcagcgttattgtaatgcaagtgt gaccaattcagtgaaaggaacgaatgcgattctctggacctgtttgggactgagcttaataatttct ttggcagttttcgtgctaatgtttttgctaaggaagataaactctgaaccattaaaggacgagttta aaaacacaggatcaggtctcctgggcatggctaacattgacctggaaaagagcaggactggtgatga aattattcttccgagaggcctcgagtacacggtggaagaatgcacctgtgaagactgcatcaagagc aaaccgaaggtcgactctgaccattgctttccactcccagctatggaggaaggcgcaaccattcttg tcaccacgaaaacgaatgactattgcaagagcctgccagctgctttgagtgctacggagatagagaa atcaatttctgctaggtaa
1002	BCMA humano		humano	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAILWTCLGLSLIIS LAVFVLMFLLRKINSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRTGDEIILPRGLEYTVEECTCEDCIKS KPKVDSDHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCKSLPAALSATEIEKSISAR
1003	BCMA murino		murino	na	atggcgcaacagtgtttccacagtgaatattttgacagtctgctgcatgcttgcaaaccgtgtcact tgcgatgttccaaccctcctgcaacctgtcagccttactgtgatccaagcgtgaccagttcagtgaa agggacgtacacggtgctctggatcttcttggggctgaccttggtcctctctttggcacttttcaca atctcattcttgctgaggaagatgaaccccgaggccctgaaggacgagcctcaaagcccaggtcagc ttgacggatcggctcagctggacaaggccgacaccgagctgactaggatcagggctggtgacgacag gatctttccccgaagcctggagtatacagtggaagagtgcacctgtgaggactgtgtcaagagcaaa cccaaggggattctgaccatttcttcccgcttccagccatggaggaggggcaaccattcttgtca ccacaaaaacgggtgactacggcaagtcaagtgtgccaactgctttgcaaagtgtcatggggatgga gaagccaactcacactagataa

1004	BCMA murino	murino	aa	MAQQCFHSEYFDSLLHACKPCHLRCSNPPATCQPYCDPSVTSSVKGTYTVLWIFLGLTLVLSLALFT ISFLLRKMNPEALKDEPQSPGQLDGSAQLDKADTELTRIRAGDDRIFPRSLEYTVEECTCEDCVKSK PKGDSDHFFPLPAMEEGATILVTTKTGDYGKSSVPTALQSVMGMEKPTHTR
1005	BCMA de macaco	rhesus	na	atgttgcagatggctcggcagtgctcccaaaatgaatattttgacagtttgttgcatgattgcaaac cttgtcaacttcgatgttctagtactcctcctctaacatgtcagcgttattgcaatgcaagtatgac caattcagtgaaaggaatgaatgcgattctctggacctgtttgggactgagcttgataatttctttg gcagttttcgtgctaacgtttttgctaaggaagatgagctctgaaccattaaaggatgagtttaaaa acacaggatcaggtctcctgggcatggctaacattgacctggaaaagggcaggactggtgatgaaat tgttcttccaagaggcctggagtacacggtggaagaatgcacctgtgaagactgcatcaagaataaa ccaaaggttgattctgaccattgctttccactcccagccatggaggaaggcgcaaccattctcgtca ccacgaaaacgaatgactattgcaatagcctgtcagctgctttgagtgttacggagatagagaaatc aatttctgctaggtaa
1006	BCMA de macaco	rhesus	aa	MLQMARQCSQNEYFDSLLHDCKPCQLRCSSTPPLTCQRYCNASMTNSVKGMNAILWTCLGLSLIISL AVFVLTFLLRKMSSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKGRTGDEIVLPRGLEYTVEECTCEDCIKNK PKVDSDHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCNSLSAALSVTEIEKSISAR
1007	ECD BCMA hu= posiciones 1-54 de SEQ ID NO: 1002	humano	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA
1008	ECD BCMA mu= posiciones 1-49 de SEQ ID NO: 1004	murino	aa	MAQQCFHSEYFDSLLHACKPCHLRCSNPPATCQPYCDPSVTSSVKGTYT
1009	ECD BCMA hu / E1 murino	quimérico hu / mu	aa	MAQQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA
1010	ECD BCMA hu / E2 murino	quimérico hu / mu	aa	MLQMAGQCFHSEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA
1011	ECD BCMA hu / E3 murino	quimérico hu / mu	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCHLRCSNPPATCQPYCNASVTNSVKGTNA
1012	ECD BCMA hu / E4 murino	quimérico hu / mu	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCDPSVTSSVKGTYT
1013	ECD BCMA hu / E5 murino	quimérico hu / mu	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACKPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA
1014	ECD BCMA hu / E6 murino	quimérico hu / mu	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCHLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA
1015	ECD BCMA hu / E7 murino	quimérico hu / mu	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQPYCNASVTNSVKGTNA
1016	clúster de epítopes 3 de BCMA hu	humano	aa	CQLRCSSNTPPLTCQRYC
1017	clúster de epítopes 3 de BCMA ma	macaco	aa	CQLRCSSTPPLTCQRYC

1018	clúster de epítopes 1 de BCMA hu		humano	aa	MLQMAGQ
1019	clúster de epítopes 4 de BCMA hu		humano	aa	NASVTNSVKGTNA
1020	clúster de epítopes 1 de BCMA ma		macaco	aa	MLQMARQ
1021	clúster de epítopes 4 de BCMA ma		macaco	aa	NASMTNSVKGMNA
1022	BCMA-101	BC 5G9	VH CDR1	aa	GFTFSNYDMA
1023	BCMA-101	BC 5G9	VH CDR2	aa	SIITSGGDNYYRDSVKG
1024	BCMA-101	BC 5G9	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
1025	BCMA-101	BC 5G9	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD
1026	BCMA-101	BC 5G9	VL CDR2	aa	GASNRHT
1027	BCMA-101	BC 5G9	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
1028	BCMA-101	BC 5G9	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPTKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FTVSRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSS
1029	BCMA-101	BC 5G9	VL	aa	ETVMTQSPTSMSTSIGERVTLNCKASQSVGINVDWYQQTPGQSPKLLIYGASNRHTGVPDRFTGSGF GRDFTLTISNVEAEDLAVYYCLQYGSIPFTFGSGTKLELK
1030	BCMA-101	BC 5G9	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPTKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FTVSRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGGSGG GGSETVMTQSPTSMSTSIGERVTLNCKASQSVGINVDWYQQTPGQSPKLLIYGASNRHTGVPDRFTG SGFGRDFTLTISNVEAEDLAVYYCLQYGSIPFTFGSGTKLELK
1031	BCMA-102	BC 244-A7	VH CDR1	aa	GYTFTNHIIH
1032	BCMA-102	BC 244-A7	VH CDR2	aa	YINPYNDDTEYNEKFKG
1033	BCMA-102	BC 244-A7	VH CDR3	aa	DGYYRDMDVMDY
1034	BCMA-102	BC 244-A7	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
1035	BCMA-102	BC 244-A7	VL CDR2	aa	YTSRLHS
1036	BCMA-102	BC 244-A7	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT

1037	BCMA-102	BC 244-A7	VH	aa	EVQLVEQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTNHIIHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDDTEYNEKFKG KATLTSDKSSTTAYMELSSLTSEDSAVYYCARDGYYRDMDVMDYWGQGTTVTVSS
1038	BCMA-102	BC 244-A7	VL	aa	ELVMTQTPSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGGGTKLEIK
1039	BCMA-102	BC 244-A7	scFv	aa	EVQLVEQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTNHIIHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDDTEYNEKFKG KATLTSDKSSTTAYMELSSLTSEDSAVYYCARDGYYRDMDVMDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSELVMTQTPSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSG SGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGGGTKLEIK
1040	BCMA-103	BC 263-A4	VH CDR1	aa	GFTFSNYDMA
1041	BCMA-103	BC 263-A4	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
1042	BCMA-103	BC 263-A4	VH CDR3	aa	QDYYTDYMGFAY
1043	BCMA-103	BC 263-A4	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
1044	BCMA-103	BC 263-A4	VL CDR2	aa	GASSLQD
1045	BCMA-103	BC 263-A4	VL CDR3	aa	QQSYKYPLT
1046	BCMA-103	BC 263-A4	VH	aa	EVQLVEESGGGLLQPGRSLKLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPTKGLEWVASISTRGDITSYRDSVKG RFTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSS
1047	BCMA-103	BC 263-A4	VL	aa	ELVMTQSPASLSASLGETVTIECRASEDIYNGLAWYQQKPGKSPQLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTQYSLKISGMQPEDEANYFCQQSYKYPLTFGSGTKLELK
1048	BCMA-103	BC 263-A4	scFv	aa	EVQLVEESGGGLLQPGRSLKLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPTKGLEWVASISTRGDITSYRDSVKG RFTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GELVMTQSPASLSASLGETVTIECRASEDIYNGLAWYQQKPGKSPQLLIYGASSLQDGVPSRFSGSG SGTQYSLKISGMQPEDEANYFCQQSYKYPLTFGSGTKLELKGS
1049	BCMA-104	BC 271-C3	VH CDR1	aa	GFTFSNFDMA
1050	BCMA-104	BC 271-C3	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYRDSVKG
1051	BCMA-104	BC 271-C3	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
1052	BCMA-104	BC 271-C3	VL CDR1	aa	RASQGISNYL
1053	BCMA-104	BC 271-C3	VL CDR2	aa	YTSNLQS

1054	BCMA-104	BC 271-C3	VL CDR3	aa	QQYDISSYT
1055	BCMA-104	BC 271-C3	VH	aa	EVQLVEESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPTRGLEWVASITTGGGDTYYRDSVKG RFTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGASVTVSS
1056	BCMA-104	BC 271-C3	VL	aa	ELVMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNYLNWYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYSLTINSLEPEDFAVYYCQQYDISSYTFGAGTKLEIK
1057	BCMA-104	BC 271-C3	scFv	aa	EVQLVEESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPTRGLEWVASITTGGGDTYYRDSVKG RFTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGASVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSELVMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNYLNWYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPSRFSG SGSGTDYSLTINSLEPEDFAVYYCQQYDISSYTFGAGTKLEIK
1058	BCMA-105	BC 265-E5	VH CDR1	aa	GFTFSNFDMA
1059	BCMA-105	BC 265-E5	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYRDSVKG
1060	BCMA-105	BC 265-E5	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
1061	BCMA-105	BC 265-E5	VL CDR1	aa	RASQGISNHLN
1062	BCMA-105	BC 265-E5	VL CDR2	aa	YTSNLQS
1063	BCMA-105	BC 265-E5	VL CDR3	aa	QQYDSFPLT
1064	BCMA-105	BC 265-E5	VH	aa	EVQLVEESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPTRGLEWVASITTGGGDTYYRDSVKG RFTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
1065	BCMA-105	BC 265-E5	VL	aa	ELVMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNHLNWYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYSLTISSLEPEDFAMYYCQQYDSFPLTFGSGTKLEIK
1066	BCMA-105	BC 265-E5	scFv	aa	EVQLVEESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPTRGLEWVASITTGGGDTYYRDSVKG RFTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSELVMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNHLNWYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPSRFSG SGSGTDYSLTISSLEPEDFAMYYCQQYDSFPLTFGSGTKLEIK
1067	BCMA-106	BC271-B12	VH CDR1	aa	GFTFSNFDMA
1068	BCMA-106	BC271-B12	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYRDSVKG
1069	BCMA-106	BC271-B12	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
1070	BCMA-106	BC271-B12	VL CDR1	aa	RASQGISNNLN

222

1071	BCMA-106	BC271-B12	VL CDR2	aa	YTSNLQS
1072	BCMA-106	BC271-B12	VL CDR3	aa	QQFDTSPYT
1073	BCMA-106	BC271-B12	VH	aa	EVQLVEESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPTRGLEWVASITTGGGDTYYRDSVKG RFTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGVMVTVSS
1074	BCMA-106	BC271-B12	VL	aa	ELVMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNNLNWYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYSLTISSLEPEDFAMYYCQQFDTSPYTFGAGTKLEIK
1075	BCMA-106	BC271-B12	scFv	aa	EVQLVEESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPTRGLEWVASITTGGGDTYYRDSVKG RFTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGVMVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSELVMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNNLNWYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPSRFSG SGSGTDYSLTISSLEPEDFAMYYCQQFDTSPYTFGAGTKLEIK
1076	BCMA-107	BC 247-A4	VH CDR1	aa	GYSFPDYYIN
1077	BCMA-107	BC 247-A4	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNE
1078	BCMA-107	BC 247-A4	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
1079	BCMA-107	BC 247-A4	VL CDR1	aa	RSSQSLVHSNGNTYLH
1080	BCMA-107	BC 247-A4	VL CDR2	aa	KVSNRFS
1081	BCMA-107	BC 247-A4	VL CDR3	aa	SQSTHVPYT
1082	BCMA-107	BC 247-A4	VH	aa	EVQLVEQSGPELVKPGASVKISCKVSGYSFPDYYINWVKQRPGQGLEWIGWIYFASGNSEYNERFTG KATLTVDTSSNTAYMQLSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTTVTVSS
1083	BCMA-107	BC 247-A4	VL	aa	ELVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGADFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPYTFGGGTKLEIK
1084	BCMA-107	BC 247-A4	scFv	aa	EVQLVEQSGPELVKPGASVKISCKVSGYSFPDYYINWVKQRPGQGLEWIGWIYFASGNSEYNERFTG KATLTVDTSSNTAYMQLSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SELVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDR FSGSGSGADFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPYTFGGGTKLEIK
1085	BCMA-108	BC 246-B6	VH CDR1	aa	GYSFPDYYIN
1086	BCMA-108	BC 246-B6	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNE
1087	BCMA-108	BC 246-B6	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV

1088	BCMA-108	BC 246-B6	VL CDR1	aa	RSSQSLVHSNGNTYLH
1089	BCMA-108	BC 246-B6	VL CDR2	aa	KVSNRFS
1090	BCMA-108	BC 246-B6	VL CDR3	aa	FQGSHVPWT
1091	BCMA-108	BC 246-B6	VH	aa	EVQLVEQSGPQLVKPGASVKISCKVSGYSFPDYYINWVKQRPGQGLEWIGWIYFASGNSEYNERFTG KATLTVDTSSNTAYMQLSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTTVTVSS
1092	BCMA-108	BC 246-B6	VL	aa	ELVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPGRF SGSGSGTDFTLKINRVEAEDLGVYYCFQGSHVPWTFGGGTKLEIK
1093	BCMA-108	BC 246-B6	scFv	aa	EVQLVEQSGPQLVKPGASVKISCKVSGYSFPDYYINWVKQRPGQGLEWIGWIYFASGNSEYNERFTG KATLTVDTSSNTAYMQLSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SELVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPGR FSGSGSGTDFTLKINRVEAEDLGVYYCFQGSHVPWTFGGGTKLEIK

Reivindicaciones

1. Una molécula de unión la cual es al menos biespecífica que comprende un primer y un segundo dominio de unión, en donde

(a) el primer dominio de unión es capaz de unirse al clúster de epítopes 3 y al clúster de epítopes 4 de BCMA; y

(b) el segundo dominio de unión es capaz de unirse al complejo CD3 receptor de células T; y

en donde el clúster de epítopes 3 de BCMA corresponde a los residuos aminoácidos 24 a 41 de la secuencia tal como se describe en SEQ ID NO: 1002, y el clúster de epítopes 4 de BCMA corresponde a los residuos aminoácidos 42 a 54 de la secuencia tal como se describe en SEQ ID NO: 1002.

2. La molécula de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el primer dominio de unión no es capaz de unirse al dominio extracelular quimérico de BCMA, tal como se describe en SEQ ID NO: 1015.

3. La molécula de unión de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el primer dominio de unión es además capaz de unirse a BCMA de macaco.

4. La molécula de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el segundo dominio de unión es capaz de unirse a CD3 épsilon.

5. La molécula de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el segundo dominio de unión es capaz de unirse a CD3 humano y a CD3 de macaco.

6. La molécula de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el primer y/o el segundo dominio de unión son derivados de un anticuerpo.

7. La molécula de unión de acuerdo con la reivindicación 6, la cual está seleccionada a partir del grupo que consiste en $(scFv)_2$, $(mAb\ de\ dominio\ único)_2$, scFv-mAb de dominio único, diacuerpos y oligómeros de los mismos.

8. La molécula de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el primer dominio de unión comprende una región VH que comprende CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 y una región VL que comprende CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 seleccionados a partir del grupo que consiste en:

(a) CDR-H1 tal como se describe en SEQ ID NO: 231, CDR-H2 tal como se describe en SEQ ID NO: 232, CDR-H3 tal como se describe en SEQ ID NO: 233, CDR-L1 tal

como se describe en SEQ ID NO: 234, CDR-L2 tal como se describe en SEQ ID NO: 235 y CDR-L3 tal como se describe en SEQ ID NO: 236;

(b) CDR-H1 tal como se describe en SEQ ID NO: 241, CDR-H2 tal como se describe en SEQ ID NO: 242, CDR-H3 tal como se describe en SEQ ID NO: 243, CDR-L1 tal como se describe en SEQ ID NO: 244, CDR-L2 tal como se describe en SEQ ID NO: 245 y CDR-L3 tal como se describe en SEQ ID NO: 246;

(c) CDR-H1 tal como se describe en SEQ ID NO: 251, CDR-H2 tal como se describe en SEQ ID NO: 252, CDR-H3 tal como se describe en SEQ ID NO: 253, CDR-L1 tal como se describe en SEQ ID NO: 254, CDR-L2 tal como se describe en SEQ ID NO: 255 y CDR-L3 tal como se describe en SEQ ID NO: 256;

(d) CDR-H1 tal como se describe en SEQ ID NO: 261, CDR-H2 tal como se describe en SEQ ID NO: 262, CDR-H3 tal como se describe en SEQ ID NO: 263, CDR-L1 tal como se describe en SEQ ID NO: 264, CDR-L2 tal como se describe en SEQ ID NO: 265 y CDR-L3 tal como se describe en SEQ ID NO: 266;

(e) CDR-H1 tal como se describe en SEQ ID NO: 271, CDR-H2 tal como se describe en SEQ ID NO: 272, CDR-H3 tal como se describe en SEQ ID NO: 273, CDR-L1 tal como se describe en SEQ ID NO: 274, CDR-L2 tal como se describe en SEQ ID NO: 275 y CDR-L3 tal como se describe en SEQ ID NO: 276;

(f) CDR-H1 tal como se describe en SEQ ID NO: 281, CDR-H2 tal como se describe en SEQ ID NO: 282, CDR-H3 tal como se describe en SEQ ID NO: 283, CDR-L1 tal como se describe en SEQ ID NO: 284, CDR-L2 tal como se describe en SEQ ID NO: 285 y CDR-L3 tal como se describe en SEQ ID NO: 286;

(g) CDR-H1 tal como se describe en SEQ ID NO: 291, CDR-H2 tal como se describe en SEQ ID NO: 292, CDR-H3 tal como se describe en SEQ ID NO: 293, CDR-L1 tal como se describe en SEQ ID NO: 294, CDR-L2 tal como se describe en SEQ ID NO: 295 y CDR-L3 tal como se describe en SEQ ID NO: 296;

(h) CDR-H1 tal como se describe en SEQ ID NO: 301, CDR-H2 tal como se describe en SEQ ID NO: 302, CDR-H3 tal como se describe en SEQ ID NO: 303, CDR-L1 tal como se describe en SEQ ID NO: 304, CDR-L2 tal como se describe en SEQ ID NO: 305 y CDR-L3 tal como se describe en SEQ ID NO: 306;

(i) CDR-H1 tal como se describe en SEQ ID NO: 391, CDR-H2 tal como se describe en SEQ ID NO: 392, CDR-H3 tal como se describe en SEQ ID NO: 393, CDR-L1 tal como se describe en SEQ ID NO: 394, CDR-L2 tal como se describe en SEQ ID NO: 395 y CDR-L3 tal como se describe en SEQ ID NO: 396;

(k) CDR-H1 tal como se describe en SEQ ID NO: 401, CDR-H2 tal como se describe en SEQ ID NO: 402, CDR-H3 tal como se describe en SEQ ID NO: 403, CDR-L1 tal como se describe en SEQ ID NO: 404, CDR-L2 tal como se describe en SEQ ID NO: 405 y CDR-L3 tal como se describe en SEQ ID NO: 406;

(l) CDR-H1 tal como se describe en SEQ ID NO: 411, CDR-H2 tal como se describe en SEQ ID NO: 412, CDR-H3 tal como se describe en SEQ ID NO: 413, CDR-L1 tal

como se describe en SEQ ID NO: 414, CDR-L2 tal como se describe en SEQ ID NO: 415 y CDR-L3 tal como se describe en SEQ ID NO: 416;

(m) CDR-H1 tal como se describe en SEQ ID NO: 421, CDR-H2 tal como se describe en SEQ ID NO: 422, CDR-H3 tal como se describe en SEQ ID NO: 423, CDR-L1 tal como se describe en SEQ ID NO: 424, CDR-L2 tal como se describe en SEQ ID NO: 425 y CDR-L3 tal como se describe en SEQ ID NO: 426;

(n) CDR-H1 tal como se describe en SEQ ID NO: 431, CDR-H2 tal como se describe en SEQ ID NO: 432, CDR-H3 tal como se describe en SEQ ID NO: 433, CDR-L1 tal como se describe en SEQ ID NO: 434, CDR-L2 tal como se describe en SEQ ID NO: 435 y CDR-L3 tal como se describe en SEQ ID NO: 436;

(o) CDR-H1 tal como se describe en SEQ ID NO: 441, CDR-H2 tal como se describe en SEQ ID NO: 442, CDR-H3 tal como se describe en SEQ ID NO: 443, CDR-L1 tal como se describe en SEQ ID NO: 444 , CDR-L2 tal como se describe en SEQ ID NO: 445 y CDR-L3 tal como se describe en SEQ ID NO: 446;

(p) CDR-H1 tal como se describe en SEQ ID NO: 451, CDR-H2 tal como se describe en SEQ ID NO: 452, CDR-H3 tal como se describe en SEQ ID NO: 453, CDR-L1 tal como se describe en SEQ ID NO: 454, CDR-L2 tal como se describe en SEQ ID NO: 455 y CDR-L3 tal como se describe en SEQ ID NO: 456;

(q) CDR-H1 tal como se describe en SEQ ID NO: 461, CDR-H2 tal como se describe en SEQ ID NO: 462, CDR-H3 tal como se describe en SEQ ID NO: 463, CDR-L1 tal como se describe en SEQ ID NO: 464, CDR-L2 tal como se describe en SEQ ID NO: 465 y CDR-L3 tal como se describe en SEQ ID NO: 466;

(r) CDR-H1 tal como se describe en SEQ ID NO: 471, CDR-H2 tal como se describe en SEQ ID NO: 472, CDR-H3 tal como se describe en SEQ ID NO: 473, CDR-L1 tal como se describe en SEQ ID NO: 474, CDR-L2 tal como se describe en SEQ ID NO: 475 y CDR-L3 tal como se describe en SEQ ID NO: 476;

(s) CDR-H1 tal como se describe en SEQ ID NO: 481, CDR-H2 tal como se describe en SEQ ID NO: 482, CDR-H3 tal como se describe en SEQ ID NO: 483, CDR-L1 tal como se describe en SEQ ID NO: 484, CDR-L2 tal como se describe en SEQ ID NO: 485 y CDR-L3 tal como se describe en SEQ ID NO: 486;

(t) CDR-H1 tal como se describe en SEQ ID NO: 491, CDR-H2 tal como se describe en SEQ ID NO: 492, CDR-H3 tal como se describe en SEQ ID NO: 493, CDR-L1 tal como se describe en SEQ ID NO: 494, CDR-L2 tal como se describe en SEQ ID NO: 495 y CDR-L3 tal como se describe en SEQ ID NO: 496; y

(u) CDR-H1 tal como se describe en SEQ ID NO: 501, CDR-H2 tal como se describe en SEQ ID NO: 502, CDR-H3 tal como se describe en SEQ ID NO: 503, CDR-L1 tal como se describe en SEQ ID NO: 504, CDR-L2 tal como se describe en SEQ ID NO: 505 y CDR-L3 tal como se describe en SEQ ID NO: 506.

9. La molécula de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el primer dominio de unión comprende una región VH seleccionada del grupo que consiste de regiones VH tal como se describe en SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 247, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 277, SEQ ID NO: 287, SEQ ID NO: 297, SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO: 397, SEQ ID NO: 407, SEQ ID NO: 417, SEQ ID NO: 427, SEQ ID NO: 437, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 487, SEQ ID NO: 497, y SEQ ID NO: 507.

10. La molécula de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el primer dominio de unión comprende una región VL seleccionada a partir del grupo que consiste de regiones VL tal como se describe en SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 268, SEQ ID NO: 278, SEQ ID NO: 288, SEQ ID NO: 298, SEQ ID NO: 308, SEQ ID NO: 398, SEQ ID NO: 408, SEQ ID NO: 418, SEQ ID NO: 428, SEQ ID NO: 438, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 488, SEQ ID NO: 498, y SEQ ID NO: 508.

11. La molécula de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el primer dominio de unión comprende una región VH y una región VL seleccionadas a partir del grupo que consiste en:

(a) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 237, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 238;

(b) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 247, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 248;

(c) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 257, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 258;

(d) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 267, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 268;

(e) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 277, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 278;

(f) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 287, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 288;

(g) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 297, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 298;

(h) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 307, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 308;

(i) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 397, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 398;

(k) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 407, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 408;

(l) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 417, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 418;

(m) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 427, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 428;

(n) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 437, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 438;

(o) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 447, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 448;

(p) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 457, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 458;

(q) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 467, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 468;

(r) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 477, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 478;

(s) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 487, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 488;

(t) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 497, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 498; y

(u) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 507, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 508.

12. La molécula de unión de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el primer dominio de unión comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 259, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 279, SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 299, SEQ ID NO: 309, SEQ ID NO: 399, SEQ ID NO: 409, SEQ ID NO: 419, SEQ ID NO: 429, SEQ ID NO: 439, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 489, SEQ ID NO: 499, y SEQ ID NO: 509.

13. La molécula de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 que tiene la secuencia de aminoácido que se muestra en la SEQ ID NO: 300 o la SEQ ID NO: 500.

14. Una secuencia de ácido nucleico que codifica una molécula de unión tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13

15. Un vector que comprende una secuencia de ácido nucleico tal como se define en la reivindicación 14.

16. Una célula hospedadora transformada o transfectada con la secuencia de ácido nucleico tal como se define en la reivindicación 14 o con el vector tal como se define en la reivindicación 15.

17. Un procedimiento para la producción de una molécula de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, comprendiendo dicho procedimiento cultivar una célula hospedadora tal como se define en la reivindicación 16 bajo condiciones que permiten la expresión de la molécula de unión tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y recuperar la molécula de unión producida a partir del cultivo.

18. Una composición farmacéutica que comprende una molécula de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o producida de acuerdo con el procedimiento de la reivindicación 17.

19. La molécula de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o producida de acuerdo con el procedimiento de la reivindicación 17 para su uso en la prevención, tratamiento o mejora de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en trastornos de células plasmáticas, otros trastornos de células B que se correlacionan con la expresión de BCMA y enfermedades autoinmunes.

20. Un método para el tratamiento o mejora de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en trastornos de células plasmáticas, otros trastornos de células B que se correlacionan con la expresión de BCMA y enfermedades autoinmunes, que comprende la etapa de administrar a un sujeto en necesidad del mismo, la molécula de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o producida de acuerdo con el procedimiento de la reivindicación 17.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el trastorno de células plasmáticas está seleccionado del grupo que consiste en mieloma múltiple, plasmocitoma, leucemia de células plasmáticas, macroglobulinemia, amiloidosis, macroglobulinemia de Waldenstrom, plasmocitoma óseo solitario, plasmocitoma extramedular, mieloma osteosclerótico, las enfermedades de la cadena pesada, la gamapatía monoclonal de significado incierto y mieloma múltiple latente.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la enfermedad autoinmune es lupus sistémico eritematoso.

23. Un kit que comprende una molécula de unión tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, una molécula de ácido nucleico tal como se define en la reivindicación 14, un vector tal como se define en la reivindicación 15, y/o una célula hospedadora tal como se define en la reivindicación 16.

24. Uso del clúster de epítopes 3 y del clúster de epítopes 4 de BCMA para la generación de una molécula de unión, preferiblemente un anticuerpo, la cual es capaz de unirse a BCMA, en donde el clúster de epítopes 3 de BCMA corresponde a los residuos aminoácidos 24 a 41 de la secuencia tal como se describe en SEQ ID NO: 1002, y el clúster de epítopes 4 de BCMA corresponde a los residuos aminoácidos 42 a 54 de la secuencia tal como se describe en SEQ ID NO: 1002.

25. Un método para la generación de un anticuerpo, preferiblemente una molécula de unión, la cual es capaz de unirse a BCMA, que comprende

(a) inmunizar un animal con un polipéptido que comprende el clúster de epítopes 3 y el clúster de epítopes 4 de BCMA, en donde el clúster de epítopes 3 de BCMA corresponde a los residuos aminoácidos 24 a 41 de la secuencia tal como se describe en SEQ ID NO: 1002 y el clúster de epítopes 4 de BCMA corresponde a los residuos aminoácidos 42 a 54 de la secuencia tal como se describe en SEQ ID NO: 1002,

(b) obtener dicho anticuerpo, y

(c) opcionalmente convertir dicho anticuerpo en una molécula de unión que es capaz de unirse a BCMA humano y preferiblemente al complejo CD3 receptor de células T.

Resumen

La presente invención se refiere a una molécula de unión, que comprende un primer y un segundo dominio de unión, en donde el primer dominio de unión es capaz de unirse a clústeres de epítopes de BCMA, y el segundo dominio de unión es capaz de unirse al complejo CD3 receptor de células T. Más aún, la invención provee una secuencia de ácido nucleico que codifica la molécula de unión, un vector que comprende dicha secuencia de ácido nucleico y una célula hospedadora transformada o transfectada con dicho vector. Adicionalmente, la invención provee un procedimiento para la producción de la molécula de unión de la invención, un uso médico de dicha molécula de unión y un kit que comprende dicha molécula de unión.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
23 May 2013 (23.05.2013)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2013/072415 A1

(51) International Patent Classification:
C07K 16/28 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2012/072730

(22) International Filing Date:
15 November 2012 (15.11.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

61/560,144	15 November 2011 (15.11.2011)	US
61/560,149	15 November 2011 (15.11.2011)	US
61/560,162	15 November 2011 (15.11.2011)	US
61/560,178	15 November 2011 (15.11.2011)	US
61/560,183	15 November 2011 (15.11.2011)	US
61/651,474	24 May 2012 (24.05.2012)	US
61/651,486	24 May 2012 (24.05.2012)	US

(71) Applicants: **AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH** [DE/DE]; Staffelseestr. 2, 81477 Munich (DE). **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Inventors: **KUFER, Peter**; c/o Amgen Research (Munich) GmbH, Staffelseestr. 2, 81477 Munich (DE). **RAUM, Tobias**; c/o Amgen Research (Munich) GmbH, Staffelseestrasse 2, 81477 Munich (DE). **HOFFMANN, Patrick**; c/o Amgen Research (Munich) GmbH, Staffelseestr. 2, 81477 Munich (DE). **KISCHEL, Roman**; c/o Amgen Research (Munich) GmbH, Staffelseestr. 2, 81477 Munich (DE). **LUTTERBUESE, Ralf**; c/o Amgen Research (Munich) GmbH, Staffelseestr. 2, 81477 Munich (DE). **RAU, Doris**; c/o Amgen Research (Munich) GmbH, Staffelseestr. 2, 81477 Munich (DE). **ADAM, Paul**; c/o Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **BORGES, Eric**; c/o Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **HEBEIS, Barbara**; c/o Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **HIPP, Susanne**; c/o Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

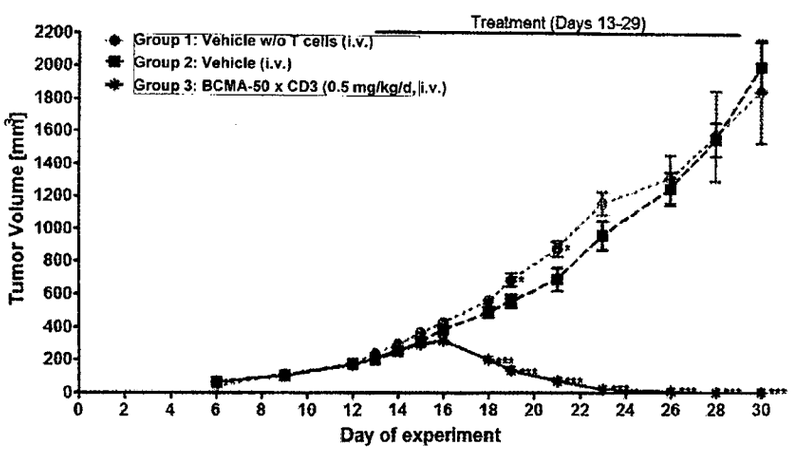
(74) Agents: **WEINZIERL, Gerhard** et al.; Schiweck Weinzierl Koch, European Patent Attorneys, Landsberger Str. 98, 80339 Munich (DE).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[Continued on next page]

(54) Title: BINDING MOLECULES FOR BCMA AND CD3

Figure A16



(57) Abstract: The present invention relates to a binding molecule comprising a first and a second binding domain, wherein the first binding domain is capable of binding to epitope clusters of BCMA, and the second binding domain is capable of binding to the T cell CD3 receptor complex. Moreover, the invention provides a nucleic acid sequence encoding the binding molecule, a vector comprising said nucleic acid sequence and a host cell transformed or transfected with said vector. Furthermore, the invention provides a process for the production of the binding molecule of the invention, a medical use of said binding molecule and a kit comprising said binding molecule.

WO 2013/072415 A1

WO 2013/072415 A1

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

Binding molecules for BCMA and CD3

Background

BCMA (B-cell maturation antigen, TNFRSF17, CD269) is a transmembrane protein belonging to the TNF receptor super family. BCMA is originally reported as an integral membrane protein in the Golgi apparatus of human mature B lymphocytes, i.e., as an intracellular protein (Gras et al., (1995) International Immunol 7(7):1093-1105) showing that BCMA seems to have an important role during B-cell development and homeostasis. The finding of Gras et al. might be associated with the fact that the BCMA protein that was described in Gras et al. is, because of a chromosomal translocation, a fusion protein between BCMA and IL-2. Meanwhile BCMA is, however, established to be a B-cell marker that is essential for B-cell development and homeostasis (Schliemann et al., (2001) Science 293 (5537):2111-2114) due to its presumably essential interaction with its ligands BAFF (B cell activating factor), also designated as TALL-1 or TNFSF13B, and APRIL (A proliferation-inducing ligand).

BCMA expression is restricted to the B-cell lineage and mainly present on plasma cells and plasmablasts and to some extent on memory B-cells, but virtually absent on peripheral and naive B-cells. BCMA is also expressed on multiple myeloma (MM) cells. Together with its family members transmembrane activator and cyclophylin ligand interactor (TACI) and B cell activation factor of TNF family receptor (BAFF-R), BCMA regulates different aspects of humoral immunity, B-cell development and homeostasis. Expression of BCMA appears rather late in B-cell differentiation and contributes to the long term survival of plasmablasts and plasma cells in the bone marrow. Targeted deletion of the BCMA gene in mice does not affect the generation of mature B-cells, the quality and magnitude of humoral immune responses, formation of germinal center and the generation of short-lived plasma cells. However, such mice have significantly reduced numbers of long-lived plasma cells in the bone marrow, indicating the importance of BCMA for their survival (O'Connor et al., 2004).

In line with this finding, BCMA also supports growth and survival of multiple myeloma (MM) cells. Novak et al found that MM cell lines and freshly isolated MM cells express BCMA and

TACI protein on their cell surfaces and have variable expression of BAFF-R protein on their cell surface (Novak et al., (2004) Blood 103(2):689-694).

Multiple myeloma (MM) is the second most common hematological malignancy and constitutes 2% of all cancer deaths. MM is a heterogenous disease and caused by mostly by chromosome translocations *inter alia* t(11;14),t(4;14),t(8;14),del(13),del(17) (Drach et al., (1998) Blood 92(3):802-809; Gertz et al., (2005) Blood 106(8):2837-2840; Facon et al., (2001) Blood 97(6):1566-1571). MM-affected patients may experience a variety of disease-related symptoms due to, bone marrow infiltration, bone destruction, renal failure, immunodeficiency, and the psychosocial burden of a cancer diagnosis. As of 2006, the 5-year relative survival rate for MM was approximately 34% highlighting that MM is a difficult-to-treat disease where there are currently no curative options.

Exciting new therapies such as chemotherapy and stem cell transplantation approaches are becoming available and have improved survival rates but often bring unwanted side effects, and thus MM remains still incurable (Lee et al., (2004) J Natl Compr Canc Netw 8 (4): 379-383). To date, the two most frequently used treatment options for patients with multiple myeloma are combinations of steroids, thalidomide, lenalidomide, bortezomib or various cytotoxic agents, and for younger patients high dose chemotherapy concepts with autologous stem cell transplantation.

Most transplants are of the autologous type, i.e. using the patient's own cells. Such transplants, although not curative, have been shown to prolong life in selected patients. They can be performed as initial therapy in newly diagnosed patients or at the time of relapse. Sometimes, in selected patients, more than one transplant may be recommended to adequately control the disease.

Chemotherapeutic agents used for treating the disease are Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin and Melphalan, combination therapies with immunomodulating agents such as thalidomide (Thalomid®), lenalidomide (Revlimid®), bortezomib (Velcade®) and corticosteroids (e.g. Dexamethasone) have emerged as important options for the treatment of myeloma, both in newly diagnosed patients and in patients with advanced disease in whom chemotherapy or transplantation have failed.

The currently used therapies are usually not curative. Stem cell transplantation may not be an option for many patients because of advanced age, presence of other serious illness, or other

physical limitations. Chemotherapy only partially controls multiple myeloma, it rarely leads to complete remission. Thus, there is an urgent need for new, innovative treatments.

Bellucci et al. (Blood, 2005; 105(10) identified BCMA-specific antibodies in multiple myeloma patients after they had received donor lymphocyte infusions (DLI). Serum of these patients was capable of mediating BCMA-specific cell lysis by ADCC and CDC and was solely detected in patients with anti-tumor responses (4/9), but not in non-responding patients (0/6). The authors speculate that induction of BCMA-specific antibodies contributes to elimination of myeloma cells and long-term remission of patients.

Ryan et al. (Mol. Cancer Ther. 2007; 6(11) reported the generation of an antagonistic BCMA-specific antibody that prevents NF-κB activation which is associated with a potent pro-survival signaling pathway in normal and malignant B-cells. In addition, the antibody conferred potent antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) to multiple myeloma cell lines in vitro which was significantly enhanced by Fc-engineering.

Other approaches in fighting blood-borne tumors or autoimmune disorders focus on the interaction between BAFF and APRIL, i.e., ligands of the TNF ligand super family, and their receptors TACI, BAFF-R and BCMA which are activated by BAFF and/or APRIL. For example, by fusing the Fc-domain of human immunoglobulin to TACI, Zymogenetics, Inc. has generated Atacicept (TACI-Ig) to neutralize both these ligands and prevent receptor activation. Atacicept is currently in clinical trials for the treatment of Systemic Lupus Erythematosus (SLE, phase III), multiple sclerosis (MS, phase II) and rheumatoid arthritis (RA, phase II), as well as in phase I clinical trials for the treatment of the B-cell malignancies chronic lymphocytic leukaemia (CLL), non-Hodgkins lymphoma (NHL) and MM. In preclinical studies atacicept reduces growth and survival of primary MM cells and MM cell lines in vitro (Moreaux et al, Blood, 2004, 103) and in vivo (Yaccoby et al, Leukemia, 2008, 22, 406-13), demonstrating the relevance of TACI ligands for MM cells. Since most MM cells and derived cell lines express BCMA and TACI, both receptors might contribute to ligand-mediated growth and survival. These data suggest that antagonizing both BCMA and TACI might be beneficial in the treatment of plasma cell disorders. In addition, BCMA-specific antibodies that cross react with TACI have been described (WO 02/066516).

Human Genome Sciences and GlaxoSmithKline have developed an antibody targeting BAFF which is called Belimumab. Belimumab blocks the binding of soluble BAFF to its receptors BAFF-R, BCMA and TACI on B cells. Belimumab does not bind B cells directly, but by binding

BAFF, belimumab inhibits the survival of B cells, including autoreactive B cells, and reduces the differentiation of B cells into immunoglobulin-producing plasma cells.

Nevertheless, despite the fact that BCMA; BAFF-R and TACI, i.e., B cell receptors belonging to the TNF receptor super family, and their ligands BAFF and APRIL are subject to therapies in fighting against cancer and/or autoimmune disorders, there is still a need for having available further options for the treatment of such medical conditions.

Accordingly, there is provided herewith means and methods for the solution of this problem in the form of a binding molecule which is at least bispecific with one binding domain to cytotoxic cells, i.e., cytotoxic T cells, and with a second binding domain to BCMA.

***

It must be noted that as used herein, the singular forms "a", "an", and "the", include plural references unless the context clearly indicates otherwise. Thus, for example, reference to "a reagent" includes one or more of such different reagents and reference to "the method" includes reference to equivalent steps and methods known to those of ordinary skill in the art that could be modified or substituted for the methods described herein.

Unless otherwise indicated, the term "at least" preceding a series of elements is to be understood to refer to every element in the series. Those skilled in the art will recognize, or be able to ascertain using no more than routine experimentation, many equivalents to the specific embodiments of the invention described herein. Such equivalents are intended to be encompassed by the present invention.

The term "and/or" wherever used herein includes the meaning of "and", "or" and "all or any other combination of the elements connected by said term".

The term "about" or "approximately" as used herein means within ±20%, preferably within ±15%, more preferably within ±10%, and most preferably within ±5% of a given value or range.

Throughout this specification and the claims which follow, unless the context requires otherwise, the word "comprise", and variations such as "comprises" and "comprising", will be understood to imply the inclusion of a stated integer or step or group of integers or steps but not the exclusion of any other integer or step or group of integer or step. When used herein the term "comprising" can be substituted with the term "containing" or "including" or sometimes when used herein with the term "having".

When used herein "consisting of" excludes any element, step, or ingredient not specified in the claim element. When used herein, "consisting essentially of" does not exclude materials or steps that do not materially affect the basic and novel characteristics of the claim.

In each instance herein any of the terms "comprising", "consisting essentially of" and "consisting of" may be replaced with either of the other two terms.

***

General description

Epitope clusters 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 are comprised by the extracellular domain of BCMA. The "**BCMA extracellular domain**" or "**BCMA ECD**" refers to a form of BCMA which is essentially free of transmembrane and cytoplasmic domains of BCMA. It will be understood by the skilled artisan that the transmembrane domain identified for the BCMA polypeptide of the present invention is identified pursuant to criteria routinely employed in the art for identifying that type of hydrophobic domain. The exact boundaries of a transmembrane domain may vary but most likely by no more than about 5 amino acids at either end of the domain specifically mentioned herein. A preferred BCMA ECD is shown in SEQ ID NO: 1007. A preferred murine ECD is shown in SEQ ID NO: 1008.

Epitope cluster 1 corresponds to amino acids 1 to 7 of the human BCMA extracellular domain (SEQ ID NO:1007), epitope cluster 2 corresponds to amino acids 8 to 21 of the human BCMA extracellular domain (SEQ ID NO:1007), epitope cluster 3 corresponds to amino acids 24 to 41 of the human BCMA extracellular domain (SEQ ID NO:1007), epitope cluster 4 corresponds to amino acids 42 to 54 of the human BCMA extracellular domain (SEQ ID NO:1007), epitope cluster 5 corresponds to amino acid 22 of the human BCMA extracellular domain (SEQ ID NO:1007), epitope cluster 6 corresponds to amino acid 25 of the human BCMA extracellular domain (SEQ ID NO:1007), and epitope cluster 7 corresponds to amino acid 39 of the human BCMA extracellular domain (SEQ ID NO:1007). It is envisaged that epitope clusters 5 to 7 represent single amino acid substitutions.

The T cell CD3 receptor complex is a protein complex and is composed of four distinct chains. In mammals, the complex contains a CD3γ chain, a CD3δ chain, and two CD3ε (epsilon) chains. These chains associate with a molecule known as the T cell receptor (TCR) and the ζ chain to generate an activation signal in T lymphocytes.

The redirected lysis of target cells via the recruitment of T cells by bispecific molecules involves cytolytic synapse formation and delivery of perforin and granzymes. The engaged T cells are

capable of serial target cell lysis, and are not affected by immune escape mechanisms interfering with peptide antigen processing and presentation, or clonal T cell differentiation; see, for example, WO 2007/042261.

The term "**binding molecule**" in the sense of the present disclosure indicates any molecule capable of (specifically) binding to, interacting with or recognizing the target molecules BCMA and CD3. According to the present invention, binding molecules are preferably polypeptides. Such polypeptides may include proteinaceous parts and non-proteinaceous parts (e.g. chemical linkers or chemical cross-linking agents such as glutaraldehyde).

A binding molecule, so to say, provides the scaffold for said one or more binding domains so that said binding domains can bind/interact with the target molecules BCMA and CD3. For example, such a scaffold could be provided by protein A, in particular, the Z-domain thereof (affibodies), ImmE7 (immunity proteins), BPTI/APPI (Kunitz domains), Ras-binding protein AF-6 (PDZ-domains), charybdotoxin (Scorpion toxin), CTLA-4, Min-23 (knottins), lipocalins (anticalins), neokarzinostatin, a fibronectin domain, an ankyrin consensus repeat domain or thioredoxin (Skerra, Curr. Opin. Biotechnol. 18, 295-304 (2005); Hosse et al., Protein Sci. 15, 14-27 (2006); Nicaise et al., Protein Sci. 13, 1882-1891 (2004) ; Nygren and Uhlen, Curr. Opin. Struc. Biol. 7, 463-469 (1997)). A preferred binding molecule is an antibody.

It is also envisaged that the binding molecule of the invention has, in addition to its function to bind to the target molecules BCMA and CD3, a further function. In this format, the binding molecule is a tri-or multifunctional binding molecule by targeting plasma cells through binding to BCMA, mediating cytotoxic T cell activity through CD3 binding and providing a further function such as a fully functional Fc constant domain mediating antibody-dependent cellular cytotoxicity through recruitment of effector cells like NK cells, a label (fluorescent etc.), a therapeutic agent such as, e.g. a toxin or radionuclide, and/or means to enhance serum half-life, etc.

The term "**bispecific**" as used herein refers to a binding molecule which comprises at least a first and a second binding domain, wherein the first binding domain is capable of binding to one antigen or target, and the second binding domain is capable of binding to another antigen or target. The "binding molecule" of the invention also comprises multispecific binding molecules such as e.g. trispecific binding molecules, the latter ones including three binding domains.

It is envisaged that the binding molecule is produced by (or obtainable by) phage-display or library screening methods rather than by grafting CDR sequences from a pre-existing (monoclonal) antibody into a scaffold, for example, a scaffold as disclosed herein.

The term "**binding domain**" characterizes in connection with the present invention a domain which is capable of specifically binding to / interacting with a given target epitope or a given target site on the target molecules BCMA and CD3.

Binding domains can be derived from a binding domain donor such as for example an antibody, protein A, ImmE7 (immunity proteins), BPTI/APPI (Kunitz domains), Ras-binding protein AF-6 (PDZ-domains), charybdotoxin (Scorpion toxin), CTLA-4, Min-23 (knottins), lipocalins (anticalins), neokarzinostatin, a fibronectin domain, an ankyrin consensus repeat domain or thioredoxin (Skerra, Curr. Opin. Biotechnol. 18, 295-304 (2005); Hosse et al., Protein Sci. 15, 14-27 (2006); Nicaise et al., Protein Sci. 13, 1882-1891 (2004) ; Nygren and Uhlen, Curr. Opin. Struc. Biol. 7, 463-469 (1997)). A preferred binding domain is derived from an antibody. It is envisaged that a binding domain of the present invention comprises at least said part of any of the aforementioned binding domains that is required for binding to/interacting with a given target epitope or a given target site on the target molecules BCMA and CD3.

It is envisaged that the binding domain of the aforementioned binding domain donors is characterized by that part of these donors that is responsible for binding the respective target, i.e. when that part is removed from the binding domain donor, said donor loses its binding capability. "Loses" means a reduction of at least 50% of the binding capability when compared with the binding donor. Methods to map these binding sites are well known in the art – it is therefore within the standard knowledge of the skilled person to locate/map the binding site of a binding domain donor and, thereby, to "derive" said binding domain from the respective binding domain donors.

The term "**epitope**" refers to a site on an antigen to which a binding domain, such as an antibody or immunoglobulin or derivative or fragment of an antibody or of an immunoglobulin, specifically binds. An "epitope" is antigenic and thus the term epitope is sometimes also referred to herein as "antigenic structure" or "antigenic determinant". Thus, the binding domain is an "antigen-interaction-site". Said binding/interaction is also understood to define a "specific recognition". In one example, said binding domain which (specifically) binds to / interacts with a given target epitope or a given target site on the target molecules BCMA and CD3 is an antibody or immunoglobulin, and said binding domain is a VH and/or VL region of an antibody or of an immunoglobulin. "Epitopes" can be formed both by contiguous amino acids or non-contiguous amino acids juxtaposed by tertiary folding of a protein.

A "**linear epitope**" is an epitope where an amino acid primary sequence comprises the recognized epitope. A linear epitope typically includes at least 3 or at least 4, and more usually,

at least 5 or at least 6 or at least 7, for example, about 8 to about 10 amino acids in a unique sequence.

A "**conformational epitope**", in contrast to a linear epitope, is an epitope wherein the primary sequence of the amino acids comprising the epitope is not the sole defining component of the epitope recognized (e.g., an epitope wherein the primary sequence of amino acids is not necessarily recognized by the binding domain). Typically a conformational epitope comprises an increased number of amino acids relative to a linear epitope. With regard to recognition of conformational epitopes, the binding domain recognizes a three-dimensional structure of the antigen, preferably a peptide or protein or fragment thereof (in the context of the present invention, the antigen for one of the binding domains is comprised within the BCMA protein). For example, when a protein molecule folds to form a three-dimensional structure, certain amino acids and/or the polypeptide backbone forming the conformational epitope become juxtaposed enabling the antibody to recognize the epitope. Methods of determining the conformation of epitopes include, but are not limited to, x-ray crystallography, two-dimensional nuclear magnetic resonance (2D-NMR) spectroscopy and site-directed spin labelling and electron paramagnetic resonance (EPR) spectroscopy. Moreover, the provided examples describe a further method to test whether a given binding domain binds to one or more epitope cluster(s) of a given protein, in particular BCMA.

As used herein, the term "**epitope cluster**" denotes the entirety of epitopes lying in a defined contiguous stretch of an antigen. An epitope cluster can comprise one, two or more epitopes. The epitope clusters that were defined – in the context of the present invention – in the extracellular domain of BCMA are described above and depicted in Figure 1.

The terms "**(capable of) binding to**", "**specifically recognizing**", "**directed to**" and "**reacting with**" mean in accordance with this invention that a binding domain is capable of specifically interacting with one or more, preferably at least two, more preferably at least three and most preferably at least four amino acids of an epitope.

As used herein, the terms "**specifically interacting**", "**specifically binding**" or "**specifically bind(s)**" mean that a binding domain exhibits appreciable affinity for a particular protein or antigen and, generally, does not exhibit significant reactivity with proteins or antigens other than BCMA or CD3. "Appreciable affinity" includes binding with an affinity of about 10^{-6}M (KD) or stronger. Preferably, binding is considered specific when binding affinity is about 10^{-12} to 10^{-8} M,

10^{-12} to 10^{-9} M, 10^{-12} to 10^{-10} M, 10^{-11} to 10^{-8} M, preferably of about 10^{-11} to 10^{-9} M. Whether a binding domain specifically reacts with or binds to a target can be tested readily by, *inter alia*, comparing the reaction of said binding domain with a target protein or antigen with the reaction of said binding domain with proteins or antigens other than BCMA or CD3. Preferably, a binding domain of the invention does not essentially bind or is not capable of binding to proteins or antigens other than BCMA or CD3 (i.e. the first binding domain is not capable of binding to proteins other than BCMA and the second binding domain is not capable of binding to proteins other than CD3).

Specific binding is believed to be effected by specific motifs in the amino acid sequence of the binding domain and the antigen. Thus, binding is achieved as a result of their primary, secondary and/or tertiary structure as well as the result of secondary modifications of said structures. The specific interaction of the antigen-interaction-site with its specific antigen may result in a simple binding of said site to the antigen. Moreover, the specific interaction of the antigen-interaction-site with its specific antigen may alternatively or additionally result in the initiation of a signal, e.g. due to the induction of a change of the conformation of the antigen, an oligomerization of the antigen, etc.

The term "**does not essentially bind**", or "**is not capable of binding**" means that a binding domain of the present invention does not bind another protein or antigen other than BCMA or CD3, i.e., does not show reactivity of more than 30%, preferably not more than 20%, not more preferably not more than 10%, particularly preferably not more than 9%, 8%, 7%, 6% or 5% with proteins or antigens other than BCMA or CD3, whereby binding to BCMA or CD3, respectively, is set to be 100%.

"**Proteins**" (including fragments thereof, preferably biologically active fragments, and peptides, usually having less than 30 amino acids) comprise one or more amino acids coupled to each other via a covalent peptide bond (resulting in a chain of amino acids). The term "polypeptide" as used herein describes a group of molecules, which consist of more than 30 amino acids. Polypeptides may further form multimers such as dimers, trimers and higher oligomers, i.e. consisting of more than one polypeptide molecule. Polypeptide molecules forming such dimers, trimers etc. may be identical or non-identical. The corresponding higher order structures of such multimers are, consequently, termed homo- or heterodimers, homo- or heterotrimers etc. An example for a hereteromultimer is an antibody molecule, which, in its naturally occurring form, consists of two identical light polypeptide chains and two identical heavy polypeptide chains. The terms "polypeptide" and "protein" also refer to naturally modified polypeptides/proteins

wherein the modification is effected e.g. by post-translational modifications like glycosylation, acetylation, phosphorylation and the like. A "polypeptide" when referred to herein may also be chemically modified such as pegylated. Such modifications are well known in the art.

The term "**amino acid**" or "amino acid residue" typically refers to an amino acid having its art recognized definition such as an amino acid selected from the group consisting of: alanine (Ala or A); arginine (Arg or R); asparagine (Asn or N); aspartic acid (Asp or D); cysteine (Cys or C); glutamine (Gln or Q); glutamic acid (Glu or E); glycine (Gly or G); histidine (His or H); isoleucine (He or I): leucine (Leu or L); lysine (Lys or K); methionine (Met or M); phenylalanine (Phe or F); pro line (Pro or P); serine (Ser or S); threonine (Thr or T); tryptophan (Trp or W); tyrosine (Tyr or Y); and valine (Val or V), although modified, synthetic, or rare amino acids may be used as desired. Generally, amino acids can be grouped as having a nonpolar side chain (e.g., Ala, Cys, He, Leu, Met, Phe, Pro, Val); a negatively charged side chain (e.g., Asp, Glu); a positively charged sidechain (e.g., Arg, His, Lys); or an uncharged polar side chain (e.g., Asn, Cys, Gln, Gly, His, Met, Phe, Ser, Thr, Trp, and Tyr).

The definition of the term "**antibody**" includes embodiments such as monoclonal, chimeric, single chain, humanized and human antibodies. In addition to full-length antibodies, the definition also includes antibody derivatives and antibody fragments, like, *inter alia*, Fab fragments. Antibody fragments or derivatives further comprise $F(ab')_2$, Fv, scFv fragments or single domain antibodies such as domain antibodies or nanobodies, single variable domain antibodies or immunoglobulin single variable domain comprising merely one variable domain, which might be VHH, VH or VL, that specifically bind an antigen or epitope independently of other V regions or domains; see, for example, Harlow and Lane (1988) and (1999), loc. cit.; Kontermann and Dübel, Antibody Engineering, Springer, 2nd ed. 2010 and Little, Recombinant Antibodies for Immunotherapy, Cambridge University Press 2009. Said term also includes diabodies or Dual-Affinity Re-Targeting (DART) antibodies. Further envisaged are (bispecific) single chain diabody, tandem diabody (Tandab), „minibodies" exemplified by a structure which is as follows: $(VH\text{-}VL\text{-}CH3)_2$, $(scFv\text{-}CH3)_2$ or $(scFv\text{-}CH3\text{-}scFv)_2$, „Fc DART" and „IgG DART", multibodies such as triabodies.

Immunoglobulin single variable domains encompass not only an isolated antibody single variable domain polypeptide, but also larger polypeptides that comprise one or more monomers of an antibody single variable domain polypeptide sequence.

Various procedures are known in the art and may be used for the production of such antibodies and/or fragments. Thus, (antibody) derivatives can be produced by peptidomimetics. Further,

techniques described for the production of single chain antibodies (see, *inter alia*, US Patent 4,946,778, Kontermann and Dübel (2010), loc. cit. and Little (2009), loc. cit.) can be adapted to produce single chain antibodies specific for elected polypeptide(s). Also, transgenic animals may be used to express humanized antibodies specific for polypeptides and fusion proteins of this invention. For the preparation of monoclonal antibodies, any technique, providing antibodies produced by continuous cell line cultures can be used. Examples for such techniques include the hybridoma technique (Köhler and Milstein Nature 256 (1975), 495-497), the trioma technique, the human B cell hybridoma technique (Kozbor, Immunology Today 4 (1983), 72) and the EBV hybridoma technique to produce human monoclonal antibodies (Cole *et al.*, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc. (1985), 77-96). Surface plasmon resonance as employed in the BIAcore system can be used to increase the efficiency of phage antibodies which bind to an epitope of a target polypeptide, such as CD3 epsilon (Schier, Human Antibodies Hybridomas 7 (1996), 97-105; Malmborg, J. Immunol. Methods 183 (1995), 7-13). It is also envisaged in the context of this invention that the term "antibody" comprises antibody constructs, which may be expressed in a host as described herein below, e.g. antibody constructs which may be transfected and/or transduced via, inter alia, viruses or plasmid vectors.

Furthermore, the term "antibody" as employed herein also relates to derivatives or variants of the antibodies described herein which display the same specificity as the described antibodies. Examples of "antibody variants" include humanized variants of non-human antibodies, "affinity matured" antibodies (see, e.g. Hawkins *et al.* J. Mol. Biol. 254, 889-896 (1992) and Lowman *et al.*, Biochemistry 30, 10832- 10837 (1991)) and antibody mutants with altered effector function(s) (see, e.g., US Patent 5, 648, 260, Kontermann and Dübel (2010), loc. cit. and Little(2009), loc. cit.).

One exemplary method of making antibodies includes screening protein expression libraries, e.g., phage or ribosome display libraries. Phage display is described, for example, in Ladner *et al.*, U.S. Patent No. 5,223,409; Smith (1985) Science 228:1315-1317; Clackson *et al.* (1991) Nature, 352: 624-628.

In addition to the use of display libraries, the specified antigen can be used to immunize a non-human animal, e.g., a rodent, e.g., a mouse, hamster, or rat. In one embodiment, the non-human animal includes at least a part of a human immunoglobulin gene. For example, it is possible to engineer mouse strains deficient in mouse antibody production with large fragments of the human Ig loci. Using the hybridoma technology, antigen-specific monoclonal antibodies derived from the genes with the desired specificity may be produced and selected. See, e.g.,

XENOMOUSE™, Green *et al.* (1994) Nature Genetics 7:13-21, US 2003- 0070185, WO 96/34096, and WO96/33735.

An antibody or fragment thereof may also be modified by specific deletion of human T cell epitopes or "**deimmunization**" by the methods disclosed in WO 98/52976 and WO 00/34317. Briefly, the heavy and light chain variable domains of an antibody can be analyzed for peptides that bind to MHC class II; these peptides represent potential T cell epitopes (as defined in WO 98/52976 and WO 00/34317). For detection of potential T cell epitopes, a computer modeling approach termed "peptide threading" can be applied, and in addition a database of human MHC class II binding peptides can be searched for motifs present in the VH and VL sequences, as described in WO 98/52976 and WO 00/34317. These motifs bind to any of the 18 major MHC class II DR allotypes, and thus constitute potential T cell epitopes. Potential T-cell epitopes detected can be eliminated by substituting small numbers of amino acid residues in the variable domains, or preferably, by single amino acid substitutions. Typically, conservative substitutions are made. Often, but not exclusively, an amino acid common to a position in human germline antibody sequences may be used. Human germline sequences, e.g., are disclosed in Tomlinson, *et al.* (1992) J. Mol. Biol. 227:776-798; Cook, G.P. *et al.* (1995) Immunol. Today Vol. 16 (5): 237-242; and Tomlinson et al. (1995) EMBO J. 14: 14:4628-4638. The V BASE directory provides a comprehensive directory of human immunoglobulin variable region sequences (compiled by Tomlinson, LA. et al. MRC Centre for Protein Engineering, Cambridge, UK). These sequences can be used as a source of human sequence, e.g., for framework regions and CDRs. Consensus human framework regions can also be used, e.g., as described in US Patent No. 6,300,064.

The pairing of a VH and VL together forms a single antigen-binding site. The CH domain most proximal to VH is designated as CH1. Each L chain is linked to an H chain by one covalent disulfide bond, while the two H chains are linked to each other by one or more disulfide bonds depending on the H chain isotype. The VH and VL domains consist of four regions of relatively conserved sequences called framework regions (FR1, FR2, FR3, and FR4), which form a scaffold for three regions of hypervariable sequences (complementarity determining regions, CDRs). The CDRs contain most of the residues responsible for specific interactions of the antibody with the antigen. CDRs are referred to as CDR 1, CDR2, and CDR3. Accordingly, CDR constituents on the heavy chain are referred to as H1, H2, and H3, while CDR constituents on the light chain are referred to as L1, L2, and L3.

The term "**variable**" refers to the portions of the immunoglobulin domains that exhibit variability in their sequence and that are involved in determining the specificity and binding affinity of a

particular antibody (i.e., the "variable domain(s)"). Variability is not evenly distributed throughout the variable domains of antibodies; it is concentrated in sub-domains of each of the heavy and light chain variable regions.

These sub-domains are called "hypervariable" regions or "complementarity determining regions" (CDRs). The more conserved (i.e., non-hypervariable) portions of the variable domains are called the "framework" regions (FRM). The variable domains of naturally occurring heavy and light chains each comprise four FRM regions, largely adopting a β-sheet configuration, connected by three hypervariable regions, which form loops connecting, and in some cases forming part of, the β-sheet structure. The hypervariable regions in each chain are held together in close proximity by the FRM and, with the hypervariable regions from the other chain, contribute to the formation of the antigen-binding site (see Kabat *et al.*, loc. cit.). The constant domains are not directly involved in antigen binding, but exhibit various effector functions, such as, for example, antibody-dependent, cell-mediated cytotoxicity and complement activation.

The term "**hypervariable region**" (also known as "complementarity determining regions" or CDRs) when used herein refers to the amino acid residues of an antibody which are (usually three or four short regions of extreme sequence variability) within the V-region domain of an immunoglobulin which form the antigen-binding site and are the main determinants of antigen specificity. There are at least two methods for identifying the CDR residues: (1) An approach based on cross-species sequence variability (i. e., Kabat *et al.*, loc. cit.); and (2) An approach based on crystallographic studies of antigen-antibody complexes (Chothia, C. *et al.*, J. Mol. Biol. 196: 901-917 (1987)). However, to the extent that two residue identification techniques define regions of overlapping, but not identical regions, they can be combined to define a hybrid CDR. However, in general, the CDR residues are preferably identified in accordance with the so-called Kabat (numbering) system.

The terms "**antigen-binding domain**", "**antigen-binding fragment**" and "**antibody binding region**" when used herein refer to a part of an antibody molecule that comprises amino acids responsible for the specific binding between antibody and antigen. The part of the antigen that is specifically recognized and bound by the antibody is referred to as the "epitope" as described herein above. As mentioned above, an antigen-binding domain may typically comprise an antibody light chain variable region (VL) and an antibody heavy chain variable region (VH); however, it does not have to comprise both. Fd fragments, for example, have two VH regions and often retain some antigen-binding function of the intact antigen-binding domain. Examples of antigen-binding fragments of an antibody include (1) a Fab fragment, a monovalent fragment

having the VL, VH, CL and CH1 domains; (2) a F(ab')2 fragment, a bivalent fragment having two Fab fragments linked by a disulfide bridge at the hinge region; (3) an Fd fragment having the two VH and CH1 domains; (4) an Fv fragment having the VL and VH domains of a single arm of an antibody, (5) a dAb fragment (Ward *et al.*, (1989) Nature 341 :544-546), which has a VH domain; (6) an isolated complementarity determining region (CDR), and (7) a single chain Fv (scFv), the latter being preferred (for example, derived from a scFV-library). Although the two domains of the Fv fragment, VL and VH are coded for by separate genes, they can be joined, using recombinant methods, by a synthetic linker that enables them to be made as a single protein chain in which the VL and VH regions pair to form monovalent molecules (known as single chain Fv (scFv); see e.g., Huston *et al.* (1988) Proc. Natl. Acad. Sci USA 85:5879-5883). These antibody fragments are obtained using conventional techniques known to those with skill in the art, and the fragments are evaluated for function in the same manner as are intact antibodies.

The term "**monoclonal antibody**" as used herein refers to an antibody obtained from a population of substantially homogeneous antibodies, i.e., the individual antibodies comprising the population are identical except for possible naturally occurring mutations and/or post-translation modifications (e.g., isomerizations, amidations) that may be present in minor amounts. Monoclonal antibodies are highly specific, being directed against a single antigenic site. Furthermore, in contrast to conventional (polyclonal) antibody preparations which typically include different antibodies directed against different determinants (epitopes), each monoclonal antibody is directed against a single determinant on the antigen. In addition to their specificity, the monoclonal antibodies are advantageous in that they are synthesized by the hybridoma culture, uncontaminated by other immunoglobulins. The modifier "monoclonal" indicates the character of the antibody as being obtained from a substantially homogeneous population of antibodies, and is not to be construed as requiring production of the antibody by any particular method. For example, the monoclonal antibodies to be used in accordance with the present invention may be made by the hybridoma method first described by Kohler *et al.*, Nature, 256: 495 (1975), or may be made by recombinant DNA methods (see, e.g., U. S. Patent No. 4,816,567). The "monoclonal antibodies" may also be isolated from phage antibody libraries using the techniques described in Clackson *et al.*, Nature, 352: 624-628 (1991) and Marks *et al.*, J. Mol. Biol., 222: 581-597 (1991), for example.

The monoclonal antibodies of the present invention specifically include "chimeric" antibodies (immunoglobulins) in which a portion of the heavy and/or light chain is identical with or homologous to corresponding sequences in antibodies derived from a particular species or

belonging to a particular antibody class or subclass, while the remainder of the chain (s) is (are) identical with or homologous to corresponding sequences in antibodies derived from another species or belonging to another antibody class or subclass, as well as fragments of such antibodies, so long as they exhibit the desired biological activity (U. S. Patent No. 4,816, 567; Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 6851-6855 (1984)). Chimeric antibodies of interest herein include "primitized" antibodies comprising variable domain antigen-binding sequences derived from a non-human primate (e.g., Old World Monkey, Ape etc.) and human constant region sequences.

A monoclonal antibody can be obtained from a non-human animal, and then modified, e.g., humanized, deimmunized, chimeric, may be produced using recombinant DNA techniques known in the art. A variety of approaches for making chimeric antibodies have been described. See e.g., Morrison *et al.*, Proc. Natl. Acad. ScL U.S.A. 81:6851 , 1985; Takeda *et al.*, Nature 314:452, 1985, Cabilly *et al.*, U.S. Patent No. 4,816,567; Boss *et al.*, U.S. Patent No. 4,816,397; Tanaguchi *et al.*, EP 0171496; EP 0173494, GB 2177096.

"Humanized" forms of non-human (e.g., murine) antibodies are chimeric immunoglobulins, immunoglobulin chains or fragments thereof (such as Fv, Fab, Fab', F(ab')2 or other antigen-binding subsequences of antibodies) of mostly human sequences, which contain minimal sequence derived from non-human immunoglobulin. For the most part, humanized antibodies are human immunoglobulins (recipient antibody) in which residues from a hypervariable region (also CDR) of the recipient are replaced by residues from a hypervariable region of a non-human species (donor antibody) such as mouse, rat or rabbit having the desired specificity, affinity, and capacity. In some instances, Fv framework region (FR) residues of the human immunoglobulin are replaced by corresponding non-human residues. Furthermore, "humanized antibodies" as used herein may also comprise residues which are found neither in the recipient antibody nor the donor antibody. These modifications are made to further refine and optimize antibody performance. The humanized antibody optimally also will comprise at least a portion of an immunoglobulin constant region (Fc), typically that of a human immunoglobulin. For further details, see Jones *et al.*, Nature, 321: 522-525 (1986); Reichmann *et al.*, Nature, 332: 323-329 (1988); and Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2: 593-596 (1992).

Humanized antibodies may also be produced, for example, using transgenic mice that express human heavy and light chain genes, but are incapable of expressing the endogenous mouse immunoglobulin heavy and light chain genes. Winter describes an exemplary CDR-grafting method that may be used to prepare the humanized antibodies described herein (U.S. Patent No. 5,225,539). All of the CDRs of a particular human antibody may be replaced with at least a portion of a non-human CDR, or only some of the CDRs may be replaced with non-human

CDRs. It is only necessary to replace the number of CDRs required for binding of the humanized antibody to a predetermined antigen.

Humanized antibodies or fragments thereof can, for example, be generated by replacing sequences of the Fv variable domain that are not directly involved in antigen binding with equivalent sequences from human Fv variable domains. Exemplary methods for generating humanized antibodies or fragments thereof are provided by Morrison (1985) Science 229:1202-1207; by Oi *et al.* (1986) BioTechniques 4:214; and by US 5,585,089; US 5,693,761; US 5,693,762; US 5,859,205; and US 6,407,213. Those methods include isolating, manipulating, and expressing the nucleic acid sequences that encode all or part of immunoglobulin Fv variable domains from at least one of a heavy or light chain. Such nucleic acids may be obtained from a hybridoma producing an antibody against a predetermined target, as described above, as well as from other sources. The recombinant DNA encoding the humanized antibody molecule can then be cloned into an appropriate expression vector.

A humanized antibody can be optimized by the introduction of conservative substitutions, consensus sequence substitutions, germline substitutions and/or back mutations. Such altered immunoglobulin molecules can be made by any of several techniques known in the art, (e.g., Teng *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 80: 7308-7312, 1983; Kozbor *et al.*, Immunology Today, 4: 7279, 1983; Olsson *et al.*, Meth. Enzymol., 92: 3-16, 1982), and may be made according to the teachings of EP 239 400.

The term "**human antibody**" includes antibodies having variable and constant regions corresponding substantially to human germline immunoglobulin sequences known in the art, including, for example, those described by Kabat *et al.* (See Kabat *et al.* (1991) loc. cit.). The human antibodies of the invention may include amino acid residues not encoded by human germline immunoglobulin sequences (e.g., mutations introduced by random or site-specific mutagenesis *in vitro* or by somatic mutation *in vivo*), for example in the CDRs, and in particular, CDR3. The human antibody can have at least one, two, three, four, five, or more positions replaced with an amino acid residue that is not encoded by the human germline immunoglobulin sequence.

As used herein, "***in vitro* generated antibody**" refers to an antibody where all or part of the variable region (e.g., at least one CDR) is generated in a non-immune cell selection (e.g., an in vitro phage display, protein chip or any other method in which candidate sequences can be tested for their ability to bind to an antigen). This term thus preferably excludes sequences generated by genomic rearrangement in an immune cell.

A "**bispecific**" or "**bifunctional**" antibody or immunoglobulin is an artificial hybrid antibody or immunoglobulin having two different heavy/light chain pairs and two different binding sites. Bispecific antibodies can be produced by a variety of methods including fusion of hybridomas or linking of Fab' fragments. See, e.g., Songsivilai & Lachmann, Clin. Exp. Immunol. 79:315-321 (1990). Numerous methods known to those skilled in the art are available for obtaining antibodies or antigen-binding fragments thereof. For example, antibodies can be produced using recombinant DNA methods (U.S. Patent No. 4,816,567). Monoclonal antibodies may also be produced by generation of hybridomas (see e.g., Kohler and Milstein (1975) Nature, 256: 495-499) in accordance with known methods. Hybridomas formed in this manner are then screened using standard methods, such as enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and surface plasmon resonance (BIACORE™) analysis, to identify one or more hybridomas that produce an antibody that specifically binds with a specified antigen. Any form of the specified antigen may be used as the immunogen, e.g., recombinant antigen, naturally occurring forms, any variants or fragments thereof, as well as antigenic peptide thereof.

The terms "**CDR**", and its plural "CDRs", refer to a complementarity determining region (CDR) of which three make up the binding character of a light chain variable region (CDRL1, CDRL2 and CDRL3) and three make up the binding character of a heavy chain variable region (CDRH1, CDRH2 and CDRH3). CDRs contribute to the functional activity of an antibody molecule and are separated by amino acid sequences that comprise scaffolding or framework regions. The exact definitional CDR boundaries and lengths are subject to different classification and numbering systems. CDRs may therefore be referred to by Kabat, Chothia, contact or any other boundary definitions, including the numbering system described herein. Despite differing boundaries, each of these systems has some degree of overlap in what constitutes the so called "hypervariable regions" within the variable sequences. CDR definitions according to these systems may therefore differ in length and boundary areas with respect to the adjacent framework region. See for example Kabat, Chothia, and/or MacCallum (Kabat *et al.*, loc. cit.; Chothia *et al.*, J. Mol. Biol, 1987, 196: 901; and MacCallum *et al.*, J. Mol. Biol, 1996, 262: 732). However, the numbering in accordance with the so-called Kabat system is preferred.

Typically, CDRs form a loop structure that can be classified as a canonical structure. The term "canonical structure" refers to the main chain conformation that is adopted by the antigen binding (CDR) loops. From comparative structural studies, it has been found that five of the six antigen binding loops have only a limited repertoire of available conformations. Each canonical structure can be characterized by the torsion angles of the polypeptide backbone. Correspondent loops between antibodies may, therefore, have very similar three dimensional

structures, despite high amino acid sequence variability in most parts of the loops (Chothia and Lesk, J. Mol. Biol., 1987, 196: 901; Chothia *et al.*, Nature, 1989, 342: 877; Martin and Thornton, J. Mol. Biol, 1996, 263: 800, each of which is incorporated by reference in its entirety). Furthermore, there is a relationship between the adopted loop structure and the amino acid sequences surrounding it. The conformation of a particular canonical class is determined by the length of the loop and the amino acid residues residing at key positions within the loop, as well as within the conserved framework (i.e., outside of the loop). Assignment to a particular canonical class can therefore be made based on the presence of these key amino acid residues. The term "canonical structure" may also include considerations as to the linear sequence of the antibody, for example, as catalogued by Kabat (Kabat *et al.*, loc. cit.). The Kabat numbering scheme (system) is a widely adopted standard for numbering the amino acid residues of an antibody variable domain in a consistent manner and is the preferred scheme applied in the present invention as also mentioned elsewhere herein. Additional structural considerations can also be used to determine the canonical structure of an antibody. For example, those differences not fully reflected by Kabat numbering can be described by the numbering system of Chothia et al and/or revealed by other techniques, for example, crystallography and two or three-dimensional computational modeling. Accordingly, a given antibody sequence may be placed into a canonical class which allows for, among other things, identifying appropriate chassis sequences (e.g., based on a desire to include a variety of canonical structures in a library). Kabat numbering of antibody amino acid sequences and structural considerations as described by Chothia *et al.*, loc. cit. and their implications for construing canonical aspects of antibody structure, are described in the literature.

CDR3 is typically the greatest source of molecular diversity within the antibody-binding site. H3, for example, can be as short as two amino acid residues or greater than 26 amino acids. The subunit structures and three-dimensional configurations of different classes of immunoglobulins are well known in the art. For a review of the antibody structure, see Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, eds. Harlow *et al.*, 1988. One of skill in the art will recognize that each subunit structure, e.g., a CH, VH, CL, VL, CDR, FR structure, comprises active fragments, e.g., the portion of the VH, VL, or CDR subunit the binds to the antigen, i.e., the antigen-binding fragment, or, e.g., the portion of the CH subunit that binds to and/or activates, e.g., an Fc receptor and/or complement. The CDRs typically refer to the Kabat CDRs, as described in Sequences of Proteins of immunological Interest, US Department of Health and Human Services (1991), eds. Kabat *et al.* Another standard for characterizing the antigen binding site is to refer to the hypervariable loops as described by Chothia. See, e.g., Chothia, *et al.* (1987; J. Mol. Biol. 227:799-817); and Tomlinson et al. (1995) EMBO J. 14: 4628-4638. Still

another standard is the AbM definition used by Oxford Molecular's AbM antibody modeling software. See, generally, e.g., Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. In: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg). Embodiments described with respect to Kabat CDRs can alternatively be implemented using similar described relationships with respect to Chothia hypervariable loops or to the AbM-defined loops.

The sequence of antibody genes after assembly and somatic mutation is highly varied, and these varied genes are estimated to encode 10^{10} different antibody molecules (Immunoglobulin Genes, 2nd ed., eds. Jonio et al., Academic Press, San Diego, CA, 1995). Accordingly, the immune system provides a repertoire of immunoglobulins. The term "repertoire" refers to at least one nucleotide sequence derived wholly or partially from at least one sequence encoding at least one immunoglobulin. The sequence(s) may be generated by rearrangement in vivo of the V, D, and J segments of heavy chains, and the V and J segments of light chains. Alternatively, the sequence(s) can be generated from a cell in response to which rearrangement occurs, e.g., in vitro stimulation. Alternatively, part or all of the sequence(s) may be obtained by DNA splicing, nucleotide synthesis, mutagenesis, and other methods, see, e.g., U.S. Patent 5,565,332. A repertoire may include only one sequence or may include a plurality of sequences, including ones in a genetically diverse collection.

The term "**framework region**" refers to the art-recognized portions of an antibody variable region that exist between the more divergent (i.e., hypervariable) CDRs. Such framework regions are typically referred to as frameworks 1 through 4 (FR1, FR2, FR3, and FR4) and provide a scaffold for the presentation of the six CDRs (three from the heavy chain and three from the light chain) in three dimensional space, to form an antigen-binding surface.

The binding molecule of the present invention is preferably an "**isolated**" binding molecule. "Isolated" when used to describe the binding molecule disclosed herein, means a binding molecule that has been identified, separated and/or recovered from a component of its production environment. Preferably, the isolated binding molecule is free of association with all other components from its production environment. Contaminant components of its production environment, such as that resulting from recombinant transfected cells, are materials that would typically interfere with diagnostic or therapeutic uses for the polypeptide, and may include enzymes, hormones, and other proteinaceous or non-proteinaceous solutes. In preferred embodiments, the binding molecule will be purified (1) to a degree sufficient to obtain at least 15 residues of N-terminal or internal amino acid sequence by use of a spinning cup sequenator, or

(2) to homogeneity by SDS-PAGE under non-reducing or reducing conditions using Coomassie blue or, preferably, silver stain. Ordinarily, however, an isolated antibody will be prepared by at least one purification step.

Amino acid sequence modifications of the binding molecules described herein are contemplated. For example, it may be desirable to improve the binding affinity and/or other biological properties of the antibody. Amino acid sequence variants of the binding molecules are prepared by introducing appropriate nucleotide changes into the binding molecules nucleic acid, or by peptide synthesis.

Such modifications include, for example, deletions from, and/or insertions into, and/or substitutions of, residues within the amino acid sequences of the binding molecules. Any combination of deletion, insertion, and substitution is made to arrive at the final construct, provided that the final construct possesses the desired characteristics. The amino acid changes also may alter post-translational processes of the binding molecules, such as changing the number or position of glycosylation sites. Preferably, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10 amino acids may be substituted in a CDR, while 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, or 25 amino acids may be substituted in the framework regions (FRs). The substitutions are preferably conservative substitutions as described herein. Additionally or alternatively, 1, 2, 3, 4, 5, or 6 amino acids may be inserted or deleted in each of the CDRs (of course, dependent on their length), while 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, or 25 amino acids may be inserted or deleted in each of the FRs.

A useful method for identification of certain residues or regions of the binding molecules that are preferred locations for mutagenesis is called "alanine scanning mutagenesis" as described by Cunningham and Wells in Science, 244: 1081-1085 (1989). Here, a residue or group of target residues within the binding molecule is/are identified (e.g. charged residues such as arg, asp, his, lys, and glu) and replaced by a neutral or negatively charged amino acid (most preferably alanine or polyalanine) to affect the interaction of the amino acids with the epitope.

Those amino acid locations demonstrating functional sensitivity to the substitutions then are refined by introducing further or other variants at, or for, the sites of substitution. Thus, while the site for introducing an amino acid sequence variation is predetermined, the nature of the mutation *per se* needs not to be predetermined. For example, to analyze the performance of a

mutation at a given site, ala scanning or random mutagenesis is conducted at a target codon or region and the expressed binding molecule variants are screened for the desired activity.

Preferably, amino acid sequence insertions include amino- and/or carboxyl-terminal fusions ranging in length from 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 or 10 residues to polypeptides containing a hundred or more residues, as well as intrasequence insertions of single or multiple amino acid residues. An insertional variant of the binding molecule includes the fusion to the N-or C-terminus of the antibody to an enzyme or a fusion to a polypeptide which increases the serum half-life of the antibody.

Another type of variant is an amino acid substitution variant. These variants have preferably at least 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 or 10 amino acid residues in the binding molecule replaced by a different residue. The sites of greatest interest for substitutional mutagenesis include the CDRs of the heavy and/or light chain, in particular the hypervariable regions, but FR alterations in the heavy and/or light chain are also contemplated.

For example, if a CDR sequence encompasses 6 amino acids, it is envisaged that one, two or three of these amino acids are substituted. Similarly, if a CDR sequence encompasses 15 amino acids it is envisaged that one, two, three, four, five or six of these amino acids are substituted.

Generally, if amino acids are substituted in one or more or all of the CDRs of the heavy and/or light chain, it is preferred that the then-obtained "substituted" sequence is at least 60%, more preferably 65%, even more preferably 70%, particularly preferably 75%, more particularly preferably 80% identical to the "original" CDR sequence. This means that it is dependent of the length of the CDR to which degree it is identical to the "substituted" sequence. For example, a CDR having 5 amino acids is preferably 80% identical to its substituted sequence in order to have at least one amino acid substituted. Accordingly, the CDRs of the binding molecule may have different degrees of identity to their substituted sequences, e.g., CDRL1 may have 80%, while CDRL3 may have 90%.

Preferred substitutions (or replacements) are conservative substitutions. However, any substitution (including non-conservative substitution or one or more from the "exemplary substitutions" listed in Table 1, below) is envisaged as long as the binding molecule retains its capability to bind to BCMA via the first binding domain and to CD3 epsilon via the second

binding domain and/or its CDRs have an identity to the then substituted sequence (at least 60%, more preferably 65%, even more preferably 70%, particularly preferably 75%, more particularly preferably 80% identical to the "original" CDR sequence).

Conservative substitutions are shown in Table 1under the heading of "preferred substitutions". If such substitutions result in a change in biological activity, then more substantial changes, denominated "exemplary substitutions" in Table 1, or as further described below in reference to amino acid classes, may be introduced and the products screened for a desired characteristic.

Table 1: Amino Acid Substitutions

Original	Exemplary Substitutions	Preferred Substitutions
Ala (A)	val, leu, ile	val
Arg (R)	lys, gln, asn	lys
Asn (N)	gln, his, asp, lys, arg	gln
Asp (D)	glu, asn	glu
Cys (C)	ser, ala	ser
Gln (Q)	asn, glu	asn
Glu (E)	asp, gln	asp
Gly (G)	ala	ala
His (H)	asn, gln, lys, arg	arg
Ile (I)	leu, val, met, ala, phe	leu
Leu (L)	norleucine, ile, val, met, ala	ile
Lys (K)	arg, gln, asn	arg
Met (M)	leu, phe, ile	leu
Phe (F)	leu, val, ile, ala, tyr	tyr
Pro (P)	ala	ala
Ser (S)	thr	thr
Thr (T)	ser	ser
Trp (W)	tyr, phe	tyr
Tyr (Y)	trp, phe, thr, ser	phe
Val (V)	ile, leu, met, phe, ala	leu

Substantial modifications in the biological properties of the binding molecule of the present invention are accomplished by selecting substitutions that differ significantly in their effect on maintaining (a) the structure of the polypeptide backbone in the area of the substitution, for

example, as a sheet or helical conformation, (b) the charge or hydrophobicity of the molecule at the target site, or (c) the bulk of the side chain. Naturally occurring residues are divided into groups based on common side-chain properties: (1) hydrophobic: norleucine, met, ala, val, leu, ile; (2) neutral hydrophilic: cys, ser, thr; (3) acidic: asp, glu; (4) basic: asn, gin, his, lys, arg; (5) residues that influence chain orientation: gly, pro; and (6) aromatic : trp, tyr, phe.

Non-conservative substitutions will entail exchanging a member of one of these classes for another class. Any cysteine residue not involved in maintaining the proper conformation of the binding molecule may be substituted, generally with serine, to improve the oxidative stability of the molecule and prevent aberrant crosslinking. Conversely, cysteine bond(s) may be added to the antibody to improve its stability (particularly where the antibody is an antibody fragment such as an Fv fragment).

A particularly preferred type of substitutional variant involves substituting one or more hypervariable region residues of a parent antibody (e. g. a humanized or human antibody). Generally, the resulting variant(s) selected for further development will have improved biological properties relative to the parent antibody from which they are generated. A convenient way for generating such substitutional variants involves affinity maturation using phage display. Briefly, several hypervariable region sites (e. g. 6-7 sites) are mutated to generate all possible amino acid substitutions at each site. The antibody variants thus generated are displayed in a monovalent fashion from filamentous phage particles as fusions to the gene III product of M13 packaged within each particle. The phage-displayed variants are then screened for their biological activity (e. g. binding affinity) as herein disclosed. In order to identify candidate hypervariable region sites for modification, alanine scanning mutagenesis can be performed to identify hypervariable region residues contributing significantly to antigen binding. Alternatively, or additionally, it may be beneficial to analyze a crystal structure of the antigen-antibody complex to identify contact points between the binding domain and, e.g., human BCMA. Such contact residues and neighbouring residues are candidates for substitution according to the techniques elaborated herein. Once such variants are generated, the panel of variants is subjected to screening as described herein and antibodies with superior properties in one or more relevant assays may be selected for further development.

Other modifications of the binding molecule are contemplated herein. For example, the binding molecule may be linked to one of a variety of non-proteinaceous polymers, e.g., polyethylene glycol, polypropylene glycol, polyoxyalkylenes, or copolymers of polyethylene glycol and

polypropylene glycol. The binding molecule may also be entrapped in microcapsules prepared, for example, by coacervation techniques or by interfacial polymerization (for example, hydroxymethylcellulose or gelatine-microcapsules and poly (methylmethacylate) microcapsules, respectively), in colloidal drug delivery systems (for example, liposomes, albumin microspheres, microemulsions, nanoparticles and nanocapsules), or in macroemulsions. Such techniques are disclosed in Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th edition, Oslo, A., Ed., (1980).

The binding molecules disclosed herein may also be formulated as immuno-liposomes. A "liposome" is a small vesicle composed of various types of lipids, phospholipids and/or surfactant which is useful for delivery of a drug to a mammal. The components of the liposome are commonly arranged in a bilayer formation, similar to the lipid arrangement of biological membranes. Liposomes containing the antibody are prepared by methods known in the art, such as described in Epstein *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82: 3688 (1985); Hwang *et al.* , Proc. Natl Acad. Sci. USA, 77: 4030 (1980); US Pat. Nos. 4,485,045 and 4,544,545; and W0 97/38731 published October 23, 1997. Liposomes with enhanced circulation time are disclosed in US Patent No. 5,013, 556. Particularly useful liposomes can be generated by the reverse phase evaporation method with a lipid composition comprising phosphatidylcholine, cholesterol and PEG-derivatized phosphatidylethanolamine (PEG-PE). Liposomes are extruded through filters of defined pore size to yield liposomes with the desired diameter. Fab' fragments of the antibody of the present invention can be conjugated to the liposomes as described in Martin *et al.* J. Biol. Chem. 257: 286-288 (1982) via a disulfide interchange reaction. A chemotherapeutic agent is optionally contained within the liposome. See Gabizon *et al.* J. National Cancer Inst. 81 (19) 1484 (1989).

When using recombinant techniques, the binding molecule can be produced intracellularly, in the periplasmic space, or directly secreted into the medium. If the binding molecule is produced intracellularly, as a first step, the particulate debris, either host cells or lysed fragments, are removed, for example, by centrifugation or ultrafiltration. Carter *et al.*, Bio/Technology 10: 163-167 (1992) describe a procedure for isolating antibodies which are secreted to the periplasmic space of *E. coli*.

The binding molecule composition prepared from the cells can be purified using, for example, hydroxylapatite chromatography, gel electrophoresis, dialysis, and affinity chromatography, with affinity chromatography being the preferred purification technique.

In a further aspect, the present invention relates to a nucleic acid sequence encoding a binding molecule of the invention. The term "**nucleic acid**" is well known to the skilled person and encompasses DNA (such as cDNA) and RNA (such as mRNA). The nucleic acid can be double stranded and single stranded, linear and circular. Said nucleic acid molecule is preferably comprised in a vector which is preferably comprised in a host cell. Said host cell is, e.g. after transformation or transfection with the nucleic acid sequence of the invention, capable of expressing the binding molecule. For that purpose the nucleic acid molecule is operatively linked with control sequences.

A vector is a nucleic acid molecule used as a vehicle to transfer (foreign) genetic material into a cell. The term "**vector**" encompasses – but is not restricted to – plasmids, viruses, cosmids and artificial chromosomes. In general, engineered vectors comprise an origin of replication, a multicloning site and a selectable marker. The vector itself is generally a nucleotide sequence, commonly a DNA sequence, that comprises an insert (transgene) and a larger sequence that serves as the "backbone" of the vector. Modern vectors may encompass additional features besides the transgene insert and a backbone: promoter, genetic marker, antibiotic resistance, reporter gene, targeting sequence, protein purification tag. Vectors called expression vectors (expression constructs) specifically are for the expression of the transgene in the target cell, and generally have control sequences such as a promoter sequence that drives expression of the transgene. Insertion of a vector into the target cell is usually called "transformation" for bacterial cells, "transfection" for eukaryotic cells, although insertion of a viral vector is also called "transduction".

As used herein, the term "**host cell**" is intended to refer to a cell into which a nucleic acid encoding the binding molecule of the invention is introduced by way of transformation, transfection and the like. It should be understood that such terms refer not only to the particular subject cell but to the progeny or potential progeny of such a cell. Because certain modifications may occur in succeeding generations due to either mutation or environmental influences, such progeny may not, in fact, be identical to the parent cell, but are still included within the scope of the term as used herein.

As used herein, the term "**expression**" includes any step involved in the production of a binding molecule of the invention including, but not limited to, transcription, post-transcriptional modification, translation, post-translational modification, and secretion.

The term "**control sequences**" refers to DNA sequences necessary for the expression of an operably linked coding sequence in a particular host organism. The control sequences that are suitable for prokaryotes, for example, include a promoter, optionally an operator sequence, and a ribosome binding site. Eukaryotic cells are known to utilize promoters, polyadenylation signals, and enhancers.

A nucleic acid is "**operably linked**" when it is placed into a functional relationship with another nucleic acid sequence. For example, DNA for a presequence or secretory leader is operably linked to DNA for a polypeptide if it is expressed as a preprotein that participates in the secretion of the polypeptide; a promoter or enhancer is operably linked to a coding sequence if it affects the transcription of the sequence; or a ribosome binding site is operably linked to a coding sequence if it is positioned so as to facilitate translation. Generally, "operably linked" means that the DNA sequences being linked are contiguous, and, in the case of a secretory leader, contiguous and in reading phase. However, enhancers do not have to be contiguous. Linking is accomplished by ligation at convenient restriction sites. If such sites do not exist, the synthetic oligonucleotide adaptors or linkers are used in accordance with conventional practice.

The terms "**host cell**," "target cell" or "recipient cell" are intended to include any individual cell or cell culture that can be or has/have been recipients for vectors or the incorporation of exogenous nucleic acid molecules, polynucleotides and/or proteins. It also is intended to include progeny of a single cell, and the progeny may not necessarily be completely identical (in morphology or in genomic or total DNA complement) to the original parent cell due to natural, accidental, or deliberate mutation. The cells may be prokaryotic or eukaryotic, and include but are not limited to bacterial cells, yeast cells, animal cells, and mammalian cells, e.g., murine, rat, macaque or human.

Suitable host cells include prokaryotes and eukaryotic host cells including yeasts, fungi, insect cells and mammalian cells.

The binding molecule of the invention can be produced in bacteria. After expression, the binding molecule of the invention, preferably the binding molecule is isolated from the *E. coli* cell paste in a soluble fraction and can be purified through, e.g., affinity chromatography and/or size exclusion. Final purification can be carried out similar to the process for purifying antibody expressed e. g, in CHO cells.

In addition to prokaryotes, eukaryotic microbes such as filamentous fungi or yeast are suitable cloning or expression hosts for the binding molecule of the invention. *Saccharomyces cerevisiae*, or common baker's yeast, is the most commonly used among lower eukaryotic host microorganisms. However, a number of other genera, species, and strains are commonly available and useful herein, such as *Schizosaccharomyces pombe*, Kluyveromyces hosts such as, e.g., *K. lactis, K. fragilis* (ATCC 12424), *K. bulgaricus* (ATCC 16045), *K. wickeramii* (ATCC 24178), *K. waltii* (ATCC 56500), *K. drosophilarum* (ATCC 36906), *K. thermotolerans*, and *K. marxianus*; yarrowia (EP 402 226); *Pichia pastoris* (EP 183 070); Candida; *Trichoderma reesia* (EP 244 234); *Neurospora crassa*; Schwanniomyces such as *Schwanniomyces occidentalis*; and filamentous fungi such as, e.g., Neurospora, Penicillium, Tolypocladium, and Aspergillus hosts such as *A. nidulans* and *A. niger.*

Suitable host cells for the expression of glycosylated binding molecule of the invention, preferably antibody derived binding molecules are derived from multicellular organisms. Examples of invertebrate cells include plant and insect cells. Numerous baculoviral strains and variants and corresponding permissive insect host cells from hosts such as *Spodoptera frugiperda* (caterpillar), *Aedes aegypti* (mosquito), *Aedes albopictus* (mosquito), *Drosophila melanogaster* (fruit fly), and *Bombyx mori* have been identified. A variety of viral strains for transfection are publicly available, e. g. , the L-1 variant of *Autographa californica* NPV and the Bm-5 strain of *Bombyx mori* NPV, and such viruses may be used as the virus herein according to the present invention, particularly for transfection of *Spodoptera frugiperda* cells.

Plant cell cultures of cotton, corn, potato, soybean, petunia, tomato, Arabidopsis and tobacco can also be utilized as hosts. Cloning and expression vectors useful in the production of proteins in plant cell culture are known to those of skill in the art. See e.g. Hiatt *et al.*, Nature (1989) 342: 76-78, Owen *et al.* (1992) Bio/Technology 10: 790-794, Artsaenko *et al.* (1995) The Plant J 8: 745-750, and Fecker *et al.* (1996) Plant Mol Biol 32: 979-986.

However, interest has been greatest in vertebrate cells, and propagation of vertebrate cells in culture (tissue culture) has become a routine procedure. Examples of useful mammalian host cell lines are monkey kidney CV1 line transformed by SV40 (COS-7, ATCC CRL 1651); human embryonic kidney line (293 or 293 cells subcloned for growth in suspension culture, Graham et al. , J. Gen Virol. 36 : 59 (1977)); baby hamster kidney cells (BHK, ATCC CCL 10); Chinese hamster ovary cells/-DHFR (CHO, Urlaub *et al.* , Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4216 (1980)); mouse sertoli cells (TM4, Mather, Biol. Reprod. 23: 243-251 (1980)); monkey kidney cells (CVI

ATCC CCL 70); African green monkey kidney cells (VERO-76, ATCC CRL1587) ; human cervical carcinoma cells (HELA, ATCC CCL 2); canine kidney cells (MDCK, ATCC CCL 34); buffalo rat liver cells (BRL 3A, ATCC CRL 1442); human lung cells (W138, ATCC CCL 75); human liver cells (Hep G2,1413 8065); mouse mammary tumor (MMT 060562, ATCC CCL5 1); TRI cells (Mather *et al.*, Annals N. Y Acad. Sci. 383 : 44-68 (1982)) ; MRC 5 cells; FS4 cells; and a human hepatoma line (Hep G2).

When using recombinant techniques, the binding molecule of the invention can be produced intracellularly, in the periplasmic space, or directly secreted into the medium. If the binding molecule is produced intracellularly, as a first step, the particulate debris, either host cells or lysed fragments, are removed, for example, by centrifugation or ultrafiltration. Carter *et al.*, Bio/Technology 10: 163-167 (1992) describe a procedure for isolating antibodies which are secreted to the periplasmic space of *E. coli.* Briefly, cell paste is thawed in the presence of sodium acetate (pH 3.5), EDTA, and phenylmethylsulfonylfluoride (PMSF) over about 30 min. Cell debris can be removed by centrifugation. Where the antibody is secreted into the medium, supernatants from such expression systems are generally first concentrated using a commercially available protein concentration filter, for example, an Amicon or Millipore Pellicon ultrafiltration unit. A protease inhibitor such as PMSF may be included in any of the foregoing steps to inhibit proteolysis and antibiotics may be included to prevent the growth of adventitious contaminants.

The binding molecule of the invention prepared from the host cells can be purified using, for example, hydroxylapatite chromatography, gel electrophoresis, dialysis, and affinity chromatography, with affinity chromatography being the preferred purification technique.

The matrix to which the affinity ligand is attached is most often agarose, but other matrices are available. Mechanically stable matrices such as controlled pore glass or poly (styrenedivinyl) benzene allow for faster flow rates and shorter processing times than can be achieved with agarose. Where the binding molecule of the invention comprises a CH3 domain, the Bakerbond ABXMresin (J. T. Baker, Phillipsburg, NJ) is useful for purification. Other techniques for protein purification such as fractionation on an ion-exchange column, ethanol precipitation, Reverse Phase HPLC, chromatography on silica, chromatography on heparin SEPHAROSE™ chromatography on an anion or cation exchange resin (such as a polyaspartic acid column), chromato-focusing, SDS-PAGE, and ammonium sulfate precipitation are also available depending on the antibody to be recovered.

In another aspect, processes are provided for producing binding molecules of the invention, said processes comprising culturing a host cell defined herein under conditions allowing the expression of the binding molecule and recovering the produced binding molecule from the culture.

The term "**culturing**" refers to the in vitro maintenance, differentiation, growth, proliferation and/or propagation of cells under suitable conditions in a medium.

In an alternative embodiment, compositions are provided comprising a binding molecule of the invention, or produced according to the process of the invention. Preferably, said composition is a pharmaceutical composition.

As used herein, the term "**pharmaceutical composition**" relates to a composition for administration to a patient, preferably a human patient. The particular preferred pharmaceutical composition of this invention comprises the binding molecule of the invention. Preferably, the pharmaceutical composition comprises suitable formulations of carriers, stabilizers and/or excipients. In a preferred embodiment, the pharmaceutical composition comprises a composition for parenteral, transdermal, intraluminal, intraarterial, intrathecal and/or intranasal administration or by direct injection into tissue. It is in particular envisaged that said composition is administered to a patient via infusion or injection. Administration of the suitable compositions may be effected by different ways, e.g., by intravenous, intraperitoneal, subcutaneous, intramuscular, topical or intradermal administration. In particular, the present invention provides for an uninterrupted administration of the suitable composition. As a non-limiting example, uninterrupted, i.e. continuous administration may be realized by a small pump system worn by the patient for metering the influx of therapeutic agent into the body of the patient. The pharmaceutical composition comprising the binding molecule of the invention can be administered by using said pump systems. Such pump systems are generally known in the art, and commonly rely on periodic exchange of cartridges containing the therapeutic agent to be infused. When exchanging the cartridge in such a pump system, a temporary interruption of the otherwise uninterrupted flow of therapeutic agent into the body of the patient may ensue. In such a case, the phase of administration prior to cartridge replacement and the phase of administration following cartridge replacement would still be considered within the meaning of the pharmaceutical means and methods of the invention together make up one "uninterrupted administration" of such therapeutic agent.

The continuous or uninterrupted administration of these binding molecules of the invention may be intravenous or subcutaneous by way of a fluid delivery device or small pump system including a fluid driving mechanism for driving fluid out of a reservoir and an actuating mechanism for actuating the driving mechanism. Pump systems for subcutaneous administration may include a needle or a cannula for penetrating the skin of a patient and delivering the suitable composition into the patient's body. Said pump systems may be directly fixed or attached to the skin of the patient independently of a vein, artery or blood vessel, thereby allowing a direct contact between the pump system and the skin of the patient. The pump system can be attached to the skin of the patient for 24 hours up to several days. The pump system may be of small size with a reservoir for small volumes. As a non-limiting example, the volume of the reservoir for the suitable pharmaceutical composition to be administered can be between 0.1 and 50 ml.

The continuous administration may be transdermal by way of a patch worn on the skin and replaced at intervals. One of skill in the art is aware of patch systems for drug delivery suitable for this purpose. It is of note that transdermal administration is especially amenable to uninterrupted administration, as exchange of a first exhausted patch can advantageously be accomplished simultaneously with the placement of a new, second patch, for example on the surface of the skin immediately adjacent to the first exhausted patch and immediately prior to removal of the first exhausted patch. Issues of flow interruption or power cell failure do not arise.

The inventive compositions may further comprise a pharmaceutically acceptable carrier. Examples of suitable pharmaceutical carriers are well known in the art and include solutions, e.g. phosphate buffered saline solutions, water, emulsions, such as oil/water emulsions, various types of wetting agents, sterile solutions, liposomes, etc. Compositions comprising such carriers can be formulated by well known conventional methods. Formulations can comprise carbohydrates, buffer solutions, amino acids and/or surfactants. Carbohydrates may be non-reducing sugars, preferably trehalose, sucrose, octasulfate, sorbitol or xylitol. In general, as used herein, "pharmaceutically acceptable carrier" means any and all solvents, dispersion media, coatings, antibacterial and antifungal agents, isotonic and absorption delaying agents, compatible with pharmaceutical administration. The use of such media and agents for pharmaceutically active substances is well known in the art. Acceptable carriers, excipients, or stabilizers are nontoxic to recipients at the dosages and concentrations employed and include: additional buffering agents; preservatives; co-solvents; antioxidants, including ascorbic acid and methionine; chelating agents such as EDTA; metal complexes (e.g., Zn-protein complexes); biodegradable polymers, such as polyesters; salt-forming counter-ions, such as sodium,

polyhydric sugar alcohols; amino acids, such as alanine, glycine, asparagine, 2-phenylalanine, and threonine; sugars or sugar alcohols, such as trehalose, sucrose, octasulfate, sorbitol or xylitol stachyose, mannose, sorbose, xylose, ribose, myoinisitose, galactose, lactitol, ribitol, myoinisitol, galactitol, glycerol, cyclitols (e.g., inositol), polyethylene glycol; sulfur containing reducing agents, such as glutathione, thioctic acid, sodium thioglycolate, thioglycerol, [alpha]-monothioglycerol, and sodium thio sulfate; low molecular weight proteins, such as human serum albumin, bovine serum albumin, gelatin, or other immunoglobulins; and hydrophilic polymers, such as polyvinylpyrrolidone. Such formulations may be used for continuous administrations which may be intravenuous or subcutaneous with and/or without pump systems. Amino acids may be charged amino acids, preferably lysine, lysine acetate, arginine, glutamate and/or histidine. Surfactants may be detergents, preferably with a molecular weight of >1.2 KD and/or a polyether, preferably with a molecular weight of >3 KD. Non-limiting examples for preferred detergents are Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80 or Tween 85. Non-limiting examples for preferred polyethers are PEG 3000, PEG 3350, PEG 4000 or PEG 5000. Buffer systems used in the present invention can have a preferred pH of 5-9 and may comprise citrate, succinate, phosphate, histidine and acetate.

The compositions of the present invention can be administered to the subject at a suitable dose which can be determined e.g. by dose escalating studies by administration of increasing doses of the polypeptide of the invention exhibiting cross-species specificity described herein to non-chimpanzee primates, for instance macaques. As set forth above, the binding molecule of the invention exhibiting cross-species specificity described herein can be advantageously used in identical form in preclinical testing in non-chimpanzee primates and as drug in humans. These compositions can also be administered in combination with other proteinaceous and non-proteinaceous drugs. These drugs may be administered simultaneously with the composition comprising the polypeptide of the invention as defined herein or separately before or after administration of said polypeptide in timely defined intervals and doses. The dosage regimen will be determined by the attending physician and clinical factors. As is well known in the medical arts, dosages for any one patient depend upon many factors, including the patient's size, body surface area, age, the particular compound to be administered, sex, time and route of administration, general health, and other drugs being administered concurrently.

Preparations for parenteral administration include sterile aqueous or non-aqueous solutions, suspensions, and emulsions. Examples of non-aqueous solvents are propylene glycol, polyethylene glycol, vegetable oils such as olive oil, and injectable organic esters such as ethyl oleate. Aqueous carriers include water, alcoholic/aqueous solutions, emulsions or suspensions,

including saline and buffered media. Parenteral vehicles include sodium chloride solution, Ringer's dextrose, dextrose and sodium chloride, lactated Ringer's, or fixed oils. Intravenous vehicles include fluid and nutrient replenishers, electrolyte replenishers (such as those based on Ringer's dextrose), and the like. Preservatives and other additives may also be present such as, for example, antimicrobials, anti-oxidants, chelating agents, inert gases and the like. In addition, the composition of the present invention might comprise proteinaceous carriers, like, e.g., serum albumin or immunoglobulin, preferably of human origin. It is envisaged that the composition of the invention might comprise, in addition to the polypeptide of the invention defined herein, further biologically active agents, depending on the intended use of the composition. Such agents might be drugs acting on the gastro-intestinal system, drugs acting as cytostatica, drugs preventing hyperurikemia, drugs inhibiting immunoreactions (e.g. corticosteroids), drugs modulating the inflammatory response, drugs acting on the circulatory system and/or agents such as cytokines known in the art. It is also envisaged that the binding molecule of the present invention is applied in a co-therapy, i.e., in combination with another anti-cancer medicament.

The biological activity of the pharmaceutical composition defined herein can be determined for instance by cytotoxicity assays, as described in the following examples, in WO 99/54440 or by Schlereth *et al.* (Cancer Immunol. Immunother. 20 (2005), 1-12). "Efficacy" or "*in vivo* efficacy" as used herein refers to the response to therapy by the pharmaceutical composition of the invention, using e.g. standardized NCI response criteria. The success or *in vivo* efficacy of the therapy using a pharmaceutical composition of the invention refers to the effectiveness of the composition for its intended purpose, i.e. the ability of the composition to cause its desired effect, i.e. depletion of pathologic cells, e.g. tumor cells. The *in vivo* efficacy may be monitored by established standard methods for the respective disease entities including, but not limited to white blood cell counts, differentials, Fluorescence Activated Cell Sorting, bone marrow aspiration. In addition, various disease specific clinical chemistry parameters and other established standard methods may be used. Furthermore, computer-aided tomography, X-ray, nuclear magnetic resonance tomography (e.g. for National Cancer Institute-criteria based response assessment [Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-Lopez A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol. 1999 Apr;17(4):1244]), positron-emission tomography scanning, white blood cell counts, differentials, Fluorescence Activated Cell

Sorting, bone marrow aspiration, lymph node biopsies/histologies, and various lymphoma specific clinical chemistry parameters (e.g. lactate dehydrogenase) and other established standard methods may be used.

Another major challenge in the development of drugs such as the pharmaceutical composition of the invention is the predictable modulation of pharmacokinetic properties. To this end, a pharmacokinetic profile of the drug candidate, i.e. a profile of the pharmacokinetic parameters that affect the ability of a particular drug to treat a given condition, can be established. Pharmacokinetic parameters of the drug influencing the ability of a drug for treating a certain disease entity include, but are not limited to: half-life, volume of distribution, hepatic first-pass metabolism and the degree of blood serum binding. The efficacy of a given drug agent can be influenced by each of the parameters mentioned above.

"**Half-life**" means the time where 50% of an administered drug are eliminated through biological processes, e.g. metabolism, excretion, etc.

By "**hepatic first-pass metabolism**" is meant the propensity of a drug to be metabolized upon first contact with the liver, i.e. during its first pass through the liver.

"**Volume of distribution**" means the degree of retention of a drug throughout the various compartments of the body, like e.g. intracellular and extracellular spaces, tissues and organs, etc. and the distribution of the drug within these compartments.

"**Degree of blood serum binding**" means the propensity of a drug to interact with and bind to blood serum proteins, such as albumin, leading to a reduction or loss of biological activity of the drug.

Pharmacokinetic parameters also include bioavailability, lag time (Tlag), Tmax, absorption rates, more onset and/or Cmax for a given amount of drug administered. "Bioavailability" means the amount of a drug in the blood compartment. "Lag time" means the time delay between the administration of the drug and its detection and measurability in blood or plasma.

"**Tmax**" is the time after which maximal blood concentration of the drug is reached, and "Cmax" is the blood concentration maximally obtained with a given drug. The time to reach a blood or tissue concentration of the drug which is required for its biological effect is influenced by all parameters. Pharmacokinetic parameters of bispecific single chain antibodies exhibiting cross-

species specificity, which may be determined in preclinical animal testing in non-chimpanzee primates as outlined above, are also set forth e.g. in the publication by Schlereth *et al.* (Cancer Immunol. Immunother. 20 (2005), 1-12).

The term "**toxicity**" as used herein refers to the toxic effects of a drug manifested in adverse events or severe adverse events. These side events might refer to a lack of tolerability of the drug in general and/or a lack of local tolerance after administration. Toxicity could also include teratogenic or carcinogenic effects caused by the drug.

The term "**safety**", "*in vivo* safety" or "tolerability" as used herein defines the administration of a drug without inducing severe adverse events directly after administration (local tolerance) and during a longer period of application of the drug. "Safety", "*in vivo* safety" or "tolerability" can be evaluated e.g. at regular intervals during the treatment and follow-up period. Measurements include clinical evaluation, e.g. organ manifestations, and screening of laboratory abnormalities. Clinical evaluation may be carried out and deviations to normal findings recorded/coded according to NCI-CTC and/or MedDRA standards. Organ manifestations may include criteria such as allergy/immunology, blood/bone marrow, cardiac arrhythmia, coagulation and the like, as set forth e.g. in the Common Terminology Criteria for adverse events v3.0 (CTCAE). Laboratory parameters which may be tested include for instance hematology, clinical chemistry, coagulation profile and urine analysis and examination of other body fluids such as serum, plasma, lymphoid or spinal fluid, liquor and the like. Safety can thus be assessed e.g. by physical examination, imaging techniques (i.e. ultrasound, x-ray, CT scans, Magnetic Resonance Imaging (MRI), other measures with technical devices (i.e. electrocardiogram), vital signs, by measuring laboratory parameters and recording adverse events. For example, adverse events in non-chimpanzee primates in the uses and methods according to the invention may be examined by histopathological and/or histochemical methods.

The term "**effective dose**" or "effective dosage" is defined as an amount sufficient to achieve or at least partially achieve the desired effect. The term "therapeutically effective dose" is defined as an amount sufficient to cure or at least partially arrest the disease and its complications in a patient already suffering from the disease. Amounts effective for this use will depend upon the severity of the infection and the general state of the subject's own immune system. The term "patient" includes human and other mammalian subjects that receive either prophylactic or therapeutic treatment.

The term "**effective and non-toxic dose**" as used herein refers to a tolerable dose of an inventive binding molecule which is high enough to cause depletion of pathologic cells, tumor elimination, tumor shrinkage or stabilization of disease without or essentially without major toxic effects. Such effective and non-toxic doses may be determined e.g. by dose escalation studies described in the art and should be below the dose inducing severe adverse side events (dose limiting toxicity, DLT).

The above terms are also referred to e.g. in the Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals S6; ICH Harmonised Tripartite Guideline; ICH Steering Committee meeting on July 16, 1997.

The appropriate dosage, or therapeutically effective amount, of the binding molecule of the invention will depend on the condition to be treated, the severity of the condition, prior therapy, and the patient's clinical history and response to the therapeutic agent. The proper dose can be adjusted according to the judgment of the attending physician such that it can be administered to the patient one time or over a series of administrations. The pharmaceutical composition can be administered as a sole therapeutic or in combination with additional therapies such as anti-cancer therapies as needed.

The pharmaceutical compositions of this invention are particularly useful for parenteral administration, i.e., subcutaneously, intramuscularly, intravenously, intra-articular and/or intra-synovial. Parenteral administration can be by bolus injection or continuous infusion.

If the pharmaceutical composition has been lyophilized, the lyophilized material is first reconstituted in an appropriate liquid prior to administration. The lyophilized material may be reconstituted in, e.g., bacteriostatic water for injection (BWFI), physiological saline, phosphate buffered saline (PBS), or the same formulation the protein had been in prior to lyophilization.

Preferably, the binding molecule of the invention or produced by a process of the invention is used in the prevention, treatment or amelioration of a disease selected from a proliferative disease, a tumorous disease, or an immunological disorder.

An alternative embodiment of the invention provides a method for the prevention, treatment or amelioration of a disease selected from a proliferative disease, a tumorous disease, or an

immunological disorder comprising the step of administering to a patient in the need thereof the binding molecule of the invention or produced by a process of the invention.

The formulations described herein are useful as pharmaceutical compositions in the treatment, amelioration and/or prevention of the pathological medical condition as described herein in a patient in need thereof. The term "**treatment**" refers to both therapeutic treatment and prophylactic or preventative measures. Treatment includes the application or administration of the formulation to the body, an isolated tissue, or cell from a patient who has a disease/disorder, a symptom of a disease/disorder, or a predisposition toward a disease/disorder, with the purpose to cure, heal, alleviate, relieve, alter, remedy, ameliorate, improve, or affect the disease, the symptom of the disease, or the predisposition toward the disease.

Those "**in need of treatment**" include those already with the disorder, as well as those in which the disorder is to be prevented. The term "disease" is any condition that would benefit from treatment with the protein formulation described herein. This includes chronic and acute disorders or diseases including those pathological conditions that predispose the mammal to the disease in question. Non-limiting examples of diseases/disorders to be treated herein include proliferative disease, a tumorous disease, or an immunological disorder.

Preferably, the binding molecule of the invention is for use in the prevention, treatment or amelioration of B cell disorders that correlate with BCMA (over)expression such as plasma cell disorders, and/or autoimmune diseases. The autoimmune disease is, for example, systemic lupus erythematodes or rheumatoid arthritis.

Cytotoxicity mediated by BCMA/CD3 bispecific binding molecules can be measured in various ways. Effector cells can be e.g. stimulated enriched (human) CD8 positive T cells or unstimulated (human) peripheral blood mononuclear cells (PBMC). If the target cells are of macaque origin or express or are transfected with macaque BCMA, the effector cells should also be of macaque origin such as a macaque T cell line, e.g. 4119LnPx. The target cells should express (at least the extracellular domain of) BCMA, e.g. human or macaque BCMA. Target cells can be a cell line (such as CHO) which is stably or transiently transfected with BCMA, e.g. human or macaque BCMA. Alternatively, the target cells can be a BCMA positive natural expresser cell line, such as the human multiple myeloma cell line L363 or NCI-H929. Usually EC50-values are expected to be lower with target cell lines expressing higher levels of BCMA on the cell surface. The effector to target cell (E:T) ratio is usually about 10:1, but can

also vary. Cytotoxic activity of BCMA/CD3 bispecific binding molecules can be measured in an 51-chromium release assay (incubation time of about 18 hours) or in a in a FACS-based cytotoxicity assay (incubation time of about 48 hours). Modifications of the assay incubation time (cytotoxic reaction) are also possible. Other methods of measuring cytotoxicity are well-known to the skilled person and comprise MTT or MTS assays, ATP-based assays including bioluminescent assays, the sulforhodamine B (SRB) assay, WST assay, clonogenic assay and the ECIS technology.

The cytotoxic activity mediated by BCMA/CD3 bispecific binding molecules of the present invention is preferably measured in a cell-based cytotoxicity assay. It is represented by the EC_{50} value, which corresponds to the half maximal effective concentration (concentration of the binding molecule which induces a cytotoxic response halfway between the baseline and maximum).

Also provided by the present invention is a method for the treatment or amelioration of B cell disorders that correlate with BCMA (over)expression such as plasma cell disorders, and/or autoimmune diseases, comprising the step of administering to a subject in need thereof the binding molecule of the invention. The autoimmune disease is, for example, systemic lupus erythematodes or rheumatoid arthritis.

In plasma cell disorders, one clone of plasma cells multiplies uncontrollably. As a result, this clone produces vast amounts of a single (monoclonal) antibody known as the M-protein. In some cases, such as with monoclonal gammopathies, the antibody produced is incomplete, consisting of only light chains or heavy chains. These abnormal plasma cells and the antibodies they produce are usually limited to one type.

Preferably, the plasma cell disorder is selected from the group consisting of multiple myeloma, plasmacytoma, plasma cell leukemia, macroglobulinemia, amyloidosis, Waldenstrom's macroglobulinemia , solitary bone plasmacytoma, extramedullary plasmacytoma, osteosclerotic myeloma, heavy chain diseases, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and smoldering multiple myeloma.

In another aspect, kits are provided comprising a binding molecule of the invention, a nucleic acid molecule of the invention, a vector of the invention, or a host cell of the invention. The kit may comprise one or more vials containing the binding molecule and instructions for use. The kit may also contain means for administering the binding molecule of the present invention such as a syringe, pump, infuser or the like, means for reconstituting the binding molecule of the invention and/or means for diluting the binding molecule of the invention.

In another aspect of the invention, the second binding domain is capable of binding to CD3 epsilon. In still another aspect of the invention, the second binding domain is capable of binding to human CD3 and to macaque CD3, preferably to human CD3 epsilon and to macaque CD3 epsilon. Additionally or alternatively, the second binding domain is capable of binding to *Callithrix jacchus*, *Saguinus oedipus* and/or *Saimiri sciureus* CD3 epsilon. According to these embodiments, one or both binding domains of the binding molecule of the invention are preferably cross-species specific for members of the mammalian order of primates. Cross-species specific CD3 binding domains are, for example, described in WO 2008/119567.

It is particularly preferred for the binding molecule of the present invention that the second binding domain capable of binding to the T cell CD3 receptor complex comprises a VL region comprising CDR-L1, CDR-L2 and CDR-L3 selected from:

(a) CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 27 of WO 2008/119567, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 28 of WO 2008/119567 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 29 of WO 2008/119567;

(b) CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 117 of WO 2008/119567, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 118 of WO 2008/119567 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 119 of WO 2008/119567; and

(c) CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 153 of WO 2008/119567, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 154 of WO 2008/119567 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 155 of WO 2008/119567.

In an alternatively preferred embodiment of the binding molecule of the present invention, the second binding domain capable of binding to the T cell CD3 receptor complex comprises a VH region comprising CDR-H 1, CDR-H2 and CDR-H3 selected from:

(a) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 12 of WO 2008/119567, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 13 of WO 2008/119567 and CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 14 of WO 2008/119567;

(b) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 30 of WO 2008/119567, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 31 of WO 2008/119567 and CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 32 of WO 2008/119567;

(c) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 48 of WO 2008/119567, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 49 of WO 2008/119567 and CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 50 of WO 2008/119567;

(d) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 66 of WO 2008/119567, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 67 of WO 2008/119567 and CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 68 of WO 2008/119567;

(e) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 84 of WO 2008/119567, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 85 of WO 2008/119567 and CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 86 of WO 2008/119567;

(f) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 102 of WO 2008/119567, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 103 of WO 2008/119567 and CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 104 of WO 2008/119567;

(g) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 120 of WO 2008/119567, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 121 of WO 2008/119567 and CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 122 of WO 2008/119567;

(h) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 138 of WO 2008/119567, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 139 of WO 2008/119567 and CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 140 of WO 2008/119567;

(i) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 156 of WO 2008/119567, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 157 of WO 2008/119567 and CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 158 of WO 2008/119567; and

(j) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 174 of WO 2008/119567, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 175 of WO 2008/119567 and CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 176 of WO 2008/119567.

It is further preferred for the binding molecule of the present invention that the second binding domain capable of binding to the T cell CD3 receptor complex comprises a VL region selected from the group consisting of a VL region as depicted in SEQ ID NO: 35, 39, 125, 129, 161 or 165 of WO 2008/119567.

It is alternatively preferred that the second binding domain capable of binding to the T cell CD3 receptor complex comprises a VH region selected from the group consisting of a VH region as depicted in SEQ ID NO: 15, 19, 33, 37, 51, 55, 69, 73, 87, 91, 105, 109, 123, 127, 141, 145, 159, 163, 177 or 181 of WO 2008/119567.

More preferably, the binding molecule of the present invention is characterized by the second binding domain capable of binding to the T cell CD3 receptor complex comprising a VL region and a VH region selected from the group consisting of:

(a) a VL region as depicted in SEQ ID NO: 17 or 21 of WO 2008/119567 and a VH region as depicted in SEQ ID NO: 15 or 19 of WO 2008/119567;

(b) a VL region as depicted in SEQ ID NO: 35 or 39 of WO 2008/119567 and a VH region as depicted in SEQ ID NO: 33 or 37 of WO 2008/119567;

(c) a VL region as depicted in SEQ ID NO: 53 or 57 of WO 2008/119567 and a VH region as depicted in SEQ ID NO: 51 or 55 of WO 2008/119567;

(d) a VL region as depicted in SEQ ID NO: 71 or 75 of WO 2008/119567 and a VH region as depicted in SEQ ID NO: 69 or 73 of WO 2008/119567;

(e) a VL region as depicted in SEQ ID NO: 89 or 93 of WO 2008/119567 and a VH region as depicted in SEQ ID NO: 87 or 91 of WO 2008/119567;

(f) a VL region as depicted in SEQ ID NO: 107 or 111 of WO 2008/119567 and a VH region as depicted in SEQ ID NO: 105 or 109 of WO 2008/119567;

(g) a VL region as depicted in SEQ ID NO: 125 or 129 of WO 2008/119567 and a VH region as depicted in SEQ ID NO: 123 or 127 of WO 2008/119567;

(h) a VL region as depicted in SEQ ID NO: 143 or 147 of WO 2008/119567 and a VH region as depicted in SEQ ID NO: 141 or 145 of WO 2008/119567;

(i) a VL region as depicted in SEQ ID NO: 161 or 165 of WO 2008/119567 and a VH region as depicted in SEQ ID NO: 159 or 163 of WO 2008/119567; and

(j) a VL region as depicted in SEQ ID NO: 179 or 183 of WO 2008/119567 and a VH region as depicted in SEQ ID NO: 177 or 181 of WO 2008/119567.

According to a preferred embodiment of the binding molecule of the present invention, in particular the second binding domain capable of binding to the T cell CD3 receptor complex, the pairs of VH-regions and VL-regions are in the format of a single chain antibody (scFv). The VH and VL regions are arranged in the order VH-VL or VL-VH. It is preferred that the VH-region is positioned N-terminally to a linker sequence. The VL-region is positioned C-terminally of the linker sequence.

A preferred embodiment of the above described binding molecule of the present invention is characterized by the second binding domain capable of binding to the T cell CD3 receptor complex comprising an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 23, 25, 41, 43, 59, 61, 77, 79, 95, 97, 113, 115, 131, 133, 149, 151, 167, 169, 185 or 187 of WO 2008/119567.

In one embodiment, the first or the second binding domain is or is derived from an antibody. In another embodiment, both binding domains are or are derived from an antibody.

It is also preferred for the binding molecule of the invention that first and the second domain form a molecule that is selected from the group of $(scFv)_2$, $(single\ domain\ mAb)_2$, scFv-single domain mAb, diabody or oligomeres thereof.

It is furthermore envisaged that the BCMA/CD3 bispecific binding molecules of the present invention are capable of exhibiting therapeutic efficacy or anti-tumor activity. This can be assessed e.g. in a study as disclosed in the appended Examples, e.g. in Example A19 (advanced stage human tumor xenograft model). The skilled person knows how to modify or adapt certain parameters of this study, such as the number of injected tumor cells, the site of injection, the number of transplanted human T cells, the amount of BCMA/CD3 bispecific binding molecules to be administered, and the timelines, while still arriving at a meaningful and reproducible result. Preferably, the tumor growth inhibition T/C [%] is 70 or 60 or lower, more preferably 50 or 40 or lower, even more preferably at least 30 or 20 or lower and most preferably 10 or lower, 5 or lower or even 2.5 or lower.

Preferably, the BCMA/CD3 bispecific binding molecules of the present invention do not induce / mediate lysis or do not essentially induce / mediate lysis of BCMA negative cells such as HL60, MES-SA, and SNU-16. The term "do not induce lysis", "do not essentially induce lysis", "do not mediate lysis" or "do not essentially mediate lysis" means that a binding molecule of the present invention does not induce or mediate lysis of more than 30%, preferably not more than 20%, more preferably not more than 10%, particularly preferably not more than 9%, 8%, 7%, 6% or 5% of BCMA negative cells, whereby lysis of a BCMA positive cell line such as NCI-H929, L-363 or OPM-2 is set to be 100%. This applies for concentrations of the binding molecule of at least up to 500 nM. The skilled person knows how to measure cell lysis without further ado. Moreover, the specification teaches a specific instruction how to measure cell lysis; see e.g. Example A20 below.

The present invention also provides binding molecules comprising any one of the amino acid sequences shown in SEQ ID NOs: 1-1000 and 1022-1093.
Preferably, a binding molecule comprises three VH CDR sequences (named "VH CDR1", "VH CDR2", "VH CDR3", see 4th column of the appended Sequence Table) from a binding molecule termed "BCMA-(X)", wherein X is 1-100 (see 2nd column of the appended Sequence Table)

and/or three VL CDR sequences (named "VL CDR1", "VH CDR2", "VH CDR3", see 4th column of the appended Sequence Table) from a binding molecule term BCMA-X, wherein X is 1-100 (see 2nd column of the appended Sequence Table).

Preferably, a binding molecule comprises a VH and/or VL sequence as is given in the appended Sequence Table (see 4th column of the appended Sequence Table: "VH" and "VL").

Preferably, a binding molecule comprises a scFV sequence as is given in the appended Sequence Table (see 4th column of the appended Sequence Table: "scFv").

Preferably, a binding molecule comprises a bispecific molecule sequence as is given in the appended Sequence Table (see 4th column of the appended Sequence Table: "bispecific molecule").

The present invention also relates to a bispecific binding agent comprising at least two binding domains, comprising a first binding domain and a second binding domain, wherein said first binding domain binds to the B cell maturation antigen BCMA and wherein said second binding domain binds to CD3 (general item 1) also including the following general items (GI):

GI 2. The bispecific binding agent of item 1, wherein said first binding domaibinds to the extracellular domain of BCMA and said second binding domain binds to the ε chain of CD3.

GI 3. A bispecific binding agent of general item 1 or 2 which is in the format of a full-length antibody or an antibody fragment.

GI 4. A bispecific binding agent of general item 3 in the format of a full-length antibody, wherein said first BCMA-binding domain is derived from mouse said and wherein said second CD3-binding domain is derived from rat.

GI 5. A bispecific binding agent of general item 3, which is in the format of an antibody fragment in the form of a diabody that comprises a heavy chain variable domain connected to a light chain variable domain on the same polypeptide chain such that the two domains do not pair.

GI 6. A bispecific binding agent of general item 1 or 2 which is in the format of a bispecific single chain antibody that consists of two scFv molecules connected via a linker peptide or by a human serum albumin molecule.

GI 7. The bispecific binding agent of general item 6, heavy chain regions (VH) and the corresponding variable light chain regions (VL) are arranged, from N-terminus to C-terminus, in the order

VH(BCMA)-VL(BCMA) -VH(CD3)-VL(CD3),

VH(CD3)-VL(CD3) -VH(BCMA)-VL(BCMA) or

VH CD3)-VL(CD3)-VL(BCMA)-VH(BCMA).

GI 8. A bispecific binding agent of general item 1 or 2, which is in the format of a single domain immunoglobulin domain selected from VHHs or VHs.

GI 9. The bispecific binding agent of general item 1 or 2, which is in the format of an Fv molecule that has four antibody variable domains with at least two binding domains, wherein at least one binding domain is specific to human BCMA and at least one binding domain is specific to human CD3.

GI 10. A bispecific binding agent of general item 1 or 2, which is in the format of a single-chain binding molecule consisting of a first binding domain specific for BCMA, a constant sub-region that is located C-terminal to said first binding domain, a scorpion linker located C-terminal to the constant sub-region, and a second binding domain specific for CD3, which is located C-terminal to said constant sub-region.

GI 11. The bispecific binding agent of general item 1 or 2, which is in the format of an antibody-like molecule that binds to BCMA via the two heavy chain/light chain Fv of an antibody or an antibody fragment and which binds to CD3 via a binding domain that has been engineered into non-CDR loops of the heavy chain or the light chain of said antibody or antibody fragment.

GI 12. A bispecific binding agent of item 1 which is in the format of a bispecific ankyrin repeat molecule.

GI 13. A bispecific binding agent of general item 1, wherein said first binding domain has a format selected from the formats defined in any one of items 3 to 12 and wherein said second binding domain has a different format selected from the formats defined in any one of items 3 to 12.

GI 14. A bispecific binding agent of general item 1 which is a bicyclic peptide.

GI 15. A pharmaceutical composition containing at least one bispecific binding agent of any one of general items 1 to 14.

GI 16. A bispecific binding agent of any one of general items 1 to 14 or a pharmaceutical composition of item 14 for the treatment of plasma cell disorders or other B cell disorders that correlate with BCMA expression and for the treatment of autoimmune diseases.

GI 17. A bispecific binding agent of any one of general items 1 to 14 or a pharmaceutical composition of item 15 for the treatment of plasma cell disorders selected from plasmacytoma, plasma cell leukemia, multiple myeloma, macroglobulinemia, amyloidosis, Waldenstrom's macroglobulinemia , solitary bone plasmacytoma, extramedullary plasmacytoma, osteosclerotic myeloma, heavy chain diseases, monoclonal gammopathy of undetermined significance, smoldering multiple myeloma.

Variations of the above items are derivable from EP-Nr. 10 191 418.2 which are also included herein.

Detailed description

The present invention specifically relates to groups of binding molecules which are grouped together as follows. The definitions, embodiments and/or aspects as described above are applicable to the group of binding molecules that follow.

<u>First group of binding molecules (A)</u>

The first group of binding molecules comprises a first and a second binding domain, wherein the first binding domain is capable of binding to epitope cluster 3 and to epitope cluster 4 of BCMA, and the second binding domain is capable of binding to the T cell CD3 receptor complex.

Thus, in a first aspect the present invention provides a binding molecule which is at least bispecific comprising a first and a second binding domain, wherein

(a) the first binding domain is capable of binding to epitope cluster 3 and to epitope cluster 4 of BCMA; and

(b) the second binding domain is capable of binding to the T cell CD3 receptor complex; and

wherein epitope cluster 3 of BCMA corresponds to amino acid residues 24 to 41 of the sequence as depicted in SEQ ID NO: 1002, and epitope cluster 4 of BCMA corresponds to amino acid residues 42 to 54 of the sequence as depicted in SEQ ID NO: 1002.

It is also envisaged that the first binding domain of the present invention is able to bind concomitantly to epitope cluster 3 (SEQ ID NO: 1016) and 4 (SEQ ID NO: 1019) of human BCMA

In a further aspect, the first binding domain of the binding molecule of the present invention is not capable of binding to the chimeric extracellular domain of BCMA as depicted in SEQ ID NO: 1015. In other words, epitope cluster E7, or more specifically, amino acid residue 39 (arginine) of SEQ ID NO: 1002, plays an important antigenic role in the binding of the first binding domain to BCMA. If this amino acid is exchanged by another amino acid, preferably by way of a non-conservative substitution, such as a substitution with proline or alanine, the first binding domain of the binding molecule of the present invention is not capable of binding to the extracellular domain of BCMA anymore.

The term "is not capable of binding" means that the first binding domain of the binding molecule of the present invention does not bind to the human/murine chimeric BCMA e.g. as depicted in SEQ ID NO: 1015, i.e., does not show reactivity of more than 30%, preferably more than 20%, more preferably more than 10%, particularly preferably more than 9%, 8%, 7%, 6% or 5%, preferably under the conditions applied in the appended Examples A, with the human/murine chimeric BCMA e.g. as depicted in SEQ ID NO: 1015.

In one aspect, the first binding domain of the present invention is capable of binding to epitope cluster 3 and 4 of human BCMA, preferably human BCMA ECD. Accordingly, when the respective epitope cluster in the human BCMA protein is exchanged with the respective epitope cluster of a murine BCMA antigen (resulting in a construct comprising human BCMA, wherein human epitope cluster 3 and/or 4 is replaced with the respective murine epitope cluster; see exemplarily SEQ ID NO: 1011 and 1012, respectively), a decrease in the binding of the binding domain will occur. Said decrease is preferably at least 10%, 20%, 30%, 40%, 50%; more preferably at least 60%, 70%, 80%, 90%, 95% or even 100% in comparison to the respective epitope cluster in the human BCMA protein, whereby binding to the respective epitope cluster in the human BCMA protein is set to be 100%. It is envisaged that the aforementioned human BCMA/murine BCMA chimeras are expressed in CHO cells. It is also envisaged that at least

one of the human BCMA/murine BCMA chimeras, preferably the murine E3/human BCMA chimera is fused with a transmembrane domain and/or cytoplasmic domain of a different membrane-bound protein such as EpCAM; see Figure 2a.

A method to test this loss of binding due to exchange with the respective epitope cluster of a non-human (e.g. murine) BCMA antigen is described in the appended Examples A, in particular in Examples A1-A3. A further method to determine the contribution of a specific residue of a target antigen to the recognition by a given binding molecule or binding domain is alanine scanning (see e.g. Morrison KL & Weiss GA. Cur Opin Chem Biol. 2001 Jun;5(3):302-7), where each residue to be analyzed is replaced by alanine, e.g. via site-directed mutagenesis. Alanine is used because of its non-bulky, chemically inert, methyl functional group that nevertheless mimics the secondary structure references that many of the other amino acids possess. Sometimes bulky amino acids such as valine or leucine can be used in cases where conservation of the size of mutated residues is desired. Alanine scanning is a mature technology which has been used for a long period of time.

In one aspect, the first binding domain of the present invention binds to epitope cluster 3 and 4 of human BCMA and is further capable of binding to macaque BCMA, preferably to epitope cluster 3 and/or 4 of macaque BCMA (SEQ ID NO:1020 and 1021, respectively) such as from Macaca mulatta or Macaca fascicularis. It is envisaged that the first binding domain does or does not bind to murine BCMA.

Accordingly, in one embodiment, a binding domain which binds to human BCMA, in particular to epitope cluster 3 and 4 of the extracellular protein domain of BCMA formed by amino acid residues 24 to 41 and 42 to 54, respectively, of the human sequence as depicted in SEQ ID NO: 1002, also binds to macaque BCMA, in particular to epitope cluster 3 and/or 4 of the extracellular protein domain of BCMA formed by amino acid residues 24 to 41 and 42 to 54, respectively, of the macaque BCMA sequence as depicted in SEQ ID NO: 1006.

In one embodiment, a first binding domain of a binding molecule is capable of binding to epitope cluster 3 and 4 of BCMA, wherein epitope cluster 3 and 4 of BCMA corresponds to amino acid residues 24 to 40 and 41 to 53, respectively, of the sequence as depicted in SEQ ID NO: 1002 (human BCMA full-length polypeptide) or SEQ ID NO: 1007 (human BCMA extracellular domain: amino acids 1-54 of SEQ ID NO: 1002).

In one aspect of the present invention, the first binding domain of the binding molecule is additionally or alternatively capable of binding to epitope cluster 3 and/or 4 of *Callithrix jacchus*, *Saguinus oedipus* and/or *Saimiri sciureus* BCMA.

The affinity of the first binding domain for human BCMA is preferably ≤40 nM, more preferably ≤35 nM, ≤15 nM, or ≤10 nM, even more preferably ≤5 nM, even more preferably ≤1 nM, even more preferably ≤0.5 nM, even more preferably ≤0.1 nM, and most preferably ≤0.05 nM. The affinity of the first binding domain for macaque BCMA is preferably ≤15 nM, more preferably ≤10 nM, even more preferably ≤5 nM, even more preferably ≤1 nM, even more preferably ≤0.5 nM, even more preferably ≤0.1 nM, and most preferably ≤0.05 nM or even ≤0.01 nM. The affinity can be measured for example in a Biacore assay or in a Scatchard assay, e.g. as described in the Examples. The affinity gap for binding to macaque BCMA versus human BCMA is preferably [1:10-1:5] or [5:1-10:1], more preferably [1:5-5:1], and most preferably [1:2-3:1] or even [1:1-3:1]. Other methods of determining the affinity are well-known to the skilled person.

Cytotoxicity mediated by BCMA/CD3 bispecific binding molecules can be measured in various ways. Effector cells can be e.g. stimulated enriched (human) CD8 positive T cells or unstimulated (human) peripheral blood mononuclear cells (PBMC). If the target cells are of macaque origin or express or are transfected with macaque BCMA, the effector cells should also be of macaque origin such as a macaque T cell line, e.g. 4119LnPx. The target cells should express (at least the extracellular domain of) BCMA, e.g. human or macaque BCMA. Target cells can be a cell line (such as CHO) which is stably or transiently transfected with BCMA, e.g. human or macaque BCMA. Alternatively, the target cells can be a BCMA positive natural expresser cell line, such as the human multiple myeloma cell line L363 or NCI-H929. Usually EC50-values are expected to be lower with target cell lines expressing higher levels of BCMA on the cell surface. The effector to target cell (E:T) ratio is usually about 10:1, but can also vary. Cytotoxic activity of BCMA/CD3 bispecific binding molecules can be measured in an 51-chromium release assay (incubation time of about 18 hours) or in a in a FACS-based cytotoxicity assay (incubation time of about 48 hours). Modifications of the assay incubation time (cytotoxic reaction) are also possible. Other methods of measuring cytotoxicity are well-known to the skilled person and comprise MTT or MTS assays, ATP-based assays including bioluminescent assays, the sulforhodamine B (SRB) assay, WST assay, clonogenic assay and the ECIS technology.

The cytotoxic activity mediated by BCMA/CD3 bispecific binding molecules of the present invention is preferably measured in a cell-based cytotoxicity assay. It is represented by the EC_{50}

value, which corresponds to the half maximal effective concentration (concentration of the binding molecule which induces a cytotoxic response halfway between the baseline and maximum). Preferably, the EC_{50} value of the BCMA/CD3 bispecific binding molecules is ≤20.000 pg/ml, more preferably ≤5000 pg/ml, even more preferably ≤1000 pg/ml, even more preferably ≤500 pg/ml, even more preferably ≤250 pg/ml, even more preferably ≤100 pg/ml, even more preferably ≤50 pg/ml, even more preferably ≤10 pg/ml, and most preferably ≤5 pg/ml.

Any of the above given EC_{50} values can be combined with any one of the indicated scenarios of a cell-based cytotoxicity assay. For example, when (human) CD8 positive T cells or a macaque T cell line are used as effector cells, the EC_{50} value of the BCMA/CD3 bispecific binding molecule is preferably ≤1000 pg/ml, more preferably ≤500 pg/ml, even more preferably ≤250 pg/ml, even more preferably ≤100 pg/ml, even more preferably ≤50 pg/ml, even more preferably ≤10 pg/ml, and most preferably ≤5 pg/ml. If in this assay the target cells are (human or macaque) BCMA transfected cells such as CHO cells, the EC_{50} value of the BCMA/CD3 bispecific binding molecule is preferably ≤150 pg/ml, more preferably ≤100 pg/ml, even more preferably ≤50 pg/ml, even more preferably ≤30 pg/ml, even more preferably ≤10 pg/ml, and most preferably ≤5 pg/ml. If the target cells is a BCMA positive natural expresser cell line, then the EC_{50} value is preferably ≤250 pg/ml, even more preferably ≤200 pg/ml, even more preferably ≤100 pg/ml, even more preferably ≤150 pg/ml, even more preferably ≤100 pg/ml, and most preferably ≤50 pg/ml, or lower. When (human) PBMCs are used as effector cells, the EC_{50} value of the BCMA/CD3 bispecific binding molecule is preferably ≤1000 pg/ml, more preferably ≤750 pg/ml, more preferably ≤500 pg/ml, even more preferably ≤250 pg/ml, even more preferably ≤100 pg/ml, and most preferably ≤50 pg/ml, or lower.

The difference in cytotoxic activity between the monomeric and the dimeric isoform of individual BCMA/CD3 bispecific binding molecules (such as antibodies) is referred to as "potency gap". This potency gap can e.g. be calculated as ratio between EC_{50} values of the molecule's monomer and dimer. Potency gaps of the tested BCMA/CD3 bispecific binding molecules of the present invention are preferably ≤5, more preferably ≤4, even more preferably ≤3, even more preferably ≤2 and most preferably ≤1.

Preferably, the BCMA/CD3 bispecific binding molecules of the present invention do not bind to or cross-react with human BAFF-R and/or human TACI. Methods to detect cross-reactivity with human BAFF-R and/or human TACI are disclosed in Example A9.

It is also preferred that the BCMA/CD3 bispecific binding molecules of the present invention have dimer percentages of equal to or less than 1.5%, preferably equal to or less than 0.8% after three freeze/thaw cycles. A freeze-thaw cycle and the determination of the dimer percentage can be determined in accordance with Example A16.

The BCMA/CD3 bispecific binding molecules (such as antibodies) of the present invention preferably show a favorable thermostability with melting temperatures above 60°C, more preferably between 62°C and 63°C (see Example A17).

To determine potential interaction of BCMA/CD3 bispecific binding molecules (such as antibodies) with human plasma proteins, a plasma interference test can be carried out (see e.g. Example A18). In a preferred embodiment, there is no significant reduction of target binding of the BCMA/CD3 bispecific binding molecules mediated by plasma proteins. The relative plasma interference value is preferably ≤2.

In one embodiment, the first binding domain of the binding molecule of the invention comprises a VH region comprising CDR-H1, CDR-H2 and CDR-H3 and a VL region comprising CDR-L1, CDR-L2 and CDR-L3 selected from the group consisting of:

(a) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 231, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 232, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 233, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 234, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 235 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 236;

(b) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 241, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 242, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 243, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 244, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 245 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 246;

(c) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 251, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 252, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 253, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 254, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 255 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 256;

(d) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 261, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 262, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 263, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 264, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 265 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 266;

(e) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 271, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 272, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 273, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 274, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 275 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 276;

(f) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 281, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 282, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 283, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 284, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 285 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 286;

(g) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 291, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 292, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 293, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 294, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 295 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 296;

(h) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 301, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 302, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 303, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 304, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 305 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 306;

(i) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 391, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 392, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 393, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 394, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 395 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 396;

(k) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 401, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 402, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 403, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 404, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 405 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 406;

(l) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 411, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 412, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 413, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 414, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 415 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 416;

(m) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 421, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 422, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 423, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 424, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 425 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 426;

(n) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 431, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 432, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 433, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 434,

CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 435 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 436;

(o) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 441, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 442, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 443, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 444, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO:445 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 446;

(p) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 451, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 452, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 453, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 454, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 455 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 456;

(q) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 461, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 462, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 463, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 464, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 465 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 466;

(r) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 471, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 472, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 473, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 474, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 475 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 476;

(s) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 481, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 482, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 483, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 484, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 485 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 486;

(t) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 491, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 492, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 493, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 494, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 495 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 496; and

(u) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 501, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 502, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 503, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 504, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 505 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 506.

In yet another embodiment, the first binding domain of the binding molecule comprises a VH region selected from the group consisting of a VH region as depicted in SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 247, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 277, SEQ ID NO: 287, SEQ ID NO: 297, SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO: 397, SEQ ID NO: 407, SEQ ID NO: 417,

SEQ ID NO: 427, SEQ ID NO: 437, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 487, SEQ ID NO: 497, and SEQ ID NO: 507.

In another embodiment, the first binding domain of the binding molecule comprises a VL region selected from the group consisting of a VL region as depicted in SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 268, SEQ ID NO: 278, SEQ ID NO: 288, SEQ ID NO: 298, SEQ ID NO: 308, SEQ ID NO: 398, SEQ ID NO: 408, SEQ ID NO: 418, SEQ ID NO: 428, SEQ ID NO: 438, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 488, SEQ ID NO: 498, and SEQ ID NO: 508.

In one embodiment, the first binding domain of the binding molecule comprises a VH region and a VL region selected from the group consisting of:

(a) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 237, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 238;

(b) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 247, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 248;

(c) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 257, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 258;

(d) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 267, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 268;

(e) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 277, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 278;

(f) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 287, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 288;

(g) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 297, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 298;

(h) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 307, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 308;

(i) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 397, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 398;

(k) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 407, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 408;

(l) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 417, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 418;

(m) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 427, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 428;

(n) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 437, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 438;

(o) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 447, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 448;

(p) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 457, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 458;

(q) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 467, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 468;

(r) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 477, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 478;

(s) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 487, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 488;

(t) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 497, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 498; and

(u) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 507, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 508.

In one example, the first binding domain comprises an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 259, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 279, SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 299, SEQ ID NO: 309, SEQ ID NO: 399, SEQ ID NO: 409, SEQ ID NO: 419, SEQ ID NO: 429, SEQ ID NO: 439, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 489, SEQ ID NO: 499, and SEQ ID NO: 509.

A preferred CDR-H1 is shown in the amino acid sequence DYYIN. A preferred CDR-H2 is shown in the amino acid sequence WIYFASGNSEYNQKFTG. A preferred CDR-H3 is shown in the amino acid sequence LYDYDWYFDV. A preferred CDR-L1 is shown in the amino acid sequence KSSQSLVHSNGNTYLH. A preferred CDR-L2 is shown in the amino acid sequence KVSNRFS. A preferred CDR-L2 is shown in the amino acid sequence AETSHVPWT or SQSSIYPWT.

Preferred is a binding molecule having the amino acid sequence shown in SEQ ID NO: 300. Also preferred is a binding molecule having the amino acid sequence shown in SEQ ID NO: 500.

Furthermore, the present invention relates to the use of epitope cluster 3 and 4 of BCMA, preferably human BCMA, for the generation of a binding molecule, preferably an antibody, which is capable of binding to BCMA, preferably human BCMA. The epitope cluster 3 and 4 of BCMA preferably corresponds to amino acid residues 24 to 41 and 42 to 54, respectively, of the sequence as depicted in SEQ ID NO: 1002.

In addition, the present invention provides a method for the generation of an antibody, preferably a bispecific binding molecule, which is capable of binding to BCMA, preferably human BCMA, comprising

(a) immunizing an animal with a polypeptide comprising epitope cluster 3 and 4 of BCMA, preferably human BCMA, wherein epitope cluster 3 and 4 of BCMA corresponds to amino acid residues 24 to 41 and 42 to 54 of the sequence as depicted in SEQ ID NO: 1002,

(b) obtaining said antibody, and

(c) optionally converting said antibody into a bispecific binding molecule which is capable of binding to human BCMA and preferably to the T cell CD3 receptor complex.

Preferably, step (b) includes that the obtained antibody is tested as follows:
when the respective epitope cluster in the human BCMA protein is exchanged with the respective epitope cluster of a murine BCMA antigen (resulting in a construct comprising human BCMA, wherein human epitope cluster 3 and/or 4 is replaced with the respective murine epitope cluster), a decrease in the binding of the antibody will occur. Said decrease is preferably at least 10%, 20%, 30%, 40%, 50%; more preferably at least 60%, 70%, 80%, 90%, 95% or even 100% in comparison to the respective epitope cluster in the human BCMA protein, whereby binding to the respective epitope cluster 3 and 4 in the human BCMA protein is set to be 100%. It is envisaged that the aforementioned human BCMA/murine BCMA chimeras are expressed in CHO cells. It is also envisaged that at least one of the human BCMA/murine BCMA chimeras is fused with a transmembrane domain and/or cytoplasmic domain of a different membrane-bound protein such as EpCAM; see Figure 2a. A method to test this loss of binding due to exchange with the respective epitope cluster of a non-human (e.g. murine) BCMA antigen is described in the appended Examples A, in particular in Examples A1-A3.

The method may further include testing as to whether the antibody binds to epitope cluster 3 and 4 of human BCMA and is further capable of binding to epitope cluster 3 and/or 4 of macaque BCMA such as BCMA from *Macaca mulatta* or *Macaca fascicularis* (SEQ ID NOs: 1017 and 121).

Second group of binding molecules (B)

The second group of binding molecules relates to a bispecific binding molecule comprising a first and a second binding domain, wherein the first binding domain is capable of binding to the extracellular domain of human BCMA and to the extracellular domain of murine BCMA, and the second binding domain is capable of binding to the T cell CD3 receptor complex.

Thus, in a first aspect of the second group of the present invention provides a binding molecule which is at least bispecific comprising a first and a second binding domain, wherein

(a) the first binding domain is capable of binding to the extracellular domain of human BCMA and to the extracellular domain of murine BCMA; and

(b) the second binding domain is capable of binding to the T cell CD3 receptor complex; and

wherein the extracellular domain of human BCMA corresponds to the amino acid sequence as depicted in SEQ ID NO: 1007, and the extracellular domain of murine BCMA corresponds to the amino acid sequence as depicted in SEQ ID NO: 1008.

The first binding domain is capable of binding to the extracellular domain of human BCMA and to the extracellular domain of murine BCMA. The extracellular domain of human BCMA (amino acid sequence as depicted in SEQ ID NO: 1007) corresponds to amino acid residues 1-54 of the human BCMA full-length polypeptide which is depicted in SEQ ID NO: 1002. The extracellular domain of murine BCMA (amino acid sequence as depicted in SEQ ID NO: 1008) corresponds to amino acid residues 1-49 of the murine BCMA full-length polypeptide which is depicted in SEQ ID NO: 1004.

In one aspect, the first binding domain of the present invention further binds to macaque BCMA such as BCMA from Macaca mulatta (SEQ ID NO:1017) or Macaca fascicularis (SEQ ID NO:1017).

In one aspect of the present invention, the first binding domain of the binding molecule is additionally or alternatively capable of binding to *Callithrix jacchus*, *Saguinus oedipus* and/or *Saimiri sciureus* BCMA.

The affinity of the first binding domain for human BCMA is preferably ≤15 nM, more preferably ≤10 nM, even more preferably ≤5 nM, most preferably ≤1 nM.

In one embodiment, the first binding domain of the binding molecule of the invention comprises a VH region comprising CDR-H1, CDR-H2 and CDR-H3 and a VL region comprising CDR-L1, CDR-L2 and CDR-L3 selected from the group consisting of:

(a) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 81, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 82, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 83, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 84, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 85 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 86;

(b) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 91, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 92, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 93, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 94, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 95 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 96;

(c) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 101, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 102, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 103, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 104, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 105 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 106;

(d) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 111, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 112, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 113, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 114, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 115 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 116;

(e) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 121, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 122, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 123, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 124, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 125 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 126;

(f) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 131, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 132, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 133, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 134, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 135 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 136;

(g) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 141, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 142, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 143, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 144, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 145 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 146; and

(h) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 151, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 152, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 153, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 154, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 155 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 156.

In yet another embodiment, the first binding domain of the binding molecule comprises a VH region selected from the group consisting of a VH region as depicted in SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 147 and SEQ ID NO: 157.

In another embodiment, the first binding domain of the binding molecule comprises a VL region selected from the group consisting of a VL region as depicted in SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 148 and SEQ ID NO: 158.

In one embodiment, the first binding domain of the binding molecule comprises a VH region and a VL region selected from the group consisting of:

(a) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 87, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 88;

(b) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 97, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 98;

(c) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 107, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 108;

(d) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 117, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 118;

(e) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 127, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 128;

(f) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 137, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 138;

(g) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 147, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 148; and

(h) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 157, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 158.

In one example, the first binding domain comprises an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 149 and SEQ ID NO: 159.

The second group of binding molecules also relates to the following items:

1. A binding molecule comprising a first and a second binding domain, wherein
   (a) the first binding domain is capable of binding to the extracellular domain of human BCMA and to the extracellular domain of murine BCMA; and
   (b) the second binding domain is capable of binding to the T cell CD3 receptor complex; and
   wherein the extracellular domain of human BCMA corresponds to the amino acid sequence as depicted in SEQ ID NO: 1007, and the extracellular domain of murine BCMA corresponds to the amino acid sequence as depicted in SEQ ID NO: 1008.

2. The binding molecule according to item 1, wherein the first binding domain is furthermore capable of binding to macaque BCMA.

3. The binding molecule according to item 1 or 2, wherein the second binding domain is capable of binding to CD3 epsilon, preferably human CD3 epsilon.

4. The binding molecule according to any one of items 1 to 3, wherein the first and/or the second binding domain are derived from an antibody.

5. The binding molecule according to item 4, which is selected from the group consisting of $(scFv)_2$, $(single\ domain\ mAb)_2$, scFv-single domain mAb, diabodies and oligomers thereof.

6. The binding molecule according to any one of the preceding items, wherein the first binding domain comprises a VH region comprising CDR-H1, CDR-H2 and CDR-H3 and a VL region comprising CDR-L1, CDR-L2 and CDR-L3 selected from the group consisting of:

(a) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 81, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 82, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 83, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 84, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 85 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 86;

(b) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 91, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 92, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 93, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 94, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 95 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 96;

(c) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 101, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 102, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 103, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 104, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 105 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 106;

(d) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 111, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 112, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 113, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 114, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 115 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 116;

(e) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 121, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 122, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 123, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 124, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 125 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 126;

(f) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 131, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 132, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 133, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 134, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 135 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 136;

(g) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 141, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 142, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 143, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 144, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 145 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 146; and

(h) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 151, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 152, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 153, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 154, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 155 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 156.

7. The binding molecule according to any one of the preceding items, wherein the first binding domain comprises a VH region selected from the group consisting of VH regions

as depicted in SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 147 and SEQ ID NO: 157.

8. The binding molecule according to any one of the preceding items, wherein the first binding domain comprises a VL region selected from the group consisting of VL regions as depicted in SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 148 and SEQ ID NO: 158.

9. The binding molecule according to any one of the preceding items, wherein the first binding domain comprises a VH region and a VL region selected from the group consisting of:

(a) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 87, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 88;

(b) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 97, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 98;

(c) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 107, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 108;

(d) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 117, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 118;

(e) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 127, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 128;

(f) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 137, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 138;

(g) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 147, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 148; and

(h) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 157, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 158.

10. The binding molecule according to item 9, wherein the first binding domain comprises an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 149 and SEQ ID NO: 159.

11. A nucleic acid sequence encoding a binding molecule as defined in any one of items 1 to 10.

12. A vector comprising a nucleic acid sequence as defined in item 11.

13. A host cell transformed or transfected with the nucleic acid sequence as defined in item 11 or with the vector as defined in item 12.

14. A process for the production of a binding molecule according to any one of items 1 to 10, said process comprising culturing a host cell as defined in item 13 under conditions allowing the expression of the binding molecule as defined in any one of items 1 to 10 and recovering the produced binding molecule from the culture.

15. A pharmaceutical composition comprising a binding molecule according to any one of items 1 to 10, or produced according to the process of item 14.

16. The binding molecule according to any one of items 1 to 10, or produced according to the process of item 14 for use in the prevention, treatment or amelioration of a disease selected from the group consisting of plasma cell disorders, other B cell disorders that correlate with BCMA expression and autoimmune diseases.

17. A method for the treatment or amelioration of a disease selected from the group consisting of plasma cell disorders, other B cell disorders that correlate with BCMA expression and autoimmune diseases, comprising the step of administering to a subject in need thereof the binding molecule according to any one of items 1 to 10, or produced according to the process of item 14.

18. The method according to item 17, wherein the plasma cell disorder is selected from the group consisting of multiple myeloma, plasmacytoma, plasma cell leukemia, macroglobulinemia, amyloidosis, Waldenstrom's macroglobulinemia , solitary bone plasmacytoma, extramedullary plasmacytoma, osteosclerotic myeloma, heavy chain diseases, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and smoldering multiple myeloma.

19. The method according to item 17, wherein the autoimmune disease is systemic lupus erythematodes or rheumatoid arthritis.

20. A kit comprising a binding molecule as defined in any one of items 1 to 10, a nucleic acid molecule as defined in item 11, a vector as defined in item 12, or a host cell as defined in item 13.

Third group of binding molecules (C)

The third group of binding molecules of the present invention relates to a binding molecule which is at least bispecific comprising a first and a second binding domain, wherein the first binding domain is capable of binding to epitope cluster 1 and 4 of BCMA, and the second binding domain is capable of binding to the T cell CD3 receptor complex.

Thus, in a first aspect the present invention provides a binding molecule which is at least bispecific comprising a first and a second binding domain, wherein

(a) the first binding domain is capable of binding to epitope cluster 1 (MLQMAGQ) (SEQ ID NO: 1018) and 4 (NASVTNSVKGTNA) (SEQ ID NO: 1019) of BCMA; and

(b) the second binding domain is capable of binding to the T cell CD3 receptor complex; and

wherein epitope cluster 1 of BCMA corresponds to amino acid residues 1 to 7 of the sequence as depicted in SEQ ID NO: 1002, and epitope cluster 4 of BCMA corresponds to amino acid residues 42 to 54 of the sequence as depicted in SEQ ID NO: 1002.

It is also envisaged that the first binding domain of the present invention is able to bind concomitantly to epitope cluster 1 and 4 of human BCMA

In one aspect, the first binding domain of the present invention is capable of binding to epitope cluster 1 and 4 of human BCMA, preferably human BCMA ECD. Accordingly, when the respective epitope cluster in the human BCMA protein is exchanged with the respective epitope cluster of a murine BCMA antigen (resulting in a construct comprising human BCMA, wherein human epitope cluster 1 and/or 4 is replaced with the respective murine epitope cluster; see exemplarily SEQ ID NO: 1009 and 1012, respectively), a decrease in the binding of the binding domain will occur. Said decrease is preferably at least 10%, 20%, 30%, 40%, 50%; more preferably at least 60%, 70%, 80%, 90%, 95% or even 100% in comparison to the respective epitope cluster in the human BCMA protein, whereby binding to the respective epitope cluster in the human BCMA protein is set to be 100%. It is envisaged that the aforementioned human BCMA/murine BCMA chimeras are expressed in CHO cells. It is also envisaged that at least one of the human BCMA/murine BCMA chimeras, preferably the murine E1/human BCMA

chimera is fused with a transmembrane domain and/or cytoplasmic domain of a different membrane-bound protein such as EpCAM; see Figure 2a.

A method to test this loss of binding due to exchange with the respective epitope cluster of a non-human (e.g. murine) BCMA antigen is described in the appended Examples, in particular in Examples C1-3.

In one aspect, the first binding domain of the present invention binds to epitope cluster 1 and 4 of human BCMA and is further capable of binding to epitope cluster 1 and/or 4 of macaque BCMA (SEQ ID NO:1020 and 1021, respectively) such as from Macaca mulatta or Macaca fascicularis. It is envisaged that the first binding domain does not bind to murine BCMA.

Accordingly, in one embodiment, a binding domain which binds to human BCMA, in particular to epitope cluster 1 and 4 of the extracellular protein domain of BCMA formed by amino acid residues 1 to 7 and 42 to 54, respectively, of the human sequence as depicted in SEQ ID NO: 1002, also binds to macaque BCMA, in particular to epitope cluster 1 and/or 4 of the extracellular protein domain of BCMA formed by amino acid residues 1 to 7 and 41 to 53, respectively, of the macaque BCMA sequence as depicted in SEQ ID NO: 1006.

In one embodiment, a first binding domain of a binding molecule is capable of binding to epitope cluster 1 and 4 of BCMA, wherein epitope cluster 1 and 4 of BCMA corresponds to amino acid residues 1 to 7 and 42 to 54, respectively, of the sequence as depicted in SEQ ID NO: 1002 (human BCMA full-length polypeptide) or SEQ ID NO: 1007 (human BCMA extracellular domain: amino acids 1-54 of SEQ ID NO: 1002).

In one aspect of the present invention, the first binding domain of the binding molecule is additionally or alternatively capable of binding to epitope cluster 1 and/or 4 of *Callithrix jacchus*, *Saguinus oedipus* and/or *Saimiri sciureus* BCMA.

The affinity of the first binding domain for human BCMA is preferably ≤15 nM, more preferably ≤10 nM, even more preferably ≤5 nM, most preferably ≤1 nM.

In one embodiment, the first binding domain of the binding molecule of the invention comprises a VH region comprising CDR-H1, CDR-H2 and CDR-H3 and a VL region comprising CDR-L1, CDR-L2 and CDR-L3 selected from the group consisting of:

(a) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 511, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 512, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 513, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 514,

CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 515 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 516;

(b) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 521, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 522, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 523, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 524, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 525 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 526;

(c) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 531, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 532, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 533, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 534, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 535 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 536;

(d) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 541, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 542, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 543, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 544, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 545 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 546;

(e) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 551, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 552, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 553, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 554, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 555 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 556;

(f) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 561, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 562, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 563, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 564, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 565 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 566; and

(g) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 571, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 572, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 573, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 574, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 575 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 576.

In yet another embodiment, the first binding domain of the binding molecule comprises a VH region selected from the group consisting of a VH region as depicted in SEQ ID NO: 517, SEQ ID NO: 527, SEQ ID NO: 537, SEQ ID NO: 547, SEQ ID NO: 557, SEQ ID NO: 567, and SEQ ID NO: 577.

In another embodiment, the first binding domain of the binding molecule comprises a VL region selected from the group consisting of a VL region as depicted in SEQ ID NO: 518, SEQ ID

NO: 528, SEQ ID NO: 538, SEQ ID NO: 548, SEQ ID NO: 558, SEQ ID NO: 568, and SEQ ID NO: 578.

In one embodiment, the first binding domain of the binding molecule comprises a VH region and a VL region selected from the group consisting of:

(a) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 517, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 518;

(b) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 527, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 528;

(c) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 537, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 538;

(d) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 547, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 548;

(e) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 557, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 558;

(f) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 567, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 568; and

(g) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 577, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 578.

In one example, the first binding domain comprises an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO: 519, SEQ ID NO: 529, SEQ ID NO: 539, SEQ ID NO: 549, SEQ ID NO: 559, SEQ ID NO: 569, and SEQ ID NO: 579.

Furthermore, the present invention relates to the use of epitope cluster 1 and 4 of BCMA, preferably human BCMA, for the generation of a binding molecule, preferably an antibody, which is capable of binding to BCMA, preferably human BCMA. The epitope cluster 1 and 4 of BCMA preferably corresponds to amino acid residues 1 to 7 and 42 to 54, respectively, of the sequence as depicted in SEQ ID NO: 1002.

In addition, the present invention provides a method for the generation of an antibody, preferably a bispecific binding molecule, which is capable of binding to BCMA, preferably human BCMA, comprising

(a) immunizing an animal with a polypeptide comprising epitope cluster 1 and 4 of BCMA, preferably human BCMA, wherein epitope cluster 1 and 4 of BCMA corresponds to amino acid residues 1 to 7 and 42 to 54 of the sequence as depicted in SEQ ID NO: 1002,

(b) obtaining said antibody, and

(c) optionally converting said antibody into a bispecific binding molecule which is capable of binding to human BCMA and preferably to the T cell CD3 receptor complex.

Preferably, step (b) includes that the obtained antibody is tested as follows:

when the respective epitope cluster in the human BCMA protein is exchanged with the respective epitope cluster of a murine BCMA antigen (resulting in a construct comprising human BCMA, wherein human epitope cluster 1 and/or 4 is replaced with the respective murine epitope cluster, a decrease in the binding of the antibody will occur. Said decrease is preferably at least 10%, 20%, 30%, 40%, 50%; more preferably at least 60%, 70%, 80%, 90%, 95% or even 100% in comparison to the respective epitope cluster in the human BCMA protein, whereby binding to the respective epitope cluster 1 and 4 in the human BCMA protein is set to be 100%.

The method may further include testing as to whether the antibody binds to epitope cluster 1 and 4 of human BCMA and is further capable of binding to epitope cluster 1 and/or 4 of macaque BCMA.

The third group of binding molecules also relates to the following items:

1. A binding molecule which is at least bispecific comprising a first and a second binding domain, wherein

   (a) the first binding domain is capable of binding to epitope cluster 1 (MLQMAGQ) and 4 (NASVTNSVKGTNA) of BCMA; and

   (b) the second binding domain is capable of binding to the T cell CD3 receptor complex; and

   wherein epitope cluster 1 of BCMA corresponds to amino acid residues 1 to 7 of the sequence as depicted in SEQ ID NO: 1002, and epitope cluster 4 of BCMA corresponds to amino acid residues 42 to 54 of the sequence as depicted in SEQ ID NO: 1002.

2. The binding molecule according to item 1, wherein the first binding domain is further capable of binding to epitope cluster 1 (MLQMARQ) and 4 (NASMTNSVKGMNA) of macaque BCMA.

3. The binding molecule according to item 1 or 2, wherein the second binding domain is capable of binding to CD3 epsilon..

4. The binding molecule according to any one of the preceding items, wherein the second binding domain is capable of binding to human CD3 and to macaque CD3.

5. The binding molecule according to any one of the preceding items, wherein the first and/or the second binding domain are derived from an antibody.

6. The binding molecule according to item 5, which is selected from the group consisting of $(scFv)_2$, $(single\ domain\ mAb)_2$, scFv-single domain mAb, diabodies and oligomers thereof.

7. The binding molecule according to any one of the preceding items, wherein the first binding domain comprises a VH region comprising CDR-H1, CDR-H2 and CDR-H3 and a VL region comprising CDR-L1, CDR-L2 and CDR-L3 selected from the group consisting of:

(a) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 511, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 512, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 513, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 514, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 515 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 516;

(b) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 521, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 522, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 523, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 524, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 525 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 526;

(c) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 531, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 532, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 533, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 534, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 535 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 536;

(d) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 541, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 542, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 543, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 544, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 545 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 546;

(e) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 551, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 552, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 553, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 554, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 555 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 556;

(f) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 561, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 562, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 563, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 564, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 565 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 566; and

(g) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 571, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 572, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 573, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 574, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 575 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 576.

8. The binding molecule according to any one of the preceding items, wherein the first binding domain comprises a VH region selected from the group consisting of VH regions as depicted in SEQ ID NO: 517, SEQ ID NO: 527, SEQ ID NO: 537, SEQ ID NO: 547, SEQ ID NO: 557, SEQ ID NO: 567, and SEQ ID NO: 577.

9. The binding molecule according to any one of the preceding items, wherein the first binding domain comprises a VL region selected from the group consisting of VL regions as depicted in SEQ ID NO: 518, SEQ ID NO: 528, SEQ ID NO: 538, SEQ ID NO: 548, SEQ ID NO: 558, SEQ ID NO: 568, and SEQ ID NO: 578.

10. The binding molecule according to any one of the preceding items, wherein the first binding domain comprises a VH region and a VL region selected from the group consisting of:

(a) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 517, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 518;

(b) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 527, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 528;

(c) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 537, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 538;

(d) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 547, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 548;

(e) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 557, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 558;

(f) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 567, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 568; and

(g) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 577, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 578.

11. The binding molecule according to item 10, wherein the first binding domain comprises an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO: 519, SEQ ID NO: 529, SEQ ID NO: 539, SEQ ID NO: 549, SEQ ID NO: 559, SEQ ID NO: 569, and SEQ ID NO: 579.

12. A nucleic acid sequence encoding a binding molecule as defined in any one of items 1 to 11.

13. A vector comprising a nucleic acid sequence as defined in item 12.

14. A host cell transformed or transfected with the nucleic acid sequence as defined in item 12 or with the vector as defined in item 13.

15. A process for the production of a binding molecule according to any one of items 1 to 11, said process comprising culturing a host cell as defined in item 14 under conditions allowing the expression of the binding molecule as defined in any one of items 1 to 11 and recovering the produced binding molecule from the culture.

16. A pharmaceutical composition comprising a binding molecule according to any one of items 1 to 11, or produced according to the process of item 15.

17. The binding molecule according to any one of items 1 to 11, or produced according to the process of item 15 for use in the prevention, treatment or amelioration of a disease selected from the group consisting of plasma cell disorders, other B cell disorders that correlate with BCMA expression and autoimmune diseases.

18. A method for the treatment or amelioration of a disease selected from the group consisting of plasma cell disorders, other B cell disorders that correlate with BCMA expression and autoimmune diseases, comprising the step of administering to a subject in need thereof the binding molecule according to any one of items 1 to 11, or produced according to the process of item 15.

19. The method according to item 18, wherein the plasma cell disorder is selected from the group consisting of multiple myeloma, plasmacytoma, plasma cell leukemia, macroglobulinemia, amyloidosis, Waldenstrom's macroglobulinemia , solitary bone plasmacytoma, extramedullary plasmacytoma, osteosclerotic myeloma, heavy chain diseases, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and smoldering multiple myeloma.

20. The method according to item 18, wherein the autoimmune disease is systemic lupus erythematodes.

21. A kit comprising a binding molecule as defined in any one of items 1 to 11, a nucleic acid molecule as defined in item 12, a vector as defined in item 13, and/or a host cell as defined in item 14.

22. Use of epitope cluster 1 and of epitope cluster 4 of BCMA for the generation of a binding molecule, preferably an antibody, which is capable of binding to BCMA, wherein epitope cluster 1 of BCMA corresponds to amino acid residues 1 to 7 of the sequence as depicted in SEQ ID NO: 1002, and epitope cluster 4 of BCMA corresponds to amino acid residues 42 to 54 of the sequence as depicted in SEQ ID NO: 1002.

23. A method for the generation of an antibody, preferably a bispecific binding molecule, which is capable of binding to BCMA, comprising

(a) immunizing an animal with a polypeptide comprising epitope cluster 1 and epitope cluster 4 of BCMA, wherein epitope cluster 1 of BCMA corresponds to amino acid residues 1 to 7 of the sequence as depicted in SEQ ID NO: 1002, and epitope cluster 4 of BCMA corresponds to amino acid residues 42 to 54 of the sequence as depicted in SEQ ID NO: 1002,

(b) obtaining said antibody, and

(c) optionally converting said antibody into a bispecific binding molecule which is capable of binding to human BCMA and preferably to the T cell CD3 receptor complex.

Fourth group of binding molecules (D)

The fourth group of binding molecules of the present invention relates to a binding molecule comprising at least a first and a second binding domain which is bispecific, wherein the first binding domain is capable of binding to the extracellular domain of human BCMA and to at least one chimeric extracellular domain of BCMA which is generated by exchanging an epitope cluster or amino acid of the human BCMA antigen with the respective epitope cluster or amino acid of a non-human BCMA antigen; and the second binding domain is capable of binding to the T cell CD3 receptor complex.

Thus, in a first aspect the present invention provides a binding molecule which is at least bispecific comprising a first and a second binding domain, wherein

(a) the first binding domain is capable of binding to

(i) the extracellular domain of human BCMA corresponding to the amino acid sequence as depicted in SEQ ID NO: 1007, and

(ii) at least one of the chimeric extracellular domains of BCMA selected from the group consisting of BCMA domains corresponding to the amino acid sequences as depicted in SEQ ID NO: 1009, SEQ ID NO: 1010, SEQ ID NO: 1011, SEQ ID NO: 1012, SEQ ID NO: 1013, SEQ ID NO: 1014 and SEQ ID NO: 1015; and

(b) the second binding domain is capable of binding to the T cell CD3 receptor complex.

In a preferred embodiment, said first binding domain as defined in (a)(ii), herein, is capable of at least binding to the chimeric extracellular domains of BCMA as depicted in SEQ ID NO: 1011. In another embodiment according to the invention, the first binding domain is capable of binding to two, three, four, five, six or all of the chimeric extracellular domains of BCMA as depicted in SEQ ID NO: 1009, SEQ ID NO: 1010, SEQ ID NO: 1011, SEQ ID NO: 1012, SEQ ID NO: 1013, SEQ ID NO: 1014 and SEQ ID NO: 1015. In the context of this embodiment, the binding to the chimeric extracellular domain of BCMA as depicted in SEQ ID NO: 1011 in combination with one or more of the other chimeric extracellular domains is preferred.

In one aspect, the first binding domain of the present invention is capable of binding to epitope cluster 1 to 7 of human BCMA, preferably human BCMA ECD. For example, when the respective epitope cluster in the human BCMA protein is exchanged with the respective epitope cluster of a murine BCMA antigen (e.g., resulting in a construct comprising human BCMA, wherein, for example, human epitope cluster 1 and/or 4 is replaced with the respective murine

epitope cluster; see exemplarily SEQ ID NO: 1009 and 1012, respectively), the binding domain is still capable of binding.

It is envisaged that the first binding domain is capable of binding to a chimeric BCMA construct comprising one or more of the aforementioned murine epitope clusters in a human BCMA ECD in each possible combination. For example, when the respective epitope cluster in the human BCMA protein is exchanged with the respective epitope cluster of a murine BCMA antigen (e.g., resulting in a construct comprising human BCMA, wherein, for example, human epitope cluster 3 is replaced with the respective murine epitope cluster; see exemplarily SEQ ID NO: 1011), the binding domain is still capable of binding. When more than one epitope cluster in the human BCMA ECD is replaced by the respective murine epitope cluster, it is preferred that at least one epitope cluster in the chimera is still from human BCMA ECD, preferably at least one, two, three or four epitope cluster(s) selected from epitope clusters 1, 2, 3 and 4 is(are) from human BCMA ECD.

It is envisaged that the aforementioned human BCMA/murine BCMA chimeras are expressed in CHO cells. It is also envisaged that at least one of the human BCMA/murine BCMA chimeras, for example, the murine E1/human BCMA chimera is fused with a transmembrane domain and/or cytoplasmic domain of a different membrane-bound protein such as EpCAM; see Figure 2a.

A method to test the binding due to exchange with the respective epitope cluster of a non-human (e.g. murine) BCMA antigen is described in the appended Examples, in particular in Examples D1-3.

In one aspect, it is preferred that the first binding domain of the binding molecule according to the invention is not capable of binding to the extracellular domain of murine BCMA corresponding to the amino acid sequence as depicted in SEQ ID NO: 1008.

The term "is not capable of binding" means that the first binding domain of the binding molecule of the present invention does not bind to murine BCMA (SEQ ID NO: 1008), i.e., does not show reactivity of more than 30%, preferably more than 20%, more preferably more than 10%, particularly preferably more than 9%, 8%, 7%, 6% or 5%, preferably under the conditions applied in the appended Examples, with murine BCMA.

Specific binding is believed to be effected by specific motifs in the amino acid sequence of the binding domain and the antigen. Thus, binding is achieved as a result of their primary,

secondary and/or tertiary structure as well as the result of secondary modifications of said structures. The specific interaction of the antigen-interaction-site with its specific antigen may result in a simple binding of said site to the antigen. Moreover, the specific interaction of the antigen-interaction-site with its specific antigen may alternatively or additionally result in the initiation of a signal, e.g. due to the induction of a change of the conformation of the antigen, an oligomerization of the antigen, etc.

In one aspect, the first binding domain of the invention is further capable of binding to macaque BCMA (SEQ ID NO:1020 and 1021, respectively) such as from Macaca mulatta or Macaca fascicularis. It is also envisaged that the first binding domain does not bind to murine BCMA.

The affinity of the first binding domain for human BCMA is preferably ≤15 nM, more preferably ≤10 nM, even more preferably ≤5 nM, most preferably ≤1 nM.

In one embodiment, the first binding domain of the binding molecule of the invention comprises a VH region comprising CDR-H1, CDR-H2 and CDR-H3 and a VL region comprising CDR-L1, CDR-L2 and CDR-L3 selected from the group consisting of:

(a) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 841, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 842, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 843, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 844, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 845 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 846;

(b) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 851, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 852, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 853, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 854, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 855 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 856;

(c) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 861, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 862, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 863, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 864, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 865 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 866;

(d) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 871, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 872, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 873, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 874, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 875 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 876;

(e) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 881, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 882, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 883, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 884,

CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 885 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 886;

(f) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 891, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 892, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 893, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 894, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 895 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 896;

(g) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 901, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 902, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 903, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 904, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 905 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 906;

(h) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 911, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 912, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 913, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 914, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 915 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 916;

(i) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 921, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 922, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 923, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 924, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 925 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 926;

(k) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 931, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 932, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 933, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 934, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 935 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 936;

(l) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 941, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 942, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 943, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 944, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 945 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 946; and

(m) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 951, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 952, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 953, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 954, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 955 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 956.

In yet another embodiment, the first binding domain of the binding molecule comprises a VH region selected from the group consisting of a VH region as depicted in SEQ ID NO: 847, SEQ ID NO: 857, SEQ ID NO: 867, SEQ ID NO: 877, SEQ ID NO: 887, SEQ ID NO: 897,

SEQ ID NO: 907, SEQ ID NO: 917, SEQ ID NO: 927, SEQ ID NO: 937, SEQ ID NO: 947, and SEQ ID NO: 957.

In another embodiment, the first binding domain of the binding molecule comprises a VL region selected from the group consisting of a VL region as depicted in SEQ ID NO: 848, SEQ ID NO: 858, SEQ ID NO: 868, SEQ ID NO: 878, SEQ ID NO: 888, SEQ ID NO: 898, SEQ ID NO: 908, SEQ ID NO: 918, SEQ ID NO: 928, SEQ ID NO: 938, SEQ ID NO: 948, and SEQ ID NO: 958.

In one embodiment, the first binding domain of the binding molecule comprises a VH region and a VL region selected from the group consisting of:

(a) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 847, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 848;

(b) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 857, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 858;

(c) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 867, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 868;

(d) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 877, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 878;

(e) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 887, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 888;

(f) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 897, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 898;

(g) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 907, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 908;

(h) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 917, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 918;

(i) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 927, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 928;

(k) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 937, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 938;

(l) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 947, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 948; and

(m) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 957, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 958.

In one example, the first binding domain comprises an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO: 849, SEQ ID NO: 859, SEQ ID NO: 869, SEQ ID NO: 879, SEQ ID NO: 889, SEQ ID NO: 899, SEQ ID NO: 909, SEQ ID NO: 919, SEQ ID NO: 929, SEQ ID NO: 939, SEQ ID NO: 949, and SEQ ID NO: 959.

The fourth group of binding molecules also relates to the following items:

1. A binding molecule comprising a first and a second binding domain, wherein
   (a) the first binding domain is capable of binding to
      (i) the extracellular domain of human BCMA corresponding to the amino acid sequence as depicted in SEQ ID NO: 1007, and
      (ii) at least one of the chimeric extracellular domains of BCMA selected from the group consisting of BCMA domains corresponding to the amino acid sequences as depicted in SEQ ID NO: 1009, SEQ ID NO: 1010, SEQ ID NO: 1011, SEQ ID NO: 1012, SEQ ID NO: 1013, SEQ ID NO: 1014 and SEQ ID NO: 1015; and
   (b) the second binding domain is capable of binding to the T cell CD3 receptor complex.

2. The binding molecule according to item 1, wherein the first binding domain is further capable of binding to macaque BCMA.

3. The binding molecule according to item 1 or 2, wherein the second binding domain is capable of binding to CD3 epsilon.

4. The binding molecule according to any one of the preceding items, wherein the second binding domain is capable of binding to human CD3 and to macaque CD3.

5. The binding molecule according to any of the preceding items, wherein the first binding domain is not capable of binding to the extracellular domain of murine BCMA corresponding to the amino acid sequence as depicted in SEQ ID NO: 1008.

6. The binding molecule according to any one of the preceding items, wherein the first and/or the second binding domain are derived from an antibody.

7. The binding molecule according to item 6, which is selected from the group consisting of $(scFv)_2$, $(single\ domain\ mAb)_2$, scFv-single domain mAb, diabodies and oligomers thereof.

8. The binding molecule according to any one of the preceding items, wherein the first binding domain comprises a VH region comprising CDR-H1, CDR-H2 and CDR-H3 and a VL region comprising CDR-L1, CDR-L2 and CDR-L3 selected from the group consisting of:

(a) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 841, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 842, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 843, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 844, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 845 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 846;

(b) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 851, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 852, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 853, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 854, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 855 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 856;

(c) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 861, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 862, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 863, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 864, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 865 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 866;

(d) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 871, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 872, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 873, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 874, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 875 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 876;

(e) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 881, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 882, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 883, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 884, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 885 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 886;

(f) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 891, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 892, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 893, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 894, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 895 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 896;

(g) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 901, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 902, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 903, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 904,

CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 905 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 906;

(h) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 911, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 912, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 913, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 914, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 915 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 916;

(i) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 921, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 922, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 923, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 924, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 925 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 926;

(k) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 931, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 932, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 933, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 934, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 935 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 936;

(l) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 941, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 942, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 943, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 944, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 945 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 946; and

(m) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 951, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 952, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 953, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 954, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 955 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 956.

9. The binding molecule according to any one of the preceding items, wherein the first binding domain comprises a VH region selected from the group consisting of VH regions as depicted in SEQ ID NO: 847, SEQ ID NO: 857, SEQ ID NO: 867, SEQ ID NO: 877, SEQ ID NO: 887, SEQ ID NO: 897, SEQ ID NO: 907, SEQ ID NO: 917, SEQ ID NO: 927, SEQ ID NO: 937, SEQ ID NO: 947, and SEQ ID NO: 957.

10. The binding molecule according to any one of the preceding items, wherein the first binding domain comprises a VL region selected from the group consisting of VL regions as depicted in SEQ ID NO: 848, SEQ ID NO: 858, SEQ ID NO: 868, SEQ ID NO: 878, SEQ ID NO: 888, SEQ ID NO: 898, SEQ ID NO: 908, SEQ ID NO: 918, SEQ ID NO: 928, SEQ ID NO: 938, SEQ ID NO: 948, and SEQ ID NO: 958.

11. The binding molecule according to any one of the preceding items, wherein the first binding domain comprises a VH region and a VL region selected from the group consisting of:

(a) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 847, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 848;

(b) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 857, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 858;

(c) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 867, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 868;

(d) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 877, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 878;

(e) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 887, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 888;

(f) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 897, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 898;

(g) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 907, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 908;

(h) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 917, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 918;

(i) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 927, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 928;

(k) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 937, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 938;

(l) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 947, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 948; and

(m) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 957, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 958.

12. The binding molecule according to item 11, wherein the first binding domain comprises an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO: 849, SEQ ID NO: 859, SEQ ID NO: 869, SEQ ID NO: 879, SEQ ID NO: 889, SEQ ID NO: 899, SEQ ID NO: 909, SEQ ID NO: 919, SEQ ID NO: 929, SEQ ID NO: 939, SEQ ID NO: 949, and SEQ ID NO: 959.

13. A nucleic acid sequence encoding a binding molecule as defined in any one of items 1 to 12.

14. A vector comprising a nucleic acid sequence as defined in item 13.

15. A host cell transformed or transfected with the nucleic acid sequence as defined in item 13 or with the vector as defined in item 14.

16. A process for the production of a binding molecule according to any one of items 1 to 12, said process comprising culturing a host cell as defined in item 15 under conditions allowing the expression of the binding molecule as defined in any one of items 1 to 12 and recovering the produced binding molecule from the culture.

17. A pharmaceutical composition comprising a binding molecule according to any one of items 1 to 12, or produced according to the process of item 16.

18. The binding molecule according to any one of items 1 to 12, or produced according to the process of item 16 for use in the prevention, treatment or amelioration of a disease selected from the group consisting of plasma cell disorders, other B cell disorders that correlate with BCMA expression and autoimmune diseases.

19. A method for the treatment or amelioration of a disease selected from the group consisting of plasma cell disorders, other B cell disorders that correlate with BCMA expression and autoimmune diseases, comprising the step of administering to a subject in need thereof the binding molecule according to any one of items 1 to 12, or produced according to the process of item 16.

20. The method according to item 19, wherein the plasma cell disorder is selected from the group consisting of multiple myeloma, plasmacytoma, plasma cell leukemia, macroglobulinemia, amyloidosis, Waldenstrom's macroglobulinemia , solitary bone plasmacytoma, extramedullary plasmacytoma, osteosclerotic myeloma, heavy chain diseases, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and smoldering multiple myeloma.

21. The method according to item 19, wherein the autoimmune disease is systemic lupus erythematodes.

22. A kit comprising a binding molecule as defined in any one of items 1 to 12, a nucleic acid molecule as defined in item 13, a vector as defined in item 14, or a host cell as defined in item 15.

It should be understood that the inventions herein are not limited to particular methodology, protocols, or reagents, as such can vary. The discussion and examples provided herein are presented for the purpose of describing particular embodiments only and are not intended to limit the scope of the present invention, which is defined solely by the claims.

All publications and patents cited throughout the text of this specification (including all patents, patent applications, scientific publications, manufacturer's specifications, instructions, etc.), whether supra or infra, are hereby incorporated by reference in their entirety. Nothing herein is to be construed as an admission that the invention is not entitled to antedate such disclosure by virtue of prior invention. To the extent the material incorporated by reference contradicts or is inconsistent with this specification, the specification will supersede any such material.

***

The following denomination of the figures and examples represents their correlation with one of the groups (A) to (D) of the binding molecules described herein above. In other words, Figures A [+number] and Examples A [+number] refer to group (A), Figures B [+number] and Examples B [+number] refer to group (B), Figures C [+number] and Examples C [+number] refer to group (C), and Figures D [+number] and Examples D [+number] refer to group (D).

The Figures show:

Figure 1:

Sequence alignment of the extracellular domain (ECD) of human BCMA (amino acid residues 1-54 of the full-length protein) and murine BCMA (amino acid residues 1-49 of the full-length protein). Highlighted are the regions (domains or amino acid residues) which were exchanged in the chimeric constructs, as designated for the epitope clustering. Cysteines are depicted by black boxes. Disulfide bonds are indicated.

Figure 2:

Epitope mapping of the BCMA constructs. Human and murine BCMA (figure 2a) as well as seven chimeric human-murine BCMA constructs (figure 2b) expressed on the surface of CHO cells as shown by flow cytometry. The expression of human BCMA on CHO was detected with a monoclonal anti-human BCMA antibody. Murine BCMA expression was detected with a monoclonal anti-murine BCMA-antibody. Bound monoclonal antibody was detected with an anti-rat IgG-Fc-gamma-specific antibody conjugated to phycoerythrin.

Figure A3:

Examples of binding molecules specific for epitope clusters E3 and E4, as detected in the epitope mapping of the chimeric BCMA constructs (see example A3). Some binding molecules are additionally capable of binding to the amino acid residue arginine at position 39 ("E7") of human BCMA

Figure B3:

Example of a binding molecule specific for human and murine BCMA (see example B3)

Figure C3:

Example of a binding molecule specific for epitope clusters E1 and E4, as detected in the epitope mapping of the chimeric BCMA constructs (see example C3).

Figure D3:

Example of a binding molecule which binds to human BCMA, is not cross-reactive with murine BCMA and which additionally binds to the different chimeric BCMA constructs, as detected in the epitope mapping (see example D3).

Figure A4:

Determination of binding constants of bispecific binding molecules (anti BCMA x anti CD3) on human and macaque BCMA using the Biacore system. Antigen was immobilized in low to intermediate density (100 RU) on CM5 chip. Dilutions of binders were floated over the chip surface and binding determined using BiaEval Software. Respective off-rates and the binding constant (KD) of the respective binders are depicted below every graph.

Figure B4:

Functionality and binding strength of affinity matured scFv molecules were analyzed in FACS using human BCMA transfected CHO cells. The results are depicted as FACS histograms of serial 1:3 dilutions of periplasmatic E. coli cell extracts, plotting the log of fluorescence intensity versus relative cell number.

Figure C4:

Functionality and binding strength of affinity matured scFv molecules were analyzed in FACS using human BCMA and macaque BCMA transfected CHO cells. The results are depicted as FACS histograms of serial 1:3 dilutions of periplasmatic E. coli cell extracts, plotting the log of fluorescence intensity versus relative cell number.

Figure D4:

Determination of binding constants of bispecific binding molecules (anti BCMA x anti CD3) on human and macaque BCMA using the Biacore system. Antigen was immobilized in low to intermediate density (100 RU) on CM5 chip. Dilutions of binders were floated over the chip surface and binding determined using BiaEval Software. Respective off-rates and the binding constant (KD) of the respective binders are depicted below every graph.

Figure A5:

Cytotoxic activity of BCMA bispecific antibodies as measured in an 18-hour ^{51}chromium release assay. Effector cells: stimulated enriched human CD8 T cells. Target cells: Human BCMA transfected CHO cells (left figure) and macaque BCMA transfected CHO cells (right figure). Effector to target cell (E:T) ratio: 10:1.

Figure D5:

Cytotoxic activity of BCMA bispecific antibodies as measured in an 18-hour ^{51}chromium release assay. Effector cells: stimulated enriched human CD8 T cells. Target cells: Human BCMA

transfected CHO cells (left figure) and macaque BCMA transfected CHO cells (right figure). Effector to target cell (E:T) ratio: 10:1.

Figure A6

Determination of binding constants of BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope cluster E3/E4±E7 on human and macaque BCMA and on human and macaque CD3 using the Biacore system. Antigen was immobilized in low to intermediate density (100-200 RU) on CM5 chip. Dilutions of bispecific antibodies were floated over the chip surface and binding determined using BiaEval Software. Respective on- and off-rates and the resulting binding constant (KD) of the respective bispecific antibodies are depicted below every graph.

Figure A7

FACS analysis of BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope cluster E3/E4±E7 on indicated cell lines: 1) human BCMA transfected CHO cells, 2) human CD3 positive human T cell line HBP-ALL, 3) macaque BCMA transfected CHO cells, 4) macaque T cell line 4119 LnPx , 5) BCMA-positive human multiple myeloma cell line NCI-H929 and 6) untransfected CHO cells. Negative controls [1) to 6)]: detection antibodies without prior BCMA/CD3 bispecific antibody.

Figure A8

Scatchard analysis of BCMA/CD3 bispecific antibodies on BCMA-expressing cells. Cells were incubated with increasing concentrations of monomeric antibody until saturation. Antibodies were detected by flow cytometry. Values of triplicate measurements were plotted as hyperbolic curves and as sigmoid curves to demonstrate a valid concentration range used. Maximal binding was determined using Scatchard evaluation, and the respective KD values were calculated.

Figure A9

Cytotoxic activity of BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope cluster E3/E4±E7, as measured in an 18-hour 51-chromium release assay against CHO cells transfected with human BCMA. Effector cells: stimulated enriched human CD8 T cells. Effector to target cell (E:T) ratio: 10:1.

Figure A10

Cytotoxic activity of BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope cluster E3/E4±E7 as measured in a 48-hour FACS-based cytotoxicity assay. Effector cells: unstimulated human PBMC. Target cells: CHO cells transfected with human BCMA. Effector to target cell (E:T)-ratio: 10:1.

Figure A11

FACS analysis of BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope cluster E3/E4±E7 on BAFF-R and TACI transfected CHO cells. Cell lines: 1) human BAFF-R transfected CHO cells, 2) human TACI transfected CHO cells 3) multiple myeloma cell line L363; negative controls: detection antibodies without prior BCMA/Cd3 bispecific antibody. Positive contols: BAFF-R detection: goat anti hu BAFF-R (R&D AF1162; 1:20) detected by anti-goat antibody-PE (Jackson 705-116-147; 1:50) TACI-detection: rabbit anti TACI antibody (abcam AB 79023; 1:100) detected by goat anti rabbit-antibody PE (Sigma P9757; 1:20).

Figure A12

Cytotoxic activity of BCMA/CD3 bispecific antibodies as measured in an 18-hour 51-chromium release assay. Effector cells: stimulated enriched human CD8 T cells. Target cells: BCMA-positive human multiple myeloma cell line L363 (i.e. natural expresser). Effector to target cell (E:T) ratio: 10:1.

Figure A13

Cytotoxic activity of BCMA/CD3 bispecific antibodies as measured in a 48-hour FACS-based cytotoxicity assay. Effector cells: unstimulated human PBMC. Target cells: human multiple myeloma cell line L363 (natural BCMA expresser). Effector to target cell (E:T)-ratio: 10:1.

Figure A14

Cytotoxic activity of BCMA/CD3 bispecific antibodies as measured in a 48-hour FACS-based cytotoxicity assay. Effector cells: unstimulated human PBMC. Target cells: BCMA-positive human multiple myeloma cell line NCI-H929. Effector to target cell (E:T)-ratio: 10:1.

Figure A15

Cytotoxic activity of BCMA/CD3 bispecific antibodies as measured in a 48-hour FACS-based cytotoxicity assay. Effector cells: macaque T cell line 4119LnPx. Target cells: CHO cells transfected with macaque BCMA. Effector to target cell (E:T) ratio: 10:1.

Figure A16:

Anti-tumor activity of a BCMA/CD3 bispecific antibody of epitope cluster E3/E4±E7 in an advanced-stage NCI-H929 xenograft model (see Example A16).

Figure A17:

FACS-based cytotoxicity assay using human multiple myeloma cell lines NCI-H929, L-363 and OPM-2 as target cells and human PBMC as effector cells (48h; E:T = 10:1). The figure depicts the cytokine levels [pg/ml] which were determined for Il-2, IL-6, IL-10, TNF and IFN-gamma at increasing concentrations of a BCMA/CD3 bispecific antibody of epitope cluster E3/E4±E7 (see Example A22).

Examples:

The following examples illustrate the invention. These examples should not be construed as to limit the scope of this invention. The examples are included for purposes of illustration, and the present invention is limited only by the claims.

Examples A

Example A1

Generation of CHO cells expressing chimeric BCMA

For the construction of the chimeric epitope mapping molecules, the amino acid sequence of the respective epitope domains or the single amino acid residue of human BCMA was changed to the murine sequence. The following molecules were constructed:

- Human BCMA ECD / E1 murine (SEQ ID NO: 1009)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein epitope cluster 1 (amino acid residues 1-7 of SEQ ID NO: 1002 or 1007) is replaced by the respective murine cluster (amino acid residues 1-4 of SEQ ID NO: 1004 or 1008)

→ deletion of amino acid residues 1-3 and G6Q mutation in SEQ ID NO: 1002 or 1007

- Human BCMA ECD / E2 murine (SEQ ID NO: 1010)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein epitope cluster 2 (amino acid residues 8-21 of SEQ ID NO: 1002 or 1007) is replaced by the respective murine cluster (amino acid residues 5-18 of SEQ ID NO: 1004 or 1008)

→ S9F, Q10H, and N11S mutations in SEQ ID NO: 1002 or 1007

- Human BCMA ECD / E3 murine (SEQ ID NO: 1011)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein epitope cluster 3 (amino acid residues 24-41 of SEQ ID NO: 1002 or 1007) is replaced by the respective murine cluster (amino acid residues 21-36 of SEQ ID NO: 1004 or 1008)

→ deletion of amino acid residues 31 and 32 and Q25H, S30N, L35A, and R39P mutation in SEQ ID NO: 1002 or 1007

- Human BCMA ECD / E4 murine (SEQ ID NO: 1012)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein epitope cluster 4 (amino acid residues 42-54 of SEQ ID NO: 1002 or 1007) is replaced by the respective murine cluster (amino acid residues 37-49 of SEQ ID NO: 1004 or 1008)
→ N42D, A43P, N47S, N53Y and A54T mutations in SEQ ID NO: 1002 or 1007

- Human BCMA ECD / E5 murine (SEQ ID NO: 1013)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein the amino acid residue at position 22 of SEQ ID NO: 1002 or 1007 (isoleucine) is replaced by its respective murine amino acid residue of SEQ ID NO: 1004 or 1008 (lysine, position 19)
→ I22K mutation in SEQ ID NO: 1002 or 1007

- Human BCMA ECD / E6 murine (SEQ ID NO: 1014)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein the amino acid residue at position 25 of SEQ ID NO: 1002 or 1007 (glutamine) is replaced by its respective murine amino acid residue of SEQ ID NO: 1004 or 1008 (histidine, position 22)
→ Q25H mutation in SEQ ID NO: 1002 or 1007

- Human BCMA ECD / E7 murine (SEQ ID NO: 1015)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein the amino acid residue at position 39 of SEQ ID NO: 1002 or 1007 (arginine) is replaced by its respective murine amino acid residue of SEQ ID NO: 1004 or 1008 (proline, position 34)
→ R39P mutation in SEQ ID NO: 1002 or 1007

A) The cDNA constructs were cloned into the mammalian expression vector pEF-DHFR and stably transfected into CHO cells. The expression of human BCMA on CHO cells was verified in a FACS assay using a monoclonal anti-human BCMA antibody. Murine BCMA expression was demonstrated with a monoclonal anti-mouse BCMA-antibody. The used concentration of the BCMA antibodies was 10 µg/ml inPBS/2%FCS. Bound monoclonal antibodies were detected with an anti-rat-IgG-Fcy-PE (1:100 in PBS/2%FCS; Jackson-Immuno-Research #112-116-071). As negative control, cells were incubated with PBS/2% FCS instead of the first antibody. The samples were measured by flow cytometry on a FACSCanto II instrument (Becton Dickinson) and analyzed by FlowJo software (Version 7.6). The surface expression of human-murine BCMA chimeras, transfected CHO cells were analyzed and confirmed in a flow cytometry assay with different anti-BCMA antibodies (Figure 2).

B) For the generation of CHO cells expressing human, macaque, mouse and human/mouse chimeric transmembrane BCMA, the coding sequences of human, macaque, mouse BCMA and the human-mouse BCMA chimeras (BCMA sequences as published in GenBank, accession numbers NM_001192 [human]; NM_011608 [mouse] and XM_001106892 [macaque]) were obtained by gene synthesis according to standard protocols. The gene synthesis fragments were designed as to contain first a Kozak site for eukaryotic expression of the constructs and the coding sequence of a 19 amino acid immunoglobulin leader peptide, followed in frame by the coding sequence of the BCMA proteins respectively in case of the chimeras with the respective epitope domains of the human sequence exchanged for the murine sequence.

Except for the human BCMA ECD / E4 murine and human BCMA constructs the coding sequence of the extracellular domain of the BCMA proteins was followed in frame by the coding sequence of an artificial Ser1-Gly4-Ser1-linker followed by the intracellular domain of human EpCAM (amino acids 226-314; sequence as published in GenBank accession number NM_002354).

All coding sequences were followed by a stop codon. The gene synthesis fragments were also designed as to introduce suitable restriction sites. The gene synthesis fragments were cloned into a plasmid designated pEF-DHFR (pEF-DHFR is described in Raum *et al.* Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). All aforementioned procedures were carried out according to standard protocols (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3rd edition, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, New York (2001)). For each antigen a clone with sequence-verified nucleotide sequence was transfected into DHFR deficient CHO cells for eukaryotic expression of the constructs. Eukaryotic protein expression in DHFR deficient CHO cells was performed as described by Kaufman R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Gene amplification of the constructs was induced by increasing concentrations of methotrexate (MTX) to a final concentration of up to 20 nM MTX.

ExampleA 2

2.1 Transient expression in HEK 293 cells

Clones of the expression plasmids with sequence-verified nucleotide sequences were used for transfection and protein expression in the FreeStyle 293 Expression System (Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Germany) according to the manufacturer's protocol. Supernatants containing the expressed proteins were obtained, cells were removed by centrifugation and the supernatants were stored at -20 C.

2.2 Stable expression in CHO cells

Clones of the expression plasmids with sequence-verified nucleotide sequences were transfected into DHFR deficient CHO cells for eukaryotic expression of the constructs. Eukaryotic protein expression in DHFR deficient CHO cells was performed as described by Kaufman R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Gene amplification of the constructs was induced by increasing concentrations of methotrexate (MTX) to a final concentration of 20 nM MTX. After two passages of stationary culture the cells were grown in roller bottles with nucleoside-free HyQ PF CHO liquid soy medium (with 4.0 mM L-Glutamine with 0.1 % Pluronic F – 68; HyClone) for 7 days before harvest. The cells were removed by centrifugation and the supernatant containing the expressed protein was stored at -20 C.

2.3 Protein purification

Purification of soluble BCMA proteins was performed as follows: Äkta® Explorer System (GE Healthcare) and Unicorn® Software were used for chromatography. Immobilized metal affinity chromatography ("IMAC") was performed using a Fractogel EMD chelate® (Merck) which was loaded with ZnCl2 according to the protocol provided by the manufacturer. The column was equilibrated with buffer A (20 mM sodium phosphate buffer pH 7.2, 0.1 M NaCl) and the filtrated (0.2 µm) cell culture supernatant was applied to the column (10 ml) at a flow rate of 3 ml/min. The column was washed with buffer A to remove unbound sample. Bound protein was eluted using a two-step gradient of buffer B (20 mM sodium phosphate buffer pH 7.2, 0.1 M NaCl, 0.5 M imidazole) according to the following procedure:

Step 1: 10 % buffer B in 6 column volumes

Step 2: 100 % buffer B in 6 column volumes

Eluted protein fractions from step 2 were pooled for further purification. All chemicals were of research grade and purchased from Sigma (Deisenhofen) or Merck (Darmstadt).

Gel filtration chromatography was performed on a HiLoad 16/60 Superdex 200 prep grade column (GE/Amersham) equilibrated with Equi-buffer (10 mM citrate, 25 mM lysine-HCl, pH 7.2 for proteins expressed in HEK cells and PBS pH 7.4 for proteins expressed in CHO cells). Eluted protein samples (flow rate 1 ml/min) were subjected to standard SDS-PAGE and Western Blot for detection. Protein concentrations were determined using OD280 nm.

Proteins obtained via transient expression in HEK 293 cells were used for immunizations. Proteins obtained via stable expression in CHO cells were used for selection of binders and for measurement of binding.

ExampleA 3

Epitope clustering of murine scFv-fragments

Cells transfected with human or murine BCMA, or with chimeric BCMA molecules were stained with crude, undiluted periplasmic extract containing scFv binding to human/macaque BCMA. Bound scFv were detected with 1 µg/ml of an anti-FLAG antibody (Sigma F1804) and a R-PE-labeled anti-mouse Fc gamma-specific antibody (1:100; Dianova #115-116-071). All antibodies were diluted in PBS with 2% FCS. As negative control, cells were incubated with PBS/2% FCS instead of the periplasmic extract. The samples were measured by flow cytometry on a FACSCanto II instrument (Becton Dickinson) and analyzed by FlowJo software (Version 7.6).

ExampleA 4

Procurement of different recombinant forms of soluble human and macaque BCMA

A) The coding sequences of human and rhesus BCMA (as published in GenBank, accession numbers NM_001192 [human], XM_001106892 [rhesus]) coding sequences of human albumin, human Fcγ1 and murine albumin were used for the construction of artificial cDNA sequences encoding soluble fusion proteins of human and macaque BCMA respectively and human albumin, human IgG1 Fc and murine albumin respectively as well as soluble proteins comprising only the extracellular domains of BCMA. To generate the constructs for expression of the soluble human and macaque BCMA proteins, cDNA fragments were obtained by PCR mutagenesis of the full-length BCMA cDNAs described above and molecular cloning according to standard protocols.

For the fusions with human albumin, the modified cDNA fragments were designed as to contain first a Kozak site for eukaryotic expression of the constructs followed by the coding sequence of the human and rhesus BCMA proteins respectively, comprising amino acids 1 to 54 and 1 to 53 corresponding to the extracellular domain of human and rhesus BCMA, respectively, followed in frame by the coding sequence of an artificial Ser1-Gly4-Ser1-linker, followed in frame by the coding sequence of human serum albumin, followed in frame by the coding sequence of a Flag tag, followed in frame by the coding sequence of a modified histidine tag (SGHHGGHHGGHH) and a stop codon.

For the fusions with murine IgG1, the modified cDNA fragments were designed as to contain first a Kozak site for eukaryotic expression of the constructs followed by the coding sequence of the human and macaque BCMA proteins respectively, comprising amino acids 1 to 54 and 1 to 53 corresponding to the extracellular domain of human and rhesus BCMA, respectively, followed in frame by the coding sequence of an artificial Ser1-Gly4-Ser1-linker, followed in frame by the coding sequence of the hinge and Fc gamma portion of human IgG1, followed in frame by the coding sequence of a hexahistidine tag and a stop codon.

For the fusions with murine albumin, the modified cDNA fragments were designed as to contain first a Kozak site for eukaryotic expression of the constructs followed by the coding sequence of the human and macaque BCMA proteins respectively, comprising amino acids 1 to 54 and 1 to 53 corresponding to the extracellular domain of human and rhesus BCMA, respectively, followed in frame by the coding sequence of an artificial Ser1-Gly4-Ser1-linker, followed in frame by the coding sequence of murine serum albumin, followed in frame by the coding sequence of a Flag tag, followed in frame by the coding sequence of a modified histidine tag (SGHHGGHHGGHH) and a stop codon.

For the soluble extracellular domain constructs, the modified cDNA fragments were designed as to contain first a Kozak site for eukaryotic expression of the constructs followed by the coding sequence of the human and macaque BCMA proteins respectively, comprising amino acids 1 to 54 and 1 to 53 corresponding to the extracellular domain of human and rhesus BCMA, respectively, followed in frame by the coding sequence of an artificial Ser1-Gly1-linker, followed in frame by the coding sequence of a FLAG tag, followed in frame by the coding sequence of a modified histidine tag (SGHHGGHHGGHH) and a stop codon.

The cDNA fragments were also designed to introduce restriction sites at the beginning and at the end of the fragments. The introduced restriction sites, EcoRI at the 5' end and SalI at the 3' end, were utilized in the following cloning procedures. The cDNA fragments were cloned via EcoRI and SalI into a plasmid designated pEF-DHFR (pEF-DHFR is described in Raum et al. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). The aforementioned procedures were all carried out according to standard protocols (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3rd edition, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, New York (2001)).

B) The coding sequences of human and macaque BCMA as described above and coding sequences of human albumin, human Fcγ1, murine Fcγ1, murine Fcγ2a, murine albumin, rat albumin, rat Fcγ1 and rat Fcγ2b were used for the construction of artificial cDNA sequences encoding soluble fusion proteins of human and macaque BCMA respectively and human albumin, human IgG1 Fc, murine IgG1 Fc, murine IgG2a Fc, murine albumin, rat IgG1 Fc, rat IgG2b and rat albumin respectively as well as soluble proteins comprising only the extracellular domains of BCMA. To generate the constructs for expression of the soluble human and macaque BCMA proteins cDNA fragments were obtained by PCR mutagenesis of the full-length BCMA cDNAs described above and molecular cloning according to standard protocols.

For the fusions with albumins the modified cDNA fragments were designed as to contain first a Kozak site for eukaryotic expression of the constructs and the coding sequence of a 19 amino

acid immunoglobulin leader peptide, followed in frame by the coding sequence of the extracellular domain of the respective BCMA protein followed in frame by the coding sequence of an artificial Ser1-Gly4-Ser1-linker, followed in frame by the coding sequence of the respective serum albumin, followed in frame by the coding sequence of a Flag tag, followed in frame by the coding sequence of a modified histidine tag (SGHHGGHHGGHH) and a stop codon.

For the fusions with IgG Fcs the modified cDNA fragments were designed as to contain first a Kozak site for eukaryotic expression of the constructs and the coding sequence of a 19 amino acid immunoglobulin leader peptide, followed in frame by the coding sequence of the extracellular domain of the respective BCMA protein followed in frame by the coding sequence of an artificial Ser1-Gly4-Ser1-linker, except for human IgG1 Fc where an artificial Ser1-Gly1-linker was used, followed in frame by the coding sequence of the hinge and Fc gamma portion of the respective IgG, followed in frame by the coding sequence of a Flag tag, followed in frame by the coding sequence of a modified histidine tag (SGHHGGHHGGHH) and a stop codon.

For the soluble extracellular domain constructs the modified cDNA fragments were designed as to contain first a Kozak site for eukaryotic expression of the constructs and the coding sequence of a 19 amino acid immunoglobulin leader peptide, followed in frame by the coding sequence of the extracellular domain of the respective BCMA protein followed in frame by the coding sequence of an artificial Ser1-Gly1-linker, followed in frame by the coding sequence of a Flag tag, followed in frame by the coding sequence of a modified histidine tag (SGHHGGHHGGHH) and a stop codon.

For cloning of the constructs suitable restriction sites were introduced. The cDNA fragments were all cloned into a plasmid designated pEF-DHFR (pEF-DHFR is described in Raum *et al.* 2001). The aforementioned procedures were all carried out according to standard protocols (Sambrook, 2001).

The following constructs were designed to enable directed panning on distinct epitopes. The coding sequence of murine-human BCMA chimeras and murine-macaque BCMA chimeras (mouse, human and macaque BCMA sequences as described above) and coding sequences of murine albumin and murine Fcγ1 were used for the construction of artificial cDNA sequences encoding soluble fusion proteins of murine-human and murine-macaque BCMA chimeras respectively and murine IgG1 Fc and murine albumin, respectively. To generate the constructs for expression of the soluble murine-human and murine-macaque BCMA chimeras cDNA fragments of murine BCMA (amino acid 1-49) with the respective epitope domains mutated to the human and macaque sequence respectively were obtained by gene synthesis according to standard protocols. Cloning of constructs was carried out as described above and according to standard protocols (Sambrook, 2001).

The following molecules were constructed:

- amino acid 1-4 human, murine IgG1 Fc
- amino acid 1-4 human, murine albumin
- amino acid 1-4 rhesus, murine IgG1 Fc
- amino acid 1-4 rhesus, murine albumin
- amino acid 5-18 human, murine IgG1 Fc
- amino acid 5-18 human, murine albumin
- amino acid 5-18 rhesus, murine IgG1 Fc
- amino acid 5-18 rhesus, murine albumin
- amino acid 37-49 human, murine IgG1 Fc
- amino acid 37-49 human, murine albumin
- amino acid 37-49 rhesus, murine IgG1 Fc
- amino acid 37-49 rhesus, murine albumin

Example A5

5.1 Biacore-based determination of bispecific antibody affinity to human and macaque BCMA and CD3

Biacore analysis experiments were performed using recombinant BCMA fusion proteins with human serum albumin (ALB) to determine BCMA target binding. For CD3 affinity measurements, recombinant fusion proteins having the N-terminal 27 amino acids of the CD3 epsilon (CD3e) fused to human antibody Fc portion were used. This recombinant protein exists in a human CD3e1-27 version and in a cynomolgous CD3e version, both bearing the epitope of the CD3 binder in the bispecific antibodies.

In detail, CM5 Sensor Chips (GE Healthcare) were immobilized with approximately 100 to 150 RU of the respective recombinant antigen using acetate buffer pH4.5 according to the manufacturer's manual. The bispecific antibody samples were loaded in five concentrations: 50 nM, 25 nM, 12.5 nM, 6.25 nM and 3.13 nM diluted in HBS-EP running buffer (GE Healthcare). Flow rate was 30 to 35 µl/min for 3 min, then HBS-EP running buffer was applied for 8 min again at a flow rate of 30 to 35 µl/ml. Regeneration of the chip was performed using 10 mM glycine 0.5 M NaCl pH 2.45. Data sets were analyzed using BiaEval Software (see Figure A 4). In general two independent experiments were performed.

5.2 Binding affinity to human and macaque BCMA

Binding affinities of BCMA/CD3 bispecific antibodies to human and macaque BCMA were determined by Biacore analysis using recombinant BCMA fusion proteins with mouse albumin (ALB).

In detail, CM5 Sensor Chips (GE Healthcare) were immobilized with approximately 150 to 200 RU of the respective recombinant antigen using acetate buffer pH4.5 according to the manufacturer's manual. The bispecific antibody samples were loaded in five concentrations: 50 nM, 25 nM, 12.5 nM, 6.25 nM and 3.13 nM diluted in HBS-EP running buffer (GE Healthcare). For BCMA affinity determinations the flow rate was 35 µl/min for 3 min, then HBS-EP running buffer was applied for 10, 30 or 60 min again at a flow rate of 35 µl/ml. Regeneration of the chip was performed using a buffer consisting of a 1:1 mixture of 10 mM glycine 0.5 M NaCl pH 1.5 and 6 M guanidine chloride solution. Data sets were analyzed using BiaEval Software (see Figure A 6). In general two independent experiments were performed.

Confirmative human and macaque CD3 epsilon binding was performed in single experiments using the same concentrations as applied for BCMA binding; off-rate determination was done for 10 min dissociation time.

All BCMA/CD3 bispecific antibodies according to the invention, i.e. those of epitope cluster "E3/E4±E7", showed high affinities to human BCMA in the subnanomolar range. Binding to macaque BCMA was balanced, also showing affinities in the subnanomolar range. Affinities and affinity gaps of BCMA/CD3 bispecific antibodies are shown in Table 2.

Table 2: Affinities of BCMA/CD3 bispecific antibodies of the epitope cluster E3/E4±E7 to human and macaque BCMA as determined by Biacore analysis, and calculated affinity gaps (ma BCMA : hu BCMA).

BCMA/CD3 bispecific antibody	***hu BCMA [nM]***	***ma BCMA [nM]***	***Affinity gap ma BCMA : hu BCMA***
BCMA-24	0.11	0.18	1.6
BCMA-30	0.21	0.20	1:1.1
BCMA-28	0.18	0.21	1.2
BCMA-25	0.29	0.30	1.0
BCMA-27	0.25	0.12	1 : 2.1

BCMA-31	0.24	0.35	1.5
BCMA-29	0.34	0.27	1 : 1.3
BCMA-43	0.50	0.29	1 : 1.7
BCMA-40	0.67	0.25	1 : 2.7
BCMA-49	0.37	0.29	1 : 1.3
BCMA-44	0.17	0.095	1 : 1.8
BCMA-41	0.32	0.15	1 : 2.1
BCMA-47	0.24	0.092	1 : 2.6
BCMA-50	0.35	0.15	1 : 2.3
BCMA-45	0.43	0.15	1 : 2.9
BCMA-42	0.37	0.11	1 : 3.4
BCMA-48	0.46	0.11	1 : 4.2
BCMA-51	0.41	0.20	1 : 2.1

5.3 Biacore-based determination of the bispecific antibody affinity to human and macaque BCMA

The affinities of BCMA/CD3 bispecific antibodies to recombinant soluble BCMA on CM5 chips in Biacore measurements were repeated to reconfirm KDs and especially off-rates using longer dissociation periods (60 min instead of 10 min as used in the previous experiment). All of the tested BCMA/CD3 bispecific antibodies underwent two independent affinity measurements with five different concentrations each.

The affinities of the BCMA/CD3 bispecific antibodies of the epitope cluster E3/E4±E7 were clearly subnanomolar, see examples in Table 3.

Table 3: Affinities (KD) of BCMA/CD3 bispecific antibodies of the epitope cluster E3/E4±E7 from Biacore experiments using extended dissociation times (two independent experiments each).

BCMA/CD3 bispecific antibody	***KD [nM] human BCMA***	***KD [nM] macaque BCMA***
BCMA-30	0.302 ± 0.074	0.284 ± 0.047
BCMA-50	0.514 ± 0.005	0.196 ± 0.012

Example A6

Bispecific binding and interspecies cross-reactivity

For confirmation of binding to human and macaque BCMA and CD3, bispecific antibodies were tested by flow cytometry using CHO cells transfected with human and macaque BCMA, respectively, the human multiple myeloma cell line NCI-H929 expressing native human BCMA, CD3-expressing human T cell leukemia cell line HPB-ALL (DSMZ, Braunschweig, ACC483) and the CD3-expressing macaque T cell line 4119LnPx (Knappe A, et al., Blood, 2000, 95, 3256-3261). Moreover, untransfected CHO cells were used as negative control.

For flow cytometry 200,000 cells of the respective cell lines were incubated for 30 min on ice with 50 µl of purified bispecific antibody at a concentration of 5 µg/ml. The cells were washed twice in PBS/2% FCS and binding of the constructs was detected with a murine PentaHis antibody (Qiagen; diluted 1:20 in 50 µl PBS/2% FCS). After washing, bound PentaHis antibodies were detected with an Fc gamma-specific antibody (Dianova) conjugated to phycoerythrin, diluted 1:100 in PBS/2% FCS. Samples were measured by flow cytometry on a FACSCanto II instrument and analyzed by FACSDiva software (both from Becton Dickinson).

The BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope cluster E3/E4±E7 stained CHO cells transfected with human and macaque BCMA, the human BCMA-expressing multiple myeloma cell line NCI-H929 as well as human and macaque T cells. Moreover, there was no staining of untransfected CHO cells (see Figure A 7).

Example A7

Scatchard-based determination of bispecific-antibody affinity to human and macaque BCMA

For Scatchard analysis, saturation binding experiments are performed using a monovalent detection system developed at Micromet (anti-His Fab/Alexa 488) to precisely determine monovalent binding of the bispecific antibodies to the respective cell line.

2×10^4 cells of the respective cell line (recombinantly human BCMA-expressing CHO cell line, recombinantly macaque BCMA-expressing CHO cell line) are incubated with each 50 µl of a triplet dilution series (eight dilutions at 1:2) of the respective BCMA bispecific antibody starting at 100 nM followed by 16 h incubation at 4°C under agitation and one residual washing step. Then, the cells are incubated for further 30 min with 30 µl of an anti-His Fab/Alexa488 solution (Micromet; 30 µg/ml). After one washing step, the cells are resuspended in 150 µl FACS buffer containing 3.5 % formaldehyde, incubated for further 15 min, centrifuged, resuspended in FACS

buffer and analyzed using a FACS Cantoll machine and FACS Diva software. Data are generated from two independent sets of experiments. Values are plotted as hyperbole binding curves. Respective Scatchard analysis is calculated to extrapolate maximal binding (Bmax). The concentrations of bispecific antibodies at half-maximal binding are determined reflecting the respective KDs. Values of triplicate measurements are plotted as hyperbolic curves. Maximal binding is determined using Scatchard evaluation and the respective KDs are calculated.

The affinities of BCMA/CD3 bispecific antibodies to CHO cells transfected with human or macaque BCMA were determined by Scatchard analysis as the most reliable method for measuring potential affinity gaps between human and macaque BCMA.

Cells expressing the BCMA antigen were incubated with increasing concentrations of the respective monomeric BCMA/CD3 bispecific antibody until saturation was reached (16 h). Bound bispecific antibody was detected by flow cytometry. The concentrations of BCMA/CD3 bispecific antibodies at half-maximal binding were determined reflecting the respective KDs.

Values of triplicate measurements were plotted as hyperbolic curves and as S-shaped curves to demonstrate proper concentration ranges from minimal to optimal binding. Maximal binding (Bmax) was determined (Figure A 8) using Scatchard evaluation and the respective KDs were calculated. Values depicted in Table 4 were derived from two independent experiments per BCMA/CD3 bispecific antibody.

Cell based Scatchard analysis confirmed that the BCMA/CD3 bispecific antibodies of the epitope cluster E3/E4±E7 are subnanomolar in affinity to human BCMA and present with a small interspecies BCMA affinity gap of 1.9-2.9.

Another group of antibodies was identified during epitope clustering (see Examples A1 and A2), which is capable of binding to epitope clusters 1 and 4 of BCMA ("E1/E4"). Epitope cluster 1 is MLQMAGQ (SEQ ID NO: 1018) and epitope cluster 4 is NASVTNSVKGTNA (SEQ ID NO: 1019). In contrast to the BCMA/CD3 bispecific antibodies of the epitope cluster E3/E4±E7, antibodies of the epitope cluster "E1/E4" show a higher affinity gap between human and macaque BCMA of 3.9-4.5.

Table 4: Affinities (KD) of BCMA/CD3 bispecific antibodies of the epitope cluster E3/E4±E7 from cell based Scatchard analysis (two independent experiments each) with the calculated affinity gap KD macaque BCMA / KD human BCMA.

BCMA/CD3 bispecific antibody	*KD [nM] human BCMA*	*KD [nM] macaque BCMA*	*x-fold KD difference KD ma vs. KD hu BCMA*
BCMA-30	0.85 ± 0.07	2.50 ± 1.12	2.9
BCMA-50	0.93 ± 0.08	1.75 ± 0.62	1.9

Example A8

Cytotoxic activity

8.1 Chromium release assay with stimulated human T cells

Stimulated T cells enriched for CD8+ T cells were obtained as follows: A petri dish (145 mm diameter, Greiner bio-one GmbH, Kremsmünster) was coated with a commercially available anti-CD3 specific antibody (OKT3, Orthoclone) in a final concentration of 1 µg/ml for 1 hour at 37°C. Unbound protein was removed by one washing step with PBS. 3-5 x 10^7 human PBMC were added to the precoated petri dish in 120 ml of RPMI 1640 with stabilized glutamine / 10% FCS / IL-2 20 U/ml (Proleukin®, Chiron) and stimulated for 2 days. On the third day, the cells were collected and washed once with RPMI 1640. IL-2 was added to a final concentration of 20 U/ml and the cells were cultured again for one day in the same cell culture medium as above. CD8+ cytotoxic T lymphocytes (CTLs) were enriched by depletion of CD4+ T cells and CD56+ NK cells using Dynal-Beads according to the manufacturer's protocol.

Macaque or human BCMA-transfected CHO target cells (BCMA-positive target cells) were washed twice with PBS and labeled with 11.1 MBq ^{51}Cr in a final volume of 100 µl RPMI with 50% FCS for 60 minutes at 37°C. Subsequently, the labeled target cells were washed 3 times with 5 ml RPMI and then used in the cytotoxicity assay. The assay was performed in a 96-well plate in a total volume of 200 µl supplemented RPMI with an E:T ratio of 10:1. A starting concentration of 0.01–1 µg/ml of purified bispecific antibody and threefold dilutions thereof were used. Incubation time for the assay was 18 hours. Cytotoxicity was determined as relative values of released chromium in the supernatant relative to the difference of maximum lysis (addition of Triton-X) and spontaneous lysis (without effector cells). All measurements were

carried out in quadruplicates. Measurement of chromium activity in the supernatants was performed in a Wizard 3" gamma counter (Perkin Elmer Life Sciences GmbH, Köln, Germany). Analysis of the experimental data was carried out with Prism 5 for Windows (version 5.0, GraphPad Software Inc., San Diego, California, USA). EC50 values calculated by the analysis program from the sigmoidal dose response curves were used for comparison of cytotoxic activity (see Figure A 5).

8.2 Potency of redirecting stimulated human effector T cells against human BCMA-transfected CHO cells

The cytotoxic activity of BCMA/CD3 bispecific antibodies was analyzed in a 51-chromium (^{51}Cr) release cytotoxicity assay using CHO cells transfected with human BCMA as target cells, and stimulated enriched human CD8 T cells as effector cells. The experiment was carried out as described in Example A8.1.

All BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope cluster E3/E4±E7 showed potent cytotoxic activity against human BCMA transfected CHO cells with EC50-values in a range between 1-digit pg/ml and low 2-digit pg/ml (Figure A9 and Table 5). So the epitope cluster E3/E4±E7 presents with a very favorable epitope-activity relationship supporting very potent bispecific antibody mediated cytotoxic activity.

Table 5: EC50 values [pg/ml] of BCMA/CD3 bispecific antibodies antibodies of the epitope cluster E3/E4±E7 analyzed in a 51-chromium (^{51}Cr) release cytotoxicity assay using CHO cells transfected with human BCMA as target cells, and stimulated enriched human CD8 T cells as effector cells.

BCMA/CD3 bispecific antibody	*EC50 [pg/ml]*	*R square value*
BCMA-24	4.6	0.91
BCMA-30	6	0.83
BCMA-28	5.7	0.90
BCMA-25	9.7	0.87
BCMA-27	5.4	0.90
BCMA-31	11	0.89
BCMA-29	9	0.89

BCMA-43	12	0.74
BCMA-40	15	0.77
BCMA-49	22	0.76
BCMA-44	13	0.78
BCMA-41	9,9	0.76
BCMA-47	8.0	0.80
BCMA-50	18	0.77
BCMA-45	14	0.81
BCMA-42	22	0.83
BCMA-48	31	0.76
BCMA-51	30	0.83

8.3 FACS-based cytotoxicity assay with unstimulated human PBMC

Isolation of effector cells

Human peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were prepared by Ficoll density gradient centrifugation from enriched lymphocyte preparations (buffy coats), a side product of blood banks collecting blood for transfusions. Buffy coats were supplied by a local blood bank and PBMC were prepared on the same day of blood collection. After Ficoll density centrifugation and extensive washes with Dulbecco's PBS (Gibco), remaining erythrocytes were removed from PBMC via incubation with erythrocyte lysis buffer (155 mM NH_4Cl, 10 mM $KHCO_3$, 100 µM EDTA). Platelets were removed via the supernatant upon centrifugation of PBMC at 100 x g. Remaining lymphocytes mainly encompass B and T lymphocytes, NK cells and monocytes. PBMC were kept in culture at 37°C/5% CO_2 in RPMI medium (Gibco) with 10% FCS (Gibco).

Depletion of $CD14^+$ and $CD56^+$ cells

For depletion of $CD14^+$ cells, human CD14 MicroBeads (Milteny Biotec, MACS, #130-050-201) were used, for depletion of NK cells human CD56 MicroBeads (MACS, #130-050-401). PBMC were counted and centrifuged for 10 min at room temperature with 300 x g. The supernatant was discarded and the cell pellet resuspended in MACS isolation buffer [80 µl/ 10^7 cells; PBS (Invitrogen, #20012-043), 0.5% (v/v) FBS (Gibco, #10270-106), 2 mM EDTA (Sigma-Aldrich, #E-6511)]. CD14 MicroBeads and CD56 MicroBeads (20 µl/10^7 cells) were added and incubated for 15 min at 4-8°C. The cells were washed with MACS isolation buffer (1-

2 ml/10^7 cells). After centrifugation (see above), supernatant was discarded and cells resuspended in MACS isolation buffer (500 µl/10^8 cells). CD14/CD56 negative cells were then isolated using LS Columns (Miltenyi Biotec, #130-042-401). PBMC w/o CD14+/CD56+ cells were cultured in RPMI complete medium i.e. RPMI1640 (Biochrom AG, #FG1215) supplemented with 10% FBS (Biochrom AG, #S0115), 1x non-essential amino acids (Biochrom AG, #K0293), 10 mM Hepes buffer (Biochrom AG, #L1613), 1 mM sodium pyruvate (Biochrom AG, #L0473) and 100 U/ml penicillin/streptomycin (Biochrom AG, #A2213) at 37°C in an incubator until needed.

Target cell labeling

For the analysis of cell lysis in flow cytometry assays, the fluorescent membrane dye $DiOC_{18}$ (DiO) (Molecular Probes, #V22886) was used to label human BCMA- or macaque BCMA-transfected CHO cells as target cells (human / macaque BCMA-positive target cells) and distinguish them from effector cells. Briefly, cells were harvested, washed once with PBS and adjusted to 10^6 cells/ml in PBS containing 2 % (v/v) FBS and the membrane dye DiO (5 µl/10^6 cells). After incubation for 3 min at 37°C, cells were washed twice in complete RPMI medium and the cell number adjusted to 1.25 x 10^5 cells/ml. The vitality of cells was determined using 0.5% (v/v) isotonic EosinG solution (Roth, #45380).

Flow cytometry based analysis

This assay was designed to quantify the lysis of macaque or human BCMA-transfected CHO cells (or BCMA positive target cells) in the presence of serial dilutions of BCMA/CD3 bispecific antibodies. Equal volumes of DiO-labeled target cells and effector cells (i.e., PBMC w/o $CD14^+$ cells) were mixed, resulting in an E:T cell ratio of 10:1. 160 µl of this suspension were transferred to each well of a 96-well plate. 40 µl of serial dilutions of the BCMA/CD3 bispecific antibodies and a negative control bispecific antibody (a CD3 based bispecific antibody recognizing an irrelevant target antigen) or RPMI complete medium as an additional negative control were added. The cytotoxic reaction mediated by the BCMA/CD3 bispecific antibodies proceeded for 48 hours in a 7% CO_2 humidified incubator. Then cells were transferred to a new 96-well plate, and loss of target cell membrane integrity was monitored by adding propidium iodide (PI) at a final concentration of 1 µg/ml. PI is a membrane impermeable dye that normally is excluded from viable cells, whereas dead cells take it up and become identifiable by fluorescent emission. Samples were measured by flow cytometry on a FACSCanto II instrument and analyzed by FACSDiva software (both from Becton Dickinson). Target cells were identified

as DiO-positive cells. PI-negative target cells were classified as living target cells. Percentage of cytotoxicity was calculated according to the following formula:

Cytotoxicity [%] = n (dead target cells) x 100 / n (target cells)

n = number of events

Using GraphPad Prism 5 software (Graph Pad Software, San Diego), the percentage of cytotoxicity was plotted against the corresponding bispecific antibody concentrations. Dose response curves were analyzed with the four parametric logistic regression models for evaluation of sigmoid dose response curves with fixed hill slope and EC50 values were calculated.

8.4 Unstimulated human PBMC against human BCMA-transfected target cells

The cytotoxic activity of BCMA/CD3 bispecific antibodies was analyzed in a FACS-based cytotoxicity assay using CHO cells transfected with human BCMA as target cells, and unstimulated human PBMC as effector cells. The assay was carried out as described above (Example A8.3).

The results of the FACS-based cytotoxicity assays with unstimulated human PBMC as effector cells and human BCMA-transfected CHO cells as targets are shown in Figure A10 and Table 6.

Table 6: EC50 values [pg/ml] of BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope cluster E3/E4±E7 as measured in a 48-hour FACS-based cytotoxicity assay with unstimulated human PBMC as effector cells and CHO cells transfected with human BCMA as target cells.

BCMA/CD3 bispecific antibody	*EC50 [pg/ml]*	*R square value*
BCMA-30	314	0.98
BCMA-50	264	0.97

Example A9

9.1 Exclusion of cross-reactivity with BAFF-receptor

For flow cytometry, 200,000 cells of the respective cell lines were incubated for 30 min on ice with 50 µl of purified bispecific molecules at a concentration of 5 µg/ml. The cells were washed twice in PBS with 2% FCS and binding of the constructs was detected with a murine PentaHis antibody (Qiagen; diluted 1:20 in 50 µl PBS with 2% FCS). After washing, bound PentaHis

antibodies were detected with an Fc gamma-specific antibody (Dianova) conjugated to phycoerythrin, diluted 1:100 in PBS with 2% FCS. Samples were measured by flow cytometry on a FACSCanto II instrument and analyzed by FACSDiva software (both from Becton Dickinson).

The bispecific binders were shown to not be cross-reactive with BAFF receptor.

9.2 Exclusion of BCMA/CD3 bispecific antibody cross-reactivity with human BAFF-receptor (BAFF-R) and TACI

For exclusion of binding to human BAFF-R and TACI, BCMA/CD3 bispecific antibodies were tested by flow cytometry using CHO cells transfected with human BAFF-R and TACI, respectively. Moreover, L363 multiple myeloma cells were used as positive control for binding to human BCMA. Expression of BAFF-R and TACI antigen on CHO cells was confirmed by two positive control antibodies. Flow cytometry was performed as described in the previous example.

Flow cytometric analysis confirmed that none of the BCMA/CD3 bispecific antibodies of the epitope cluster E3/E4±E7 cross-reacts with human BAFF-R or human TACI (see Figure A11).

Example A10

Cytotoxic activity

The potency of human-like BCMA bispecific antibodies in redirecting effector T cells against BCMA-expressing target cells is analyzed in five additional in vitro cytotoxicity assays:

1. The potency of BCMA bispecific antibodies in redirecting stimulated human effector T cells against a BCMA-positive (human) tumor cell line is measured in a 51-chromium release assay.
2. The potency of BCMA bispecific antibodies in redirecting the T cells in unstimulated human PBMC against human BCMA-transfected CHO cells is measured in a FACS-based cytotoxicity assay.
3. The potency of BCMA bispecific antibodies in redirecting the T cells in unstimulated human PBMC against a BCMA-positive (human) tumor cell line is measured in a FACS-based cytotoxicity assay.
4. For confirmation that the cross-reactive BCMA bispecific antibodies are capable of redirecting macaque T cells against macaque BCMA-transfected CHO cells, a FACS-based cytotoxicity assay is performed with a macaque T cell line as effector T cells.

5. The potency gap between monomeric and dimeric forms of BCMA bispecific antibodies is determined in a 51-chromium release assay using human BCMA-transfected CHO cells as target cells and stimulated human T cells as effector cells.

Example A11

Stimulated human T cells against the BCMA-positive human multiple myeloma cell line L363

The cytotoxic activity of BCMA/CD3 bispecific antibodies was analyzed in a 51-chromium (^{51}Cr) release cytotoxicity assay using the BCMA-positive human multiple myeloma cell line L363 (DSMZ No. ACC49) as source of target cells, and stimulated enriched human CD8 T cells as effector cells. The assay was carried out as described in Example A8.1.

In accordance with the results of the 51-chromium release assays with stimulated enriched human CD8 T lymphocytes as effector cells and human BCMA-transfected CHO cells as targets, BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope cluster E3/E4±E7 are potent in cytotoxic activity (Figure A12 and Table 7).

Unexpectedly, however, BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope cluster E1/E4 – although potent in cytotoxic activity against CHO cell transfected with human BCMA – proved to be rather weakly cytotoxic against the human multiple myeloma cell line L363 expressing native BCMA at low density on the cell surface (Figure A12 and Table 7). Without wishing to be bound by theory, the inventors believe that the E1/E4 epitope of human BCMA might be less well accessible on natural BCMA expressers than on BCMA-transfected cells.

Table 7: EC50 values [pg/ml] of BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope clusters E1/E4 (rows 1 and 2) and E3/E4±E7 (rows 3 and 4) analyzed in an 18-hour 51-chromium (^{51}Cr) release cytotoxicity assay with the BCMA-positive human multiple myeloma cell line L363 as source of target cells, and stimulated enriched human CD8 T cells as effector cells.

	BCMA/CD3 bispecific antibody	***EC50 [pg/ml]***	***R square value***
1	BCMA-54	685	0.84
2	BCMA-53	1107	0.82
3	BCMA-30	182	0.83
4	BCMA-50	148	0.83

Example A12

Unstimulated human PBMC against the BCMA-positive human multiple myeloma cell line L363

The cytotoxic activity of BCMA/CD3 bispecific antibodies was furthermore analyzed in a FACS-based cytotoxicity assay using the BCMA-positive human multiple myeloma cell line L363 (DSMZ, ACC49) - showing the weakest surface expression of native BCMA of all tested target T cell lines - as source of target cells and unstimulated human PBMC as effector cells. The assay was carried out as described above (Example A8.3).

As observed in the 51-chromium release assay with stimulated enriched human CD8 T lymphocytes against the human multiple myeloma cell line L363, the BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope cluster E1/E4 – in contrast to their potent cytotoxic activity against CHO cell transfected with human BCMA – proved to be again less potent in redirecting the cytotoxic activity of unstimulated PBMC against the human multiple myeloma cell line L363 expressing native BCMA at low density on the cell surface. This is in line with the theory provided hereinabove, i.e., the E1/E4 epitope of human BCMA may be less well accessible on natural BCMA expressers than on BCMA-transfected cells. BCMA/CD3 bispecific antibodies of the epitope cluster E3/E4±E7 presented with 3-digit pg/ml EC50-values in this assay (see Figure A13 and Table 8).

Table 8: EC50 values [pg/ml] of BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope clusters E1/E4 (rows 1 and 2) and E3/E4±E7 (rows 3 and 4) as measured in a 48-hour FACS-based cytotoxicity assay with unstimulated human PBMC as effector cells and the human multiple myeloma cell line L363 as source of target cells.

	BCMA/CD3 bispecific antibody	***EC50 [pg/ml]***	***R square value***
1	BCMA-54	3162	0.99
2	BCMA-53	2284	0.98
3	BCMA-30	589	0.99
4	BCMA-50	305	0.99

Expectedly, EC50-values were higher in cytotoxicity assays with unstimulated PBMC as effector cells than in cytotoxicity assays using enriched stimulated human CD8 T cells.

Example A13

Unstimulated human PBMC against the BCMA-positive human multiple myeloma cell line NCI-H929

The cytotoxic activity of BCMA/CD3 bispecific antibodies was analyzed in a FACS-based cytotoxicity assay using the BCMA-positive human multiple myeloma cell line NCI-H929 (ATCC CRL-9068) as source of target cells and unstimulated human PBMC as effector cells. The assay was carried out as described above (Example A8.3).

The results of this assay with another human multiple myeloma cell line (i.e. NCI-H929) expressing native BCMA on the cell surface confirm those obtained with human multiple myeloma cell line L363. Again, BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope cluster E1/E4 – in contrast to their potent cytotoxic activity against CHO cell transfected with human BCMA – proved to be less potent in redirecting the cytotoxic activity of unstimulated PBMC against human multiple myeloma cells confirming the theory that the E1/E4 epitope of human BCMA may be less well accessible on natural BCMA expressers than on BCMA-transfected cells. Such an activity gap between BCMA-transfected target cells and natural expressers as seen for the E1/E4 binders was not found for the E3/E4±E7 binders. BCMA/CD3 bispecific antibodies of the epitope cluster E3/E4±E7 presented with 2-digit pg/ml EC50-values and hence redirected unstimulated PBMC against NCI-H929 target cells with surprisingly good EC50-values (see Figure A14 and Table 9).

Table 9: EC50 values [pg/ml] of BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope clusters E1/E4 (rows 1 and 2) and E3/E4±E7 (rows 3 and 4) as measured in a 48-hour FACS-based cytotoxicity assay with unstimulated human PBMC as effector cells and the human multiple myeloma cell line NCI-H929 as source of target cells.

	BCMA/CD3 bispecific antibody	***EC50 [pg/ml]***	***R square value***
1	BCMA-54	2604	0.99
2	BCMA-53	2474	0.99
3	BCMA-30	38.0	0.95
4	BCMA-50	40.4	0.97

As expected, EC50-values were lower with the human multiple myeloma cell line NCI-H929, which expresses higher levels of BCMA on the cell surface compared to L363.

Example A14

Macaque T cells against macaque BCMA-expressing target cells

Finally, the cytotoxic activity of BCMA/CD3 bispecific antibodies was analyzed in a FACS-based cytotoxicity assay using CHO cells transfected with macaque BCMA as target cells, and a macaque T cell line as source of effector cells.

The macaque T cell line 4119LnPx (Knappe et al. Blood 95:3256-61 (2000)) was used as source of effector cells. Target cell labeling of macaque BCMA-transfected CHO cells and flow cytometry based analysis of cytotoxic activity was performed as described above.

Macaque T cells from cell line 4119LnPx were induced to efficiently kill macaque BCMA-transfected CHO cells by BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope cluster E3/E4±E7. The antibodies presented very potently with 1-digit pg/ml EC50-values in this assay, confirming that these antibodies are very active in the macaque system. On the other hand, BCMA/CD3 bispecific antibodies of the epitope cluster E1/E4 showed a significantly weaker potency with EC50-values in the 2-digit to 3-digit pg/ml range (see Figure A15 and Table 10). The E3/E4±E7 specific antibodies are hence about 20 to over 100 times more potent in the macaque system.

Table 10: EC50 values [pg/ml] of BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope clusters E1/E4 (rows 1 and 2) and E3/E4±E7 (rows 3 and 4) as measured in a 48-hour FACS-based cytotoxicity assay with macaque T cell line 4119LnPx as effector cells and CHO cells transfected with macaque BCMA as target cells.

	BCMA/CD3 bispecific antibody	*EC50 [pg/ml]*	*R square value*
1	BCMA-54	78.5	0.98
2	BCMA-53	183	0.96
3	BCMA-30	1.7	0.97
4	BCMA-50	3.7	0.96

Example A15

Potency gap between BCMA/CD3 bispecific antibody monomer and dimer

In order to determine the difference in cytotoxic activity between the monomeric and the dimeric isoform of individual BCMA/CD3 bispecific antibodies (referred to as potency gap), a 51-chromium release cytotoxicity assay as described hereinabove (Example A8.1) was carried out with purified BCMA/CD3 bispecific antibody monomer and dimer. The potency gap was calculated as ratio between EC50 values of the bispecific antibody's monomer and dimer. Potency gaps of the tested BCMA/CD3 bispecific antibodies of the epitope cluster E3/E4±E7 were between 0.2 and 1.2. There is hence no substantially more active dimer compared to its respective monomer.

Example A16

Monomer to dimer conversion after three freeze/thaw cycles

Bispecific BCMA/CD3 antibody monomer were subjected to three freeze/thaw cycles followed by high performance SEC to determine the percentage of initially monomeric antibody, which had been converted into antibody dimer.

15 µg of monomeric antibody were adjusted to a concentration of 250 µg/ml with generic buffer and then frozen at -80°C for 30 min followed by thawing for 30 min at room temperature. After three freeze/thaw cycles the dimer content was determined by HP-SEC. To this end, 15 µg aliquots of the monomeric isoforms of the antibodies were thawed and equalized to a concentration of 250 µg/ml in the original SEC buffer (10 mM citric acid – 75 mM lysine HCl – 4% trehalose - pH 7.2) followed by incubation at 37°C for 7 days. A high resolution SEC Column TSK Gel G3000 SWXL (Tosoh, Tokyo-Japan) was connected to an Äkta Purifier 10 FPLC (GE Lifesciences) equipped with an A905 Autosampler. Column equilibration and running buffer consisted of 100 mM KH2PO4 – 200 mM Na2SO4 adjusted to pH 6.6. After 7 days of incubation, the antibody solution (15 µg protein) was applied to the equilibrated column and elution was carried out at a flow rate of 0.75 ml/min at a maximum pressure of 7 MPa. The whole run was monitored at 280, 254 and 210 nm optical absorbance. Analysis was done by peak integration of the 210 nm signal recorded in the Äkta Unicorn software run evaluation sheet. Dimer content was calculated by dividing the area of the dimer peak by the total area of monomer plus dimer peak.

The BCMA/CD3 bispecific antibodies of the epitope cluster E3/E4±E7 presented with dimer percentages of 0.8 to 1.5% after three freeze/thaw cycles, which is considered good. However, the dimer conversion rates of BCMA/CD3 bispecific antibodies of the epitope cluster E1/E4

reached unfavorably high values, exceeding the threshold to disadvantageous dimer values of ≥2.5% (4.7% and 3.8%, respectively), see Table 11.

Table 11: Percentage of monomeric versus dimeric BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope clusters E1/E4 (rows 1 and 2) and E3/E4±E7 (rows 3 and 4) after three freeze/thaw cycles as determined by High Performance Size Exclusion Chromatography (HP-SEC).

	BCMA/CD3 bispecific antibody	***Monomer [%]***	***Dimer [%]***
1	BCMA-54	95.3	4.7
2	BCMA-53	96.2	3.8
3	BCMA-30	98.5	1.5
4	BCMA-50	99.2	0.8

Example A17

Thermostability

Temperature melting curves were determined by Differential Scanning Calorimetry (DSC) to determine intrinsic biophysical protein stabilities of the BCMA/CD3 bispecific antibodies. These experiments were performed using a MicroCal LLC (Northampton, MA, U.S.A) VP-DSC device. The energy uptake of a sample containing BCMA/CD3 bispecific antibody was recorded from 20 to 90°C compared to a sample which just contained the antibody's formulation buffer.

In detail, BCMA/CD3 bispecific antibodies were adjusted to a final concentration of 250 µg/ml in storage buffer. 300 µl of the prepared protein solutions were transferred into a deep well plate and placed into the cooled autosampler rack position of the DSC device. Additional wells were filled with the SEC running buffer as reference material for the measurement. For the measurement process the protein solution was transferred by the autosampler into a capillary. An additional capillary was filled with the SEC running buffer as reference. Heating and recording of required heating energy to heat up both capillaries at equal temperature ranging from 20 to 90°C was done for all samples.

For recording of the respective melting curve, the overall sample temperature was increased stepwise. At each temperature T energy uptake of the sample and the formulation buffer reference was recorded. The difference in energy uptake Cp (kcal/mole/°C) of the sample minus

the reference was plotted against the respective temperature. The melting temperature is defined as the temperature at the first maximum of energy uptake.

All tested BCMA/CD3 bispecific antibodies of the epitope cluster E3/E4±E7 showed favorable thermostability with melting temperatures above 60°C, more precisely between 62°C and 63°C.

Example A18

Exclusion of plasma interference by flow cytometry

To determine potential interaction of BCMA/CD3 bispecific antibodies with human plasma proteins, a plasma interference test was established. To this end, 10 µg/ml of the respective BCMA/CD3 bispecific antibodies were incubated for one hour at 37°C in 90 % human plasma. Subsequently, the binding to human BCMA expressing CHO cells was determined by flow cytometry.

For flow cytometry, 200,000 cells of the respective cell lines were incubated for 30 min on ice with 50 µl of purified antibody at a concentration of 5 µg/ml. The cells were washed twice in PBS/2% FCS and binding of the constructs was detected with a murine PentaHis antibody (Qiagen; diluted 1:20 in 50 µl PBS/2% FCS). After washing, bound PentaHis antibodies were detected with an Fc gamma-specific antibody (Dianova) conjugated to phycoerythrin, diluted 1:100 in PBS/2% FCS. Samples were measured by flow cytometry on a FACSCanto II instrument and analyzed by FACSDiva software (both from Becton Dickinson).

The obtained data were compared with a control assay using PBS instead of human plasma. Relative binding was calculated as follows:
(signal PBS sample / signal w/o detection agent) / (signal plasma sample / signal w/o detection agent).

In this experiment it became obvious that there was no significant reduction of target binding of the respective BCMA/CD3 bispecific antibodies of the epitope cluster E3/E4±E7 mediated by plasma proteins. The relative plasma interference value was between 1.28 ± 0.38 and 1.29 ± 0.31 (with a value of "2" being considered as lower threshold for interference signals).

Example A19

Therapeutic efficacy of BCMA/CD3 bispecific antibodies in human tumor xenograft models

On day 1 of the study, $5x10^6$ cells of the human cancer cell line NCI-H929 were subcutaneously injected in the right dorsal flank of female NOD/SCID mice.

On day 9, when the mean tumor volume had reached about 100 mm^3, *in vitro* expanded human $CD3^+$ T cells were transplanted into the mice by injection of about $2x10^7$ cells into the peritoneal cavity of the animals. Mice of vehicle control group 1 (n=5) did not receive effector cells and were used as an untransplanted control for comparison with vehicle control group 2 (n=10, receiving effector cells) to monitor the impact of T cells alone on tumor growth.

The antibody treatment started on day 13, when the mean tumor volume had reached about 200 mm^3. The mean tumor size of each treatment group on the day of treatment start was not statistically different from any other group (analysis of variance). Mice were treated with 0.5 mg/kg/day of the BCMA/CD3 bispecific antibody BCMA-50 x CD3 (group 3, n=8) by intravenous bolus injection for 17 days.

Tumors were measured by caliper during the study and progress evaluated by intergroup comparison of tumor volumes (TV). The tumor growth inhibition T/C [%] was determined by calculating TV as T/C% = 100 x (median TV of analyzed group) / (median TV of control group 2). The results are shown in Table 12 and Figure 16.

Table 12: Median tumor volume (TV) and tumor growth inhibition (T/C) at days 13 to 30.

Dose group	Data	d13	d14	d15	d16	d18	d19	d21	d23	d26	d28	d30
1 Vehi. control w/o T cells	med.TV [mm^3]	238	288	395	425	543	632	863	1067	1116	1396	2023
	T/C [%]	120	123	127	118	104	114	122	113	87	85	110
2 Vehicle control	med.TV [mm^3]	198	235	310	361	525	553	706	942	1290	1636	1839
	T/C [%]	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
3 BCMA-	med.TV [mm^3]	215	260	306	309	192	131	64.1	0.0	0.0	0.0	0.0

50	**T/C [%]**	108	111	98.6	85.7	36.5	23.7	9.1	0.0	0.0	0.0	0.0

Example A20

Exclusion of lysis of target negative cells

An *in vitro* lysis assay was carried out using the BCMA-positive human multiple myeloma cell line NCI-H929 and purified T cells at an effector to target cell ratio of 5:1 and with an incubation time of 24 hours. The BCMA/CD3 bispecific antibody of epitope cluster E3/E4±E7 (BCMA-50) showed high potency and efficacy in the lysis of NCI-H929. However, no lysis was detected in the BCMA negative cell lines HL60 (AML / myeloblast morphology), MES-SA (uterus sarcoma, fibroblast morphology), and SNU-16 (stomach carcinoma, epithelial morphology) for up to 500 nM of the antibody.

Example A21

Induction of T cell activation of different PBMC subsets

A FACS-based cytotoxicity assay (48h; E:T = 10:1) was carried out using human multiple myeloma cell lines NCI-H929, L-363 and OPM-2 as target cells and different subsets of human PBMC ($CD4^+$ / $CD8^+$ / $CD25^+$ / $CD69^+$) as effector cells. The results (see Table 13) show that the degree of activation, as measured by the EC_{50} value, is essentially in the same range for the different analyzed PBMC subsets.

Table 13: EC50 values [ng/ml] of the BCMA/CD3 bispecific antibody BCMA-50 of epitope cluster E3/E4±E7 as measured in a 48-hour FACS-based cytotoxicity assay with different subsets of human PBMC as effector cells and different human multiple myeloma cell lines as target cells.

Cell line	PBMC	EC_{50} [ng/ml] BCMA-50 x CD3
NCI-H929	$CD4^+$ / $CD25^+$	0.88
	$CD8^+$ / $CD25^+$	0.38
	$CD4^+$ / $CD69^+$	0.41
	$CD8^+$ / $CD69^+$	0.15
OPM-2	$CD4^+$ / $CD25^+$	5.06
	$CD8^+$ / $CD25^+$	1.51
	$CD4^+$ / $CD69^+$	3.52
	$CD8^+$ / $CD69^+$	0.68
L-363	$CD4^+$ / $CD25^+$	0.72
	$CD8^+$ / $CD25^+$	0.38
	$CD4^+$ / $CD69^+$	0.53
	$CD8^+$ / $CD69^+$	0.12

Example A22

Induction of cytokine release

A FACS-based cytotoxicity assay (48h; E:T = 10:1) was carried out using human multiple myeloma cell lines NCI-H929, L-363 and OPM-2 as target cells and human PBMC as effector cells. The levels of cytokine release [pg/ml] were determined at increasing concentrations of a BCMA/CD3 bispecific antibody of epitope cluster E3/E4±E7. The following cytokines were analyzed: Il-2, IL-6, IL-10, TNF and IFN-gamma. The results are shown in Table 14 and Figure 17.

Table 14: Release of IL-2, IL-6, IL-10, TNF and IFN-gamma [pg/ml] induced by 2.5 µg/ml of a BCMA/CD3 bispecific antibody of epitope cluster E3/E4±E7 (BCMA-50) in a 48-hour FACS-based cytotoxicity assay with human PBMC as effector cells and different human multiple myeloma cell lines as target cells (E:T = 10:1).

Cell line	Cytokine levels [pg/ml]				
	IL-2	IL-6	IL-10	TNF	IFN-gamma
NCI-H929	1865	664	3439	9878	79372
OPM-2	23	99	942	6276	23568
L-363	336	406	3328	4867	69687

Examples B

Example B1

Generation of CHO cells expressing chimeric BCMA

For the construction of the chimeric epitope mapping molecules, the amino acid sequence of the respective epitope domains or the single amino acid residue of human BCMA was changed to the murine sequence. The following molecules were constructed:

- Human BCMA ECD / E1 murine (SEQ ID NO: 1009)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein epitope cluster 1 (amino acid residues 1-7 of SEQ ID NO: 1002 or 1007) is replaced by the respective murine cluster (amino acid residues 1-4 of SEQ ID NO: 1004 or 1008)
→ deletion of amino acid residues 1-3 and G6Q mutation in SEQ ID NO: 1002 or 1007

- Human BCMA ECD / E2 murine (SEQ ID NO: 1010)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein epitope cluster 2 (amino acid residues 8-21 of SEQ ID NO: 1002 or 1007) is replaced by the respective murine cluster (amino acid residues 5-18 of SEQ ID NO: 1004 or 1008)
→ S9F, Q10H, and N11S mutations in SEQ ID NO: 1002 or 1007

- Human BCMA ECD / E3 murine (SEQ ID NO: 1011)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein epitope cluster 3 (amino acid residues 24-41 of SEQ ID NO: 1002 or 1007) is replaced by the respective murine cluster (amino acid residues 21-36 of SEQ ID NO: 1004 or 1008)
→ deletion of amino acid residues 31 and 32 and Q25H, S30N, L35A, and R39P mutation in SEQ ID NO: 1002 or 1007

- Human BCMA ECD / E4 murine (SEQ ID NO: 1012)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein epitope cluster 4 (amino acid residues 42-54 of SEQ ID NO: 1002 or 1007) is replaced by the respective murine cluster (amino acid residues 37-49 of SEQ ID NO: 1004 or 1008)
→ N42D, A43P, N47S, N53Y and A54T mutations in SEQ ID NO: 1002 or 1007

- Human BCMA ECD / E5 murine (SEQ ID NO: 1013)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein the amino acid residue at position 22 of SEQ ID NO: 1002 or 1007 (isoleucine) is replaced by its respective murine amino acid residue of SEQ ID NO: 1004 or 1008 (lysine, position 19)
→ I22K mutation in SEQ ID NO: 1002 or 1007

- Human BCMA ECD / E6 murine (SEQ ID NO: 1014)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein the amino acid residue at position 25 of SEQ ID NO: 1002 or 1007 (glutamine) is replaced by its respective murine amino acid residue of SEQ ID NO: 1004 or 1008 (histidine, position 22)
→ Q25H mutation in SEQ ID NO: 1002 or 1007

- Human BCMA ECD / E7 murine (SEQ ID NO: 1015)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein the amino acid residue at position 39 of SEQ ID NO: 1002 or 1007 (arginine) is replaced by its respective murine amino acid residue of SEQ ID NO: 1004 or 1008 (proline, position 34)
→ R39P mutation in SEQ ID NO: 1002 or 1007

The cDNA constructs were cloned into the mammalian expression vector pEF-DHFR and stably transfected into CHO cells. The expression of human BCMA on CHO cells was verified in a FACS assay using a monoclonal anti-human BCMA antibody. Murine BCMA expression was demonstrated with a monoclonal anti-mouse BCMA-antibody. The used concentration of the BCMA antibodies was 10 µg/ml inPBS/2%FCS. Bound monoclonal antibodies were detected with an anti-rat-IgG-Fcy-PE (1:100 in PBS/2%FCS; Jackson-Immuno-Research #112-116-071). As negative control, cells were incubated with PBS/2% FCS instead of the first antibody. The samples were measured by flow cytometry on a FACSCanto II instrument (Becton Dickinson) and analyzed by FlowJo software (Version 7.6). The surface expression of human-murine BCMA chimeras, transfected CHO cells were analyzed and confirmed in a flow cytometry assay with different anti-BCMA antibodies (Figure 2).

Example B2

2.1 Transient expression in HEK 293 cells

Clones of the expression plasmids with sequence-verified nucleotide sequences were used for transfection and protein expression in the FreeStyle 293 Expression System (Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Germany) according to the manufacturer's protocol. Supernatants containing the expressed proteins were obtained, cells were removed by centrifugation and the supernatants were stored at -20 C.

2.2 Stable expression in CHO cells

Clones of the expression plasmids with sequence-verified nucleotide sequences were transfected into DHFR deficient CHO cells for eukaryotic expression of the constructs. Eukaryotic protein expression in DHFR deficient CHO cells was performed as described by Kaufman R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Gene amplification of the constructs was induced by increasing concentrations of methotrexate (MTX) to a final concentration of 20 nM MTX. After two passages of stationary culture the cells were grown in roller bottles with nucleoside-free HyQ PF CHO liquid soy medium (with 4.0 mM L-Glutamine with 0.1 % Pluronic F – 68; HyClone) for 7 days before harvest. The cells were removed by centrifugation and the supernatant containing the expressed protein was stored at -20 C.

Example B3

Epitope clustering of murine scFv-fragments

Cells transfected with human or murine BCMA, or with chimeric BCMA molecules were stained with crude, undiluted periplasmic extract containing scFv binding to human/macaque BCMA. Bound scFv were detected with 1 µg/ml of an anti-FLAG antibody (Sigma F1804) and a R-PE-labeled anti-mouse Fc gamma-specific antibody (1:100; Dianova #115-116-071). All antibodies were diluted in PBS with 2% FCS. As negative control, cells were incubated with PBS/2% FCS instead of the periplasmic extract. The samples were measured by flow cytometry on a FACSCanto II instrument (Becton Dickinson) and analyzed by FlowJo software (Version 7.6).

Example B4

Procurement of different recombinant forms of soluble human and macaque BCMA

The coding sequences of human and rhesus BCMA (as published in GenBank, accession numbers NM_001192 [human], XM_001106892 [rhesus]) coding sequences of human albumin, human Fcγ1 and murine albumin were used for the construction of artificial cDNA sequences encoding soluble fusion proteins of human and macaque BCMA respectively and human albumin, human IgG1 Fc and murine albumin respectively as well as soluble proteins

comprising only the extracellular domains of BCMA. To generate the constructs for expression of the soluble human and macaque BCMA proteins, cDNA fragments were obtained by PCR mutagenesis of the full-length BCMA cDNAs described above and molecular cloning according to standard protocols.

For the fusions with human albumin, the modified cDNA fragments were designed as to contain first a Kozak site for eukaryotic expression of the constructs followed by the coding sequence of the human and rhesus BCMA proteins respectively, comprising amino acids 1 to 54 and 1 to 53 corresponding to the extracellular domain of human and rhesus BCMA, respectively, followed in frame by the coding sequence of an artificial Ser1-Gly4-Ser1-linker, followed in frame by the coding sequence of human serum albumin, followed in frame by the coding sequence of a Flag tag, followed in frame by the coding sequence of a modified histidine tag (SGHHGGHHGGHH) and a stop codon.

For the fusions with murine IgG1, the modified cDNA fragments were designed as to contain first a Kozak site for eukaryotic expression of the constructs followed by the coding sequence of the human and macaque BCMA proteins respectively, comprising amino acids 1 to 54 and 1 to 53 corresponding to the extracellular domain of human and rhesus BCMA, respectively, followed in frame by the coding sequence of an artificial Ser1-Gly4-Ser1-linker, followed in frame by the coding sequence of the hinge and Fc gamma portion of human IgG1, followed in frame by the coding sequence of a hexahistidine tag and a stop codon.

For the fusions with murine albumin, the modified cDNA fragments were designed as to contain first a Kozak site for eukaryotic expression of the constructs followed by the coding sequence of the human and macaque BCMA proteins respectively, comprising amino acids 1 to 54 and 1 to 53 corresponding to the extracellular domain of human and rhesus BCMA, respectively, followed in frame by the coding sequence of an artificial Ser1-Gly4-Ser1-linker, followed in frame by the coding sequence of murine serum albumin, followed in frame by the coding sequence of a Flag tag, followed in frame by the coding sequence of a modified histidine tag (SGHHGGHHGGHH) and a stop codon.

For the soluble extracellular domain constructs, the modified cDNA fragments were designed as to contain first a Kozak site for eukaryotic expression of the constructs followed by the coding sequence of the human and macaque BCMA proteins respectively, comprising amino acids 1 to 54 and 1 to 53 corresponding to the extracellular domain of human and rhesus BCMA, respectively, followed in frame by the coding sequence of an artificial Ser1-Gly1-linker, followed in frame by the coding sequence of a Flag tag, followed in frame by the coding sequence of a modified histidine tag (SGHHGGHHGGHH) and a stop codon.

The cDNA fragments were also designed to introduce restriction sites at the beginning and at the end of the fragments. The introduced restriction sites, EcoRI at the 5' end and SalI at the 3' end, were utilized in the following cloning procedures. The cDNA fragments were cloned via EcoRI and SalI into a plasmid designated pEF-DHFR (pEF-DHFR is described in Raum et al. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). The aforementioned procedures were all carried out according to standard protocols (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3rd edition, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, New York (2001)).

Example B5

Biacore-based determination of bispecific antibody affinity to human and macaque BCMA and CD3

Biacore analysis experiments were performed using recombinant BCMA fusion proteins with human serum albumin (ALB) to determine BCMA target binding. For CD3 affinity measurements, recombinant fusion proteins having the N-terminal 27 amino acids of the CD3 epsilon (CD3e) fused to human antibody Fc portion were used. This recombinant protein exists in a human CD3e1-27 version and in a cynomolgous CD3e version, both bearing the epitope of the CD3 binder in the bispecific antibodies.

In detail, CM5 Sensor Chips (GE Healthcare) were immobilized with approximately 100 to 150 RU of the respective recombinant antigen using acetate buffer pH4.5 according to the manufacturer's manual. The bispecific antibody samples were loaded in five concentrations: 50 nM, 25 nM, 12.5 nM, 6.25 nM and 3.13 nM diluted in HBS-EP running buffer (GE Healthcare). Flow rate was 30 to 35 µl/min for 3 min, then HBS-EP running buffer was applied for 8 min again at a flow rate of 30 to 35 µl/ml. Regeneration of the chip was performed using 10 mM glycine 0.5 M NaCl pH 2.45. Data sets were analyzed using BiaEval Software. In general two independent experiments were performed.

Example B6

Flow Cytometry Analysis

Functionality and binding strength of affinity matured scFv molecules were analyzed in FACS using human and macaque BCMA transfected CHO cells. In brief, approximately 10^5 cells were incubated with 50 µl of serial 1:3 dilutions of periplasmatic E. coli cell extracts for 50 min on ice. After washing with PBS/10%FCS/0.05% sodium azide, the cells were incubated with 30 µl of Flag-M2 IgG (Sigma, 1:900 in PBS/10%FCS/0.05% sodium azide) for 40 min on ice. After a second wash, the cells were incubated with 30 µl of a R-Phycoerythrin (PE)-labeled goat anti-

mouse IgG (Jackson ImmunoResearch, 1:100 in PBS/10%FCS/0.05% sodium azide) for 40 min on ice. The cells were then washed again and resuspended in 200 µl PBS/10%FCS/0.05% sodium azide. The relative fluorescence of stained cells was measured using a FACSCanto™ flow cytometer (BD). The results are depicted as FACS histograms, plotting the log of fluorescence intensity versus relative cell number (see Figure B4).

Example B7

Bispecific binding and interspecies cross-reactivity

For flow cytometry, 200,000 cells of the respective cell lines were incubated for 30 min on ice with 50 µl of purified bispecific molecules at a concentration of 5 µg/ml. The cells were washed twice in PBS with 2% FCS and binding of the constructs was detected with a murine PentaHis antibody (Qiagen; diluted 1:20 in 50 µl PBS with 2% FCS). After washing, bound PentaHis antibodies were detected with an Fc gamma-specific antibody (Dianova) conjugated to phycoerythrin, diluted 1:100 in PBS with 2% FCS.

Example B8

Scatchard-based determination of bispecific-antibody affinity to human and macaque BCMA

For Scatchard analysis, saturation binding experiments are performed using a monovalent detection system developed at Micromet (anti-His Fab/Alexa 488) to precisely determine monovalent binding of the bispecific antibodies to the respective cell line.

2×10^4 cells of the respective cell line (recombinantly human BCMA-expressing CHO cell line, recombinantly macaque BCMA-expressing CHO cell line) are incubated with each 50 µl of a triplet dilution series (eight dilutions at 1:2) of the respective BCMA bispecific antibody starting at 100 nM followed by 16 h incubation at 4°C under agitation and one residual washing step. Then, the cells are incubated for further 30 min with 30 µl of an anti-His Fab/Alexa488 solution (Micromet; 30 µg/ml). After one washing step, the cells are resuspended in 150 µl FACS buffer containing 3.5 % formaldehyde, incubated for further 15 min, centrifuged, resuspended in FACS buffer and analyzed using a FACS CantoII machine and FACS Diva software. Data are generated from two independant sets of experiments. Values are plotted as hyperbole binding curves. Respective Scatchard analysis is calculated to extrapolate maximal binding (Bmax). The concentrations of bispecific antibodies at half-maximal binding are determined reflecting the respective KDs. Values of triplicate measurements are plotted as hyperbolic curves. Maximal binding is determined using Scatchard evaluation and the respective KDs are calculated.

Example B9

Cytotoxic activity

9.1 Chromium release assay with stimulated human T cells

Stimulated T cells enriched for $CD8^+$ T cells were obtained as described below.

A petri dish (145 mm diameter, Greiner bio-one GmbH, Kremsmünster) was coated with a commercially available anti-CD3 specific antibody (OKT3, Orthoclone) in a final concentration of 1 µg/ml for 1 hour at 37°C. Unbound protein was removed by one washing step with PBS. 3 – 5 x 10^7 human PBMC were added to the precoated petri dish in 120 ml of RPMI 1640 with stabilized glutamine / 10% FCS / IL-2 20 U/ml (Proleukin®, Chiron) and stimulated for 2 days. On the third day, the cells were collected and washed once with RPMI 1640. IL-2 was added to a final concentration of 20 U/ml and the cells were cultured again for one day in the same cell culture medium as above.

$CD8^+$ cytotoxic T lymphocytes (CTLs) were enriched by depletion of $CD4^+$ T cells and $CD56^+$ NK cells using Dynal-Beads according to the manufacturer`s protocol.

Macaque or human BCMA-transfected CHO target cells were washed twice with PBS and labeled with 11.1 MBq ^{51}Cr in a final volume of 100 µl RPMI with 50% FCS for 60 minutes at 37°C. Subsequently, the labeled target cells were washed 3 times with 5 ml RPMI and then used in the cytotoxicity assay. The assay was performed in a 96-well plate in a total volume of 200 µl supplemented RPMI with an E:T ratio of 10:1. A starting concentration of 0.01 – 1 µg/ml of purified bispecific antibody and threefold dilutions thereof were used. Incubation time for the assay was 18 hours. Cytotoxicity was determined as relative values of released chromium in the supernatant relative to the difference of maximum lysis (addition of Triton-X) and spontaneous lysis (without effector cells). All measurements were carried out in quadruplicates. Measurement of chromium activity in the supernatants was performed in a Wizard 3" gamma counter (Perkin Elmer Life Sciences GmbH, Köln, Germany). Analysis of the results was carried out with Prism 5 for Windows (version 5.0, GraphPad Software Inc., San Diego, California, USA). EC50 values calculated by the analysis program from the sigmoidal dose response curves were used for comparison of cytotoxic activity.

9.2 FACS-based cytotoxicity assay with unstimulated human PBMC

Isolation of effector cells

Human peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were prepared by Ficoll density gradient centrifugation from enriched lymphocyte preparations (buffy coats), a side product of blood banks collecting blood for transfusions. Buffy coats were supplied by a local blood bank and PBMC were prepared on the same day of blood collection. After Ficoll density centrifugation

and extensive washes with Dulbecco's PBS (Gibco), remaining erythrocytes were removed from PBMC via incubation with erythrocyte lysis buffer (155 mM NH_4Cl, 10 mM $KHCO_3$, 100 µM EDTA). Platelets were removed via the supernatant upon centrifugation of PBMC at 100 x g. Remaining lymphocytes mainly encompass B and T lymphocytes, NK cells and monocytes. PBMC were kept in culture at 37°C/5% CO_2 in RPMI medium (Gibco) with 10% FCS (Gibco).

Depletion of $CD14^+$ and $CD56^+$ cells

For depletion of $CD14^+$ cells, human CD14 MicroBeads (Milteny Biotec, MACS, #130-050-201) were used, for depletion of NK cells human CD56 MicroBeads (MACS, #130-050-401). PBMC were counted and centrifuged for 10 min at room temperature with 300 x g. The supernatant was discarded and the cell pellet resuspended in MACS isolation buffer [80 µL/ 10^7 cells; PBS (Invitrogen, #20012-043), 0.5% (v/v) FBS (Gibco, #10270-106), 2 mM EDTA (Sigma-Aldrich, #E-6511)]. CD14 MicroBeads and CD56 MicroBeads (20 µL/10^7 cells) were added and incubated for 15 min at 4 - 8°C. The cells were washed with MACS isolation buffer (1 - 2 mL/10^7 cells). After centrifugation (see above), supernatant was discarded and cells resuspended in MACS isolation buffer (500 µL/10^8 cells). CD14/CD56 negative cells were then isolated using LS Columns (Miltenyi Biotec, #130-042-401). PBMC w/o CD14+/CD56+ cells were cultured in RPMI complete medium i.e. RPMI1640 (Biochrom AG, #FG1215) supplemented with 10% FBS (Biochrom AG, #S0115), 1x non-essential amino acids (Biochrom AG, #K0293), 10 mM Hepes buffer (Biochrom AG, #L1613), 1 mM sodium pyruvate (Biochrom AG, #L0473) and 100 U/mL penicillin/streptomycin (Biochrom AG, #A2213) at 37°C in an incubator until needed.

Target cell labeling

For the analysis of cell lysis in flow cytometry assays, the fluorescent membrane dye $DiOC_{18}$ (DiO) (Molecular Probes, #V22886) was used to label human BCMA- or macaque BCMA-transfected CHO cells as target cells and distinguish them from effector cells. Briefly, cells were harvested, washed once with PBS and adjusted to 10^6 cell/mL in PBS containing 2 % (v/v) FBS and the membrane dye DiO (5 µL/10^6 cells). After incubation for 3 min at 37°C, cells were washed twice in complete RPMI medium and the cell number adjusted to 1.25 x 10^5 cells/mL. The vitality of cells was determined using 0.5 % (v/v) isotonic EosinG solution (Roth, #45380).

Flow cytometry based analysis

This assay was designed to quantify the lysis of macaque or human BCMA-transfected CHO cells in the presence of serial dilutions of BCMA bispecific antibodies.

Equal volumes of DiO-labeled target cells and effector cells (i.e., PBMC w/o $CD14^+$ cells) were mixed, resulting in an E:T cell ratio of 10:1. 160 µL of this suspension were transferred to each well of a 96-well plate. 40 µL of serial dilutions of the BCMA bispecific antibodies and a negative control bispecific (an CD3-based bispecific antibody recognizing an irrelevant target antigen) or

RPMI complete medium as an additional negative control were added. The bispecific antibody-mediated cytotoxic reaction proceeded for 48 hours in a 7% CO_2 humidified incubator. Then cells were transferred to a new 96-well plate and loss of target cell membrane integrity was monitored by adding propidium iodide (PI) at a final concentration of 1 µg/mL. PI is a membrane impermeable dye that normally is excluded from viable cells, whereas dead cells take it up and become identifiable by fluorescent emission.

Samples were measured by flow cytometry on a FACSCanto II instrument and analyzed by FACSDiva software (both from Becton Dickinson).

Target cells were identified as DiO-positive cells. PI-negative target cells were classified as living target cells. Percentage of cytotoxicity was calculated according to the following formula:

$$\text{Cytotoxicity}\,[\%] = \frac{n_{\text{dead target cells}}}{n_{\text{target cells}}} \times 100$$

n = number of events

Using GraphPad Prism 5 software (Graph Pad Software, San Diego), the percentage of cytotoxicity was plotted against the corresponding bispecific antibody concentrations. Dose response curves were analyzed with the four parametric logistic regression models for evaluation of sigmoid dose response curves with fixed hill slope and EC50 values were calculated.

Example B10

Exclusion of cross-reactivity with BAFF-receptor

For flow cytometry, 200,000 cells of the respective cell lines were incubated for 30 min on ice with 50 µl of purified bispecific molecules at a concentration of 5 µg/ml. The cells were washed twice in PBS with 2% FCS and binding of the constructs was detected with a murine PentaHis antibody (Qiagen; diluted 1:20 in 50 µl PBS with 2% FCS). After washing, bound PentaHis antibodies were detected with an Fc gamma-specific antibody (Dianova) conjugated to phycoerythrin, diluted 1:100 in PBS with 2% FCS. Samples were measured by flow cytometry on a FACSCanto II instrument and analyzed by FACSDiva software (both from Becton Dickinson). The bispecific binders were shown to not be cross-reactive with BAFF receptor.

Example B11

Cytotoxic activity

The potency of human-like BCMA bispecific antibodies in redirecting effector T cells against BCMA-expressing target cells is analyzed in five additional in vitro cytotoxicity assays:

1. The potency of BCMA bispecific antibodies in redirecting stimulated human effector T cells against a BCMA-positive (human) tumor cell line is measured in a 51-chromium release assay.

2. The potency of BCMA bispecific antibodies in redirecting the T cells in unstimulated human PBMC against human BCMA-transfected CHO cells is measured in a FACS-based cytotoxicity assay.

3. The potency of BCMA bispecific antibodies in redirecting the T cells in unstimulated human PBMC against a BCMA-positive (human) tumor cell line is measured in a FACS-based cytotoxicity assay.

4. For confirmation that the cross-reactive BCMA bispecific antibodies are capable of redirecting macaque T cells against macaque BCMA-transfected CHO cells, a FACS-based cytotoxicity assay is performed with a macaque T cell line as effector T cells.

5. The potency gap between monomeric and dimeric forms of BCMA bispecific antibodies is determined in a 51-chromium release assay using human BCMA-transfected CHO cells as target cells and stimulated human T cells as effector cells.

Examples C

Example C1

Generation of CHO cells expressing chimeric BCMA

For the construction of the chimeric epitope mapping molecules, the amino acid sequence of the respective epitope domains or the single amino acid residue of human BCMA was changed to the murine sequence. The following molecules were constructed:

- Human BCMA ECD / E1 murine (SEQ ID NO: 1009)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein epitope cluster 1 (amino acid residues 1-7 of SEQ ID NO: 1002 or 1007) is replaced by the respective murine cluster (amino acid residues 1-4 of SEQ ID NO: 1004 or 1008)

→ deletion of amino acid residues 1-3 and G6Q mutation in SEQ ID NO: 1002 or 1007

- Human BCMA ECD / E2 murine (SEQ ID NO: 1010)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein epitope cluster 2 (amino acid residues 8-21 of SEQ ID NO: 1002 or 1007) is replaced by the respective murine cluster (amino acid residues 5-18 of SEQ ID NO: 1004 or 1008)

→ S9F, Q10H, and N11S mutations in SEQ ID NO: 1002 or 1007

- Human BCMA ECD / E3 murine (SEQ ID NO: 1011)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein epitope cluster 3 (amino acid residues 24-41 of SEQ ID NO: 1002 or 1007) is replaced by the respective murine cluster (amino acid residues 21-36 of SEQ ID NO: 1004 or 1008)

→ deletion of amino acid residues 31 and 32 and Q25H, S30N, L35A, and R39P mutation in SEQ ID NO: 1002 or 1007

- Human BCMA ECD / E4 murine (SEQ ID NO: 1012)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein epitope cluster 4 (amino acid residues 42-54 of SEQ ID NO: 1002 or 1007) is replaced by the respective murine cluster (amino acid residues 37-49 of SEQ ID NO: 1004 or 1008)

→ N42D, A43P, N47S, N53Y and A54T mutations in SEQ ID NO: 1002 or 1007

- Human BCMA ECD / E5 murine (SEQ ID NO: 1013)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein the amino acid residue at position 22 of SEQ ID NO: 1002 or 1007 (isoleucine) is replaced by its respective murine amino acid residue of SEQ ID NO: 1004 or 1008 (lysine, position 19)

→ I22K mutation in SEQ ID NO: 1002 or 1007

- Human BCMA ECD / E6 murine (SEQ ID NO: 1014)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein the amino acid residue at position 25 of SEQ ID NO: 1002 or 1007 (glutamine) is replaced by its respective murine amino acid residue of SEQ ID NO: 1004 or 1008 (histidine, position 22)

→ Q25H mutation in SEQ ID NO: 1002 or 1007

- Human BCMA ECD / E7 murine (SEQ ID NO: 1015)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein the amino acid residue at position 39 of SEQ ID NO: 1002 or 1007 (arginine) is replaced by its respective murine amino acid residue of SEQ ID NO: 1004 or 1008 (proline, position 34)

→ R39P mutation in SEQ ID NO: 1002 or 1007

The cDNA constructs were cloned into the mammalian expression vector pEF-DHFR and stably transfected into CHO cells. The expression of human BCMA on CHO cells was verified in a FACS assay using a monoclonal anti-human BCMA antibody. Murine BCMA expression was demonstrated with a monoclonal anti-mouse BCMA-antibody. The used concentration of the BCMA antibodies was 10 µg/ml inPBS/2%FCS. Bound monoclonal antibodies were detected

with an anti-rat-IgG-Fcy-PE (1:100 in PBS/2%FCS; Jackson-Immuno-Research #112-116-071). As negative control, cells were incubated with PBS/2% FCS instead of the first antibody. The samples were measured by flow cytometry on a FACSCanto II instrument (Becton Dickinson) and analyzed by FlowJo software (Version 7.6). The surface expression of human-murine BCMA chimeras, transfected CHO cells were analyzed and confirmed in a flow cytometry assay with different anti-BCMA antibodies (Figure 2).

Example C2

2.1 Transient expression in HEK 293 cells

Clones of the expression plasmids with sequence-verified nucleotide sequences were used for transfection and protein expression in the FreeStyle 293 Expression System (Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Germany) according to the manufacturer's protocol. Supernatants containing the expressed proteins were obtained, cells were removed by centrifugation and the supernatants were stored at -20 C.

2.2 Stable expression in CHO cells

Clones of the expression plasmids with sequence-verified nucleotide sequences were transfected into DHFR deficient CHO cells for eukaryotic expression of the constructs. Eukaryotic protein expression in DHFR deficient CHO cells was performed as described by Kaufman R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Gene amplification of the constructs was induced by increasing concentrations of methotrexate (MTX) to a final concentration of 20 nM MTX. After two passages of stationary culture the cells were grown in roller bottles with nucleoside-free HyQ PF CHO liquid soy medium (with 4.0 mM L-Glutamine with 0.1 % Pluronic F – 68; HyClone) for 7 days before harvest. The cells were removed by centrifugation and the supernatant containing the expressed protein was stored at -20 C.

Example C3

Epitope clustering of murine scFv-fragments

Cells transfected with human or murine BCMA, or with chimeric BCMA molecules were stained with crude, undiluted periplasmic extract containing scFv binding to human/macaque BCMA. Bound scFv were detected with 1 µg/ml of an anti-FLAG antibody (Sigma F1804) and a R-PE-labeled anti-mouse Fc gamma-specific antibody (1:100; Dianova #115-116-071). All antibodies were diluted in PBS with 2% FCS. As negative control, cells were incubated with PBS/2% FCS instead of the periplasmic extract. The samples were measured by flow cytometry on a FACSCanto II instrument (Becton Dickinson) and analyzed by FlowJo software (Version 7.6).

Example C4

Procurement of different recombinant forms of soluble human and macaque BCMA

The coding sequences of human and rhesus BCMA (as published in GenBank, accession numbers NM_001192 [human], XM_001106892 [rhesus]) coding sequences of human albumin, human Fcγ1 and murine albumin were used for the construction of artificial cDNA sequences encoding soluble fusion proteins of human and macaque BCMA respectively and human albumin, human IgG1 Fc and murine albumin respectively as well as soluble proteins comprising only the extracellular domains of BCMA. To generate the constructs for expression of the soluble human and macaque BCMA proteins, cDNA fragments were obtained by PCR mutagenesis of the full-length BCMA cDNAs described above and molecular cloning according to standard protocols.

For the fusions with human albumin, the modified cDNA fragments were designed as to contain first a Kozak site for eukaryotic expression of the constructs followed by the coding sequence of the human and rhesus BCMA proteins respectively, comprising amino acids 1 to 54 and 1 to 53 corresponding to the extracellular domain of human and rhesus BCMA, respectively, followed in frame by the coding sequence of an artificial Ser1-Gly4-Ser1-linker, followed in frame by the coding sequence of human serum albumin, followed in frame by the coding sequence of a Flag tag, followed in frame by the coding sequence of a modified histidine tag (SGHHGGHHGGHH) and a stop codon.

For the fusions with murine IgG1, the modified cDNA fragments were designed as to contain first a Kozak site for eukaryotic expression of the constructs followed by the coding sequence of the human and macaque BCMA proteins respectively, comprising amino acids 1 to 54 and 1 to 53 corresponding to the extracellular domain of human and rhesus BCMA, respectively, followed in frame by the coding sequence of an artificial Ser1-Gly4-Ser1-linker, followed in frame by the coding sequence of the hinge and Fc gamma portion of human IgG1, followed in frame by the coding sequence of a hexahistidine tag and a stop codon.

For the fusions with murine albumin, the modified cDNA fragments were designed as to contain first a Kozak site for eukaryotic expression of the constructs followed by the coding sequence of the human and macaque BCMA proteins respectively, comprising amino acids 1 to 54 and 1 to 53 corresponding to the extracellular domain of human and rhesus BCMA, respectively, followed in frame by the coding sequence of an artificial Ser1-Gly4-Ser1-linker, followed in frame by the coding sequence of murine serum albumin, followed in frame by the coding sequence of a Flag tag, followed in frame by the coding sequence of a modified histidine tag (SGHHGGHHGGHH) and a stop codon.

For the soluble extracellular domain constructs, the modified cDNA fragments were designed as to contain first a Kozak site for eukaryotic expression of the constructs followed by the coding sequence of the human and macaque BCMA proteins respectively, comprising amino acids 1 to 54 and 1 to 53 corresponding to the extracellular domain of human and rhesus BCMA, respectively, followed in frame by the coding sequence of an artificial Ser1-Gly1-linker, followed in frame by the coding sequence of a Flag tag, followed in frame by the coding sequence of a modified histidine tag (SGHHGGHHGGHH) and a stop codon.

The cDNA fragments were also designed to introduce restriction sites at the beginning and at the end of the fragments. The introduced restriction sites, EcoRI at the 5' end and SalI at the 3' end, were utilized in the following cloning procedures. The cDNA fragments were cloned via EcoRI and SalI into a plasmid designated pEF-DHFR (pEF-DHFR is described in Raum et al. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). The aforementioned procedures were all carried out according to standard protocols (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3rd edition, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, New York (2001)).

Example C5

Biacore-based determination of bispecific antibody affinity to human and macaque BCMA and CD3

Biacore analysis experiments are performed using recombinant BCMA fusion proteins with human serum albumin (ALB) to determine BCMA target binding. For CD3 affinity measurements, recombinant fusion proteins having the N-terminal 27 amino acids of the CD3 epsilon (CD3e) fused to human antibody Fc portion are used. This recombinant protein exists in a human CD3e1-27 version and in a cynomolgous CD3e version, both bearing the epitope of the CD3 binder in the bispecific antibodies.

In detail, CM5 Sensor Chips (GE Healthcare) are immobilized with approximately 100 to 150 RU of the respective recombinant antigen using acetate buffer pH4.5 according to the manufacturer's manual. The bispecific antibody samples are loaded in five concentrations: 50 nM, 25 nM, 12.5 nM, 6.25 nM and 3.13 nM diluted in HBS-EP running buffer (GE Healthcare). Flow rate is 30 to 35 µl/min for 3 min, then HBS-EP running buffer is applied for 8 min again at a flow rate of 30 to 35 µl/ml. Regeneration of the chip is performed using 10 mM glycine 0.5 M NaCl pH 2.45. Data sets are analyzed using BiaEval Software. In general two independent experiments were performed.

Example C6

Flow Cytometry Analysis

Functionality and binding strength of affinity matured scFv molecules were analyzed in FACS using human and macaque BCMA transfected CHO cells. In brief, approximately 10^5 cells were incubated with 50 µl of serial 1:3 dilutions of periplasmatic E. coli cell extracts for 50 min on ice. After washing with PBS/10%FCS/0.05% sodium azide, the cells were incubated with 30 µl of Flag-M2 IgG (Sigma, 1:900 in PBS/10%FCS/0.05% sodium azide) for 40 min on ice. After a second wash, the cells were incubated with 30 µl of a R-Phycoerythrin (PE)-labeled goat anti-mouse IgG (Jackson ImmunoResearch, 1:100 in PBS/10%FCS/0.05% sodium azide) for 40 min on ice. The cells were then washed again and resuspended in 200 µl PBS/10%FCS/0.05% sodium azide. The relative fluorescence of stained cells was measured using a FACSCanto™ flow cytometer (BD). The results are depicted as FACS histograms, plotting the log of fluorescence intensity versus relative cell number (see Figure C4).

Example C7

Bispecific binding and interspecies cross-reactivity

For flow cytometry, 200,000 cells of the respective cell lines were incubated for 30 min on ice with 50 µl of purified bispecific molecules at a concentration of 5 µg/ml. The cells were washed twice in PBS with 2% FCS and binding of the constructs was detected with a murine PentaHis antibody (Qiagen; diluted 1:20 in 50 µl PBS with 2% FCS). After washing, bound PentaHis antibodies were detected with an Fc gamma-specific antibody (Dianova) conjugated to phycoerythrin, diluted 1:100 in PBS with 2% FCS.

Example C8

Scatchard-based determination of bispecific-antibody affinity to human and macaque BCMA

For Scatchard analysis, saturation binding experiments are performed using a monovalent detection system developed at Micromet (anti-His Fab/Alexa 488) to precisely determine monovalent binding of the bispecific antibodies to the respective cell line.

2×10^4 cells of the respective cell line (recombinantly human BCMA-expressing CHO cell line, recombinantly macaque BCMA-expressing CHO cell line) are incubated with each 50 µl of a triplet dilution series (eight dilutions at 1:2) of the respective BCMA bispecific antibody starting at 100 nM followed by 16 h incubation at 4°C under agitation and one residual washing step. Then, the cells are incubated for further 30 min with 30 µl of an anti-His Fab/Alexa488 solution (Micromet; 30 µg/ml). After one washing step, the cells are resuspended in 150 µl FACS buffer containing 3.5 % formaldehyde, incubated for further 15 min, centrifuged, resuspended in FACS

buffer and analyzed using a FACS CantoII machine and FACS Diva software. Data are generated from two independant sets of experiments. Values are plotted as hyperbole binding curves. Respective Scatchard analysis is calculated to extrapolate maximal binding (Bmax). The concentrations of bispecific antibodies at half-maximal binding are determined reflecting the respective KDs. Values of triplicate measurements are plotted as hyperbolic curves. Maximal binding is determined using Scatchard evaluation and the respective KDs are calculated.

Example C9

Cytotoxic activity

9.1 Chromium release assay with stimulated human T cells

Stimulated T cells enriched for $CD8^+$ T cells were obtained as described below.

A petri dish (145 mm diameter, Greiner bio-one GmbH, Kremsmünster) was coated with a commercially available anti-CD3 specific antibody (OKT3, Orthoclone) in a final concentration of 1 µg/ml for 1 hour at 37°C. Unbound protein was removed by one washing step with PBS. 3 – 5 x 10^7 human PBMC were added to the precoated petri dish in 120 ml of RPMI 1640 with stabilized glutamine / 10% FCS / IL-2 20 U/ml (Proleukin®, Chiron) and stimulated for 2 days. On the third day, the cells were collected and washed once with RPMI 1640. IL-2 was added to a final concentration of 20 U/ml and the cells were cultured again for one day in the same cell culture medium as above.

$CD8^+$ cytotoxic T lymphocytes (CTLs) were enriched by depletion of $CD4^+$ T cells and $CD56^+$ NK cells using Dynal-Beads according to the manufacturer's protocol.

Macaque or human BCMA-transfected CHO target cells were washed twice with PBS and labeled with 11.1 MBq ^{51}Cr in a final volume of 100 µl RPMI with 50% FCS for 60 minutes at 37°C. Subsequently, the labeled target cells were washed 3 times with 5 ml RPMI and then used in the cytotoxicity assay. The assay was performed in a 96-well plate in a total volume of 200 µl supplemented RPMI with an E:T ratio of 10:1. A starting concentration of 0.01 – 1 µg/ml of purified bispecific antibody and threefold dilutions thereof were used. Incubation time for the assay was 18 hours. Cytotoxicity was determined as relative values of released chromium in the supernatant relative to the difference of maximum lysis (addition of Triton-X) and spontaneous lysis (without effector cells). All measurements were carried out in quadruplicates. Measurement of chromium activity in the supernatants was performed in a Wizard 3" gamma counter (Perkin Elmer Life Sciences GmbH, Köln, Germany). Analysis of the results was carried out with Prism 5 for Windows (version 5.0, GraphPad Software Inc., San Diego, California, USA). EC50 values calculated by the analysis program from the sigmoidal dose response curves were used for comparison of cytotoxic activity.

9.2 FACS-based cytotoxicity assay with unstimulated human PBMC

Isolation of effector cells

Human peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were prepared by Ficoll density gradient centrifugation from enriched lymphocyte preparations (buffy coats), a side product of blood banks collecting blood for transfusions. Buffy coats were supplied by a local blood bank and PBMC were prepared on the same day of blood collection. After Ficoll density centrifugation and extensive washes with Dulbecco's PBS (Gibco), remaining erythrocytes were removed from PBMC via incubation with erythrocyte lysis buffer (155 mM NH_4Cl, 10 mM $KHCO_3$, 100 µM EDTA). Platelets were removed via the supernatant upon centrifugation of PBMC at 100 x g. Remaining lymphocytes mainly encompass B and T lymphocytes, NK cells and monocytes. PBMC were kept in culture at 37°C/5% CO_2 in RPMI medium (Gibco) with 10% FCS (Gibco).

Depletion of $CD14^+$ and $CD56^+$ cells

For depletion of $CD14^+$ cells, human CD14 MicroBeads (Milteny Biotec, MACS, #130-050-201) were used, for depletion of NK cells human CD56 MicroBeads (MACS, #130-050-401). PBMC were counted and centrifuged for 10 min at room temperature with 300 x g. The supernatant was discarded and the cell pellet resuspended in MACS isolation buffer [80 µL/ 10^7 cells; PBS (Invitrogen, #20012-043), 0.5% (v/v) FBS (Gibco, #10270-106), 2 mM EDTA (Sigma-Aldrich, #E-6511)]. CD14 MicroBeads and CD56 MicroBeads (20 µL/10^7 cells) were added and incubated for 15 min at 4 - 8°C. The cells were washed with MACS isolation buffer (1 - 2 mL/10^7 cells). After centrifugation (see above), supernatant was discarded and cells resuspended in MACS isolation buffer (500 µL/10^8 cells). CD14/CD56 negative cells were then isolated using LS Columns (Miltenyi Biotec, #130-042-401). PBMC w/o CD14+/CD56+ cells were cultured in RPMI complete medium i.e. RPMI1640 (Biochrom AG, #FG1215) supplemented with 10% FBS (Biochrom AG, #S0115), 1x non-essential amino acids (Biochrom AG, #K0293), 10 mM Hepes buffer (Biochrom AG, #L1613), 1 mM sodium pyruvate (Biochrom AG, #L0473) and 100 U/mL penicillin/streptomycin (Biochrom AG, #A2213) at 37°C in an incubator until needed.

Target cell labeling

For the analysis of cell lysis in flow cytometry assays, the fluorescent membrane dye $DiOC_{18}$ (DiO) (Molecular Probes, #V22886) was used to label human BCMA- or macaque BCMA-transfected CHO cells as target cells and distinguish them from effector cells. Briefly, cells were harvested, washed once with PBS and adjusted to 10^6 cell/mL in PBS containing 2 % (v/v) FBS and the membrane dye DiO (5 µL/10^6 cells). After incubation for 3 min at 37°C, cells were washed twice in complete RPMI medium and the cell number adjusted to 1.25 x 10^5 cells/mL. The vitality of cells was determined using 0.5 % (v/v) isotonic EosinG solution (Roth, #45380).

Flow cytometry based analysis

This assay was designed to quantify the lysis of macaque or human BCMA-transfected CHO cells in the presence of serial dilutions of BCMA bispecific antibodies.

Equal volumes of DiO-labeled target cells and effector cells (i.e., PBMC w/o $CD14^+$ cells) were mixed, resulting in an E:T cell ratio of 10:1. 160 µL of this suspension were transferred to each well of a 96-well plate. 40 µL of serial dilutions of the BCMA bispecific antibodies and a negative control bispecific (an CD3-based bispecific antibody recognizing an irrelevant target antigen) or RPMI complete medium as an additional negative control were added. The bispecific antibody-mediated cytotoxic reaction proceeded for 48 hours in a 7% CO_2 humidified incubator. Then cells were transferred to a new 96-well plate and loss of target cell membrane integrity was monitored by adding propidium iodide (PI) at a final concentration of 1 µg/mL. PI is a membrane impermeable dye that normally is excluded from viable cells, whereas dead cells take it up and become identifiable by fluorescent emission.

Samples were measured by flow cytometry on a FACSCanto II instrument and analyzed by FACSDiva software (both from Becton Dickinson).

Target cells were identified as DiO-positive cells. PI-negative target cells were classified as living target cells. Percentage of cytotoxicity was calculated according to the following formula:

$$\text{Cytotoxicity}\,[\%] = \frac{n_{\text{dead target cells}}}{n_{\text{target cells}}} \times 100$$

n = number of events

Using GraphPad Prism 5 software (Graph Pad Software, San Diego), the percentage of cytotoxicity was plotted against the corresponding bispecific antibody concentrations. Dose response curves were analyzed with the four parametric logistic regression models for evaluation of sigmoid dose response curves with fixed hill slope and EC50 values were calculated.

Example C10

Exclusion of cross-reactivity with BAFF-receptor

For flow cytometry, 200,000 cells of the respective cell lines were incubated for 30 min on ice with 50 µl of purified bispecific molecules at a concentration of 5 µg/ml. The cells were washed twice in PBS with 2% FCS and binding of the constructs was detected with a murine PentaHis antibody (Qiagen; diluted 1:20 in 50 µl PBS with 2% FCS). After washing, bound PentaHis antibodies were detected with an Fc gamma-specific antibody (Dianova) conjugated to phycoerythrin, diluted 1:100 in PBS with 2% FCS. Samples were measured by flow cytometry

on a FACSCanto II instrument and analyzed by FACSDiva software (both from Becton Dickinson). The bispecific binders were shown to not be cross-reactive with BAFF receptor.

Example C11

Cytotoxic activity

The potency of human-like BCMA bispecific antibodies in redirecting effector T cells against BCMA-expressing target cells is analyzed in five additional in vitro cytotoxicity assays:

1. The potency of BCMA bispecific antibodies in redirecting stimulated human effector T cells against a BCMA-positive (human) tumor cell line is measured in a 51-chromium release assay.

2. The potency of BCMA bispecific antibodies in redirecting the T cells in unstimulated human PBMC against human BCMA-transfected CHO cells is measured in a FACS-based cytotoxicity assay.

3. The potency of BCMA bispecific antibodies in redirecting the T cells in unstimulated human PBMC against a BCMA-positive (human) tumor cell line is measured in a FACS-based cytotoxicity assay.

4. For confirmation that the cross-reactive BCMA bispecific antibodies are capable of redirecting macaque T cells against macaque BCMA-transfected CHO cells, a FACS-based cytotoxicity assay is performed with a macaque T cell line as effector T cells.

5. The potency gap between monomeric and dimeric forms of BCMA bispecific antibodies is determined in a 51-chromium release assay using human BCMA-transfected CHO cells as target cells and stimulated human T cells as effector cells.

Examples D

Example D1

Generation of CHO cells expressing chimeric BCMA

For the construction of the chimeric epitope mapping molecules, the amino acid sequence of the respective epitope domains or the single amino acid residue of human BCMA was changed to the murine sequence. The following molecules were constructed:

- Human BCMA ECD / E1 murine (SEQ ID NO: 1009)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein epitope cluster 1 (amino acid residues 1-7 of SEQ ID NO: 1002 or 1007) is replaced by the respective murine cluster (amino acid residues 1-4 of SEQ ID NO: 1004 or 1008)

→ deletion of amino acid residues 1-3 and G6Q mutation in SEQ ID NO: 1002 or 1007

- Human BCMA ECD / E2 murine (SEQ ID NO: 1010)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein epitope cluster 2 (amino acid residues 8-21 of SEQ ID NO: 1002 or 1007) is replaced by the respective murine cluster (amino acid residues 5-18 of SEQ ID NO: 1004 or 1008)
→ S9F, Q10H, and N11S mutations in SEQ ID NO: 1002 or 1007

- Human BCMA ECD / E3 murine (SEQ ID NO: 1011)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein epitope cluster 3 (amino acid residues 24-41 of SEQ ID NO: 1002 or 1007) is replaced by the respective murine cluster (amino acid residues 21-36 of SEQ ID NO: 1004 or 1008)
→ deletion of amino acid residues 31 and 32 and Q25H, S30N, L35A, and R39P mutation in SEQ ID NO: 1002 or 1007

- Human BCMA ECD / E4 murine (SEQ ID NO: 1012)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein epitope cluster 4 (amino acid residues 42-54 of SEQ ID NO: 1002 or 1007) is replaced by the respective murine cluster (amino acid residues 37-49 of SEQ ID NO: 1004 or 1008)
→ N42D, A43P, N47S, N53Y and A54T mutations in SEQ ID NO: 1002 or 1007

- Human BCMA ECD / E5 murine (SEQ ID NO: 1013)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein the amino acid residue at position 22 of SEQ ID NO: 1002 or 1007 (isoleucine) is replaced by its respective murine amino acid residue of SEQ ID NO: 1004 or 1008 (lysine, position 19)
→ I22K mutation in SEQ ID NO: 1002 or 1007

- Human BCMA ECD / E6 murine (SEQ ID NO: 1014)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein the amino acid residue at position 25 of SEQ ID NO: 1002 or 1007 (glutamine) is replaced by its respective murine amino acid residue of SEQ ID NO: 1004 or 1008 (histidine, position 22)
→ Q25H mutation in SEQ ID NO: 1002 or 1007

- Human BCMA ECD / E7 murine (SEQ ID NO: 1015)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein the amino acid residue at position 39 of SEQ ID NO: 1002 or 1007 (arginine) is replaced by its respective murine amino acid residue of SEQ ID NO: 1004 or 1008 (proline, position 34)
→ R39P mutation in SEQ ID NO: 1002 or 1007

The cDNA constructs were cloned into the mammalian expression vector pEF-DHFR and stably transfected into CHO cells. The expression of human BCMA on CHO cells was verified in a FACS assay using a monoclonal anti-human BCMA antibody. Murine BCMA expression was demonstrated with a monoclonal anti-mouse BCMA-antibody. The used concentration of the BCMA antibodies was 10 µg/ml inPBS/2%FCS. Bound monoclonal antibodies were detected with an anti-rat-IgG-Fcy-PE (1:100 in PBS/2%FCS; Jackson-Immuno-Research #112-116-071). As negative control, cells were incubated with PBS/2% FCS instead of the first antibody. The samples were measured by flow cytometry on a FACSCanto II instrument (Becton Dickinson) and analyzed by FlowJo software (Version 7.6). The surface expression of human-murine BCMA chimeras, transfected CHO cells were analyzed and confirmed in a flow cytometry assay with different anti-BCMA antibodies (Figure 2).

Example D2

2.1 Transient expression in HEK 293 cells

Clones of the expression plasmids with sequence-verified nucleotide sequences were used for transfection and protein expression in the FreeStyle 293 Expression System (Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Germany) according to the manufacturer's protocol. Supernatants containing the expressed proteins were obtained, cells were removed by centrifugation and the supernatants were stored at -20 C.

2.2 Stable expression in CHO cells

Clones of the expression plasmids with sequence-verified nucleotide sequences were transfected into DHFR deficient CHO cells for eukaryotic expression of the constructs. Eukaryotic protein expression in DHFR deficient CHO cells was performed as described by Kaufman R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Gene amplification of the constructs was induced by increasing concentrations of methotrexate (MTX) to a final concentration of 20 nM MTX. After two passages of stationary culture the cells were grown in roller bottles with nucleoside-free HyQ PF CHO liquid soy medium (with 4.0 mM L-Glutamine with 0.1 % Pluronic F – 68; HyClone) for 7 days before harvest. The cells were removed by centrifugation and the supernatant containing the expressed protein was stored at -20 C.

Example D3

Epitope clustering of murine scFv-fragments

Cells transfected with human or murine BCMA, or with chimeric BCMA molecules were stained with crude, undiluted periplasmic extract containing scFv binding to human/macaque BCMA. Bound scFv were detected with 1 µg/ml of an anti-FLAG antibody (Sigma F1804) and a R-PE-labeled anti-mouse Fc gamma-specific antibody (1:100; Dianova #115-116-071). All antibodies were diluted in PBS with 2% FCS. As negative control, cells were incubated with PBS/2% FCS instead of the periplasmic extract. The samples were measured by flow cytometry on a FACSCanto II instrument (Becton Dickinson) and analyzed by FlowJo software (Version 7.6).

Example D4

Procurement of different recombinant forms of soluble human and macaque BCMA

The coding sequences of human and rhesus BCMA (as published in GenBank, accession numbers NM_001192 [human], XM_001106892 [rhesus]) coding sequences of human albumin, human Fcγ1 and murine albumin were used for the construction of artificial cDNA sequences encoding soluble fusion proteins of human and macaque BCMA respectively and human albumin, human IgG1 Fc and murine albumin respectively as well as soluble proteins comprising only the extracellular domains of BCMA. To generate the constructs for expression of the soluble human and macaque BCMA proteins, cDNA fragments were obtained by PCR mutagenesis of the full-length BCMA cDNAs described above and molecular cloning according to standard protocols.

For the fusions with human albumin, the modified cDNA fragments were designed as to contain first a Kozak site for eukaryotic expression of the constructs followed by the coding sequence of the human and rhesus BCMA proteins respectively, comprising amino acids 1 to 54 and 1 to 53 corresponding to the extracellular domain of human and rhesus BCMA, respectively, followed in frame by the coding sequence of an artificial Ser1-Gly4-Ser1-linker, followed in frame by the coding sequence of human serum albumin, followed in frame by the coding sequence of a Flag tag, followed in frame by the coding sequence of a modified histidine tag (SGHHGGHHGGHH) and a stop codon.

For the fusions with murine IgG1, the modified cDNA fragments were designed as to contain first a Kozak site for eukaryotic expression of the constructs followed by the coding sequence of the human and macaque BCMA proteins respectively, comprising amino acids 1 to 54 and 1 to 53 corresponding to the extracellular domain of human and rhesus BCMA, respectively, followed in frame by the coding sequence of an artificial Ser1-Gly4-Ser1-linker, followed in

frame by the coding sequence of the hinge and Fc gamma portion of human IgG1, followed in frame by the coding sequence of a hexahistidine tag and a stop codon.

For the fusions with murine albumin, the modified cDNA fragments were designed as to contain first a Kozak site for eukaryotic expression of the constructs followed by the coding sequence of the human and macaque BCMA proteins respectively, comprising amino acids 1 to 54 and 1 to 53 corresponding to the extracellular domain of human and rhesus BCMA, respectively, followed in frame by the coding sequence of an artificial Ser1-Gly4-Ser1-linker, followed in frame by the coding sequence of murine serum albumin, followed in frame by the coding sequence of a Flag tag, followed in frame by the coding sequence of a modified histidine tag (SGHHGGHHGGHH) and a stop codon.

For the soluble extracellular domain constructs, the modified cDNA fragments were designed as to contain first a Kozak site for eukaryotic expression of the constructs followed by the coding sequence of the human and macaque BCMA proteins respectively, comprising amino acids 1 to 54 and 1 to 53 corresponding to the extracellular domain of human and rhesus BCMA, respectively, followed in frame by the coding sequence of an artificial Ser1-Gly1-linker, followed in frame by the coding sequence of a Flag tag, followed in frame by the coding sequence of a modified histidine tag (SGHHGGHHGGHH) and a stop codon.

The cDNA fragments were also designed to introduce restriction sites at the beginning and at the end of the fragments. The introduced restriction sites, EcoRI at the 5' end and SalI at the 3' end, were utilized in the following cloning procedures. The cDNA fragments were cloned via EcoRI and SalI into a plasmid designated pEF-DHFR (pEF-DHFR is described in Raum et al. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). The aforementioned procedures were all carried out according to standard protocols (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3rd edition, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, New York (2001)).

Example D5

Biacore-based determination of bispecific antibody affinity to human and macaque BCMA and CD3

Biacore analysis experiments were performed using recombinant BCMA fusion proteins with human serum albumin (ALB) to determine BCMA target binding. For CD3 affinity measurements, recombinant fusion proteins having the N-terminal 27 amino acids of the CD3 epsilon (CD3e) fused to human antibody Fc portion were used. This recombinant protein exists in a human CD3e1-27 version and in a cynomolgous CD3e version, both bearing the epitope of the CD3 binder in the bispecific antibodies.

In detail, CM5 Sensor Chips (GE Healthcare) were immobilized with approximately 100 to 150 RU of the respective recombinant antigen using acetate buffer pH4.5 according to the manufacturer's manual. The bispecific antibody samples were loaded in five concentrations: 50 nM, 25 nM, 12.5 nM, 6.25 nM and 3.13 nM diluted in HBS-EP running buffer (GE Healthcare). Flow rate was 30 to 35 µl/min for 3 min, then HBS-EP running buffer was applied for 8 min again at a flow rate of 30 to 35 µl/ml. Regeneration of the chip was performed using 10 mM glycine 0.5 M NaCl pH 2.45. Data sets were analyzed using BiaEval Software (see Figure D4). In general two independent experiments were performed.

Example D6

Bispecific binding and interspecies cross-reactivity

For flow cytometry, 200,000 cells of the respective cell lines were incubated for 30 min on ice with 50 µl of purified bispecific molecules at a concentration of 5 µg/ml. The cells were washed twice in PBS with 2% FCS and binding of the constructs was detected with a murine PentaHis antibody (Qiagen; diluted 1:20 in 50 µl PBS with 2% FCS). After washing, bound PentaHis antibodies were detected with an Fc gamma-specific antibody (Dianova) conjugated to phycoerythrin, diluted 1:100 in PBS with 2% FCS.

Example D7

Scatchard-based determination of bispecific-antibody affinity to human and macaque BCMA

For Scatchard analysis, saturation binding experiments are performed using a monovalent detection system developed at Micromet (anti-His Fab/Alexa 488) to precisely determine monovalent binding of the bispecific antibodies to the respective cell line.

2×10^4 cells of the respective cell line (recombinantly human BCMA-expressing CHO cell line, recombinantly macaque BCMA-expressing CHO cell line) are incubated with each 50 µl of a triplet dilution series (eight dilutions at 1:2) of the respective BCMA bispecific antibody starting at 100 nM followed by 16 h incubation at 4°C under agitation and one residual washing step. Then, the cells are incubated for further 30 min with 30 µl of an anti-His Fab/Alexa488 solution (Micromet; 30 µg/ml). After one washing step, the cells are resuspended in 150 µl FACS buffer containing 3.5 % formaldehyde, incubated for further 15 min, centrifuged, resuspended in FACS buffer and analyzed using a FACS CantoII machine and FACS Diva software. Data are generated from two independant sets of experiments. Values are plotted as hyperbole binding curves. Respective Scatchard analysis is calculated to extrapolate maximal binding (Bmax). The concentrations of bispecific antibodies at half-maximal binding are determined reflecting the

respective KDs. Values of triplicate measurements are plotted as hyperbolic curves. Maximal binding is determined using Scatchard evaluation and the respective KDs are calculated.

Example D8

Cytotoxic activity

8.1 Chromium release assay with stimulated human T cells

Stimulated T cells enriched for $CD8^+$ T cells were obtained as described below.

A petri dish (145 mm diameter, Greiner bio-one GmbH, Kremsmünster) was coated with a commercially available anti-CD3 specific antibody (OKT3, Orthoclone) in a final concentration of 1 µg/ml for 1 hour at 37°C. Unbound protein was removed by one washing step with PBS. 3 – 5 x 10^7 human PBMC were added to the precoated petri dish in 120 ml of RPMI 1640 with stabilized glutamine / 10% FCS / IL-2 20 U/ml (Proleukin®, Chiron) and stimulated for 2 days. On the third day, the cells were collected and washed once with RPMI 1640. IL-2 was added to a final concentration of 20 U/ml and the cells were cultured again for one day in the same cell culture medium as above.

$CD8^+$ cytotoxic T lymphocytes (CTLs) were enriched by depletion of $CD4^+$ T cells and $CD56^+$ NK cells using Dynal-Beads according to the manufacturer`s protocol.

Macaque or human BCMA-transfected CHO target cells were washed twice with PBS and labeled with 11.1 MBq ^{51}Cr in a final volume of 100 µl RPMI with 50% FCS for 60 minutes at 37°C. Subsequently, the labeled target cells were washed 3 times with 5 ml RPMI and then used in the cytotoxicity assay. The assay was performed in a 96-well plate in a total volume of 200 µl supplemented RPMI with an E:T ratio of 10:1. A starting concentration of 0.01 – 1 µg/ml of purified bispecific antibody and threefold dilutions thereof were used. Incubation time for the assay was 18 hours. Cytotoxicity was determined as relative values of released chromium in the supernatant relative to the difference of maximum lysis (addition of Triton-X) and spontaneous lysis (without effector cells). All measurements were carried out in quadruplicates. Measurement of chromium activity in the supernatants was performed in a Wizard 3" gamma counter (Perkin Elmer Life Sciences GmbH, Köln, Germany). Analysis of the results was carried out with Prism 5 for Windows (version 5.0, GraphPad Software Inc., San Diego, California, USA). EC50 values calculated by the analysis program from the sigmoidal dose response curves were used for comparison of cytotoxic activity (see Figure D5).

8.2 FACS-based cytotoxicity assay with unstimulated human PBMC

Isolation of effector cells

Human peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were prepared by Ficoll density gradient centrifugation from enriched lymphocyte preparations (buffy coats), a side product of blood banks collecting blood for transfusions. Buffy coats were supplied by a local blood bank and PBMC were prepared on the same day of blood collection. After Ficoll density centrifugation and extensive washes with Dulbecco's PBS (Gibco), remaining erythrocytes were removed from PBMC via incubation with erythrocyte lysis buffer (155 mM NH_4Cl, 10 mM $KHCO_3$, 100 µM EDTA). Platelets were removed via the supernatant upon centrifugation of PBMC at 100 x g. Remaining lymphocytes mainly encompass B and T lymphocytes, NK cells and monocytes. PBMC were kept in culture at 37°C/5% CO_2 in RPMI medium (Gibco) with 10% FCS (Gibco).

Depletion of $CD14^+$ and $CD56^+$ cells

For depletion of $CD14^+$ cells, human CD14 MicroBeads (Milteny Biotec, MACS, #130-050-201) were used, for depletion of NK cells human CD56 MicroBeads (MACS, #130-050-401). PBMC were counted and centrifuged for 10 min at room temperature with 300 x g. The supernatant was discarded and the cell pellet resuspended in MACS isolation buffer [80 µL/ 10^7 cells; PBS (Invitrogen, #20012-043), 0.5% (v/v) FBS (Gibco, #10270-106), 2 mM EDTA (Sigma-Aldrich, #E-6511)]. CD14 MicroBeads and CD56 MicroBeads (20 µL/10^7 cells) were added and incubated for 15 min at 4 - 8°C. The cells were washed with MACS isolation buffer (1 - 2 mL/10^7 cells). After centrifugation (see above), supernatant was discarded and cells resuspended in MACS isolation buffer (500 µL/10^8 cells). CD14/CD56 negative cells were then isolated using LS Columns (Miltenyi Biotec, #130-042-401). PBMC w/o CD14+/CD56+ cells were cultured in RPMI complete medium i.e. RPMI1640 (Biochrom AG, #FG1215) supplemented with 10% FBS (Biochrom AG, #S0115), 1x non-essential amino acids (Biochrom AG, #K0293), 10 mM Hepes buffer (Biochrom AG, #L1613), 1 mM sodium pyruvate (Biochrom AG, #L0473) and 100 U/mL penicillin/streptomycin (Biochrom AG, #A2213) at 37°C in an incubator until needed.

Target cell labeling

For the analysis of cell lysis in flow cytometry assays, the fluorescent membrane dye $DiOC_{18}$ (DiO) (Molecular Probes, #V22886) was used to label human BCMA- or macaque BCMA-transfected CHO cells as target cells and distinguish them from effector cells. Briefly, cells were harvested, washed once with PBS and adjusted to 10^6 cell/mL in PBS containing 2 % (v/v) FBS and the membrane dye DiO (5 µL/10^6 cells). After incubation for 3 min at 37°C, cells were washed twice in complete RPMI medium and the cell number adjusted to 1.25 x 10^5 cells/mL. The vitality of cells was determined using 0.5 % (v/v) isotonic EosinG solution (Roth, #45380).

Flow cytometry based analysis

This assay was designed to quantify the lysis of macaque or human BCMA-transfected CHO cells in the presence of serial dilutions of BCMA bispecific antibodies.

Equal volumes of DiO-labeled target cells and effector cells (i.e., PBMC w/o $CD14^+$ cells) were mixed, resulting in an E:T cell ratio of 10:1. 160 µL of this suspension were transferred to each well of a 96-well plate. 40 µL of serial dilutions of the BCMA bispecific antibodies and a negative control bispecific (an CD3-based bispecific antibody recognizing an irrelevant target antigen) or RPMI complete medium as an additional negative control were added. The bispecific antibody-mediated cytotoxic reaction proceeded for 48 hours in a 7% CO_2 humidified incubator. Then cells were transferred to a new 96-well plate and loss of target cell membrane integrity was monitored by adding propidium iodide (PI) at a final concentration of 1 µg/mL. PI is a membrane impermeable dye that normally is excluded from viable cells, whereas dead cells take it up and become identifiable by fluorescent emission.

Samples were measured by flow cytometry on a FACSCanto II instrument and analyzed by FACSDiva software (both from Becton Dickinson).

Target cells were identified as DiO-positive cells. PI-negative target cells were classified as living target cells. Percentage of cytotoxicity was calculated according to the following formula:

$$\text{Cytotoxicity}\,[\%] = \frac{n_{\text{dead target cells}}}{n_{\text{target cells}}} \times 100$$

n = number of events

Using GraphPad Prism 5 software (Graph Pad Software, San Diego), the percentage of cytotoxicity was plotted against the corresponding bispecific antibody concentrations. Dose response curves were analyzed with the four parametric logistic regression models for evaluation of sigmoid dose response curves with fixed hill slope and EC50 values were calculated.

Example D9

Exclusion of cross-reactivity with BAFF-receptor

For flow cytometry, 200,000 cells of the respective cell lines were incubated for 30 min on ice with 50 µl of purified bispecific molecules at a concentration of 5 µg/ml. The cells were washed twice in PBS with 2% FCS and binding of the constructs was detected with a murine PentaHis antibody (Qiagen; diluted 1:20 in 50 µl PBS with 2% FCS). After washing, bound PentaHis antibodies were detected with an Fc gamma-specific antibody (Dianova) conjugated to phycoerythrin, diluted 1:100 in PBS with 2% FCS. Samples were measured by flow cytometry

on a FACSCanto II instrument and analyzed by FACSDiva software (both from Becton Dickinson). The bispecific binders were shown to not be cross-reactive with BAFF receptor.

Example D10

Cytotoxic activity

The potency of human-like BCMA bispecific antibodies in redirecting effector T cells against BCMA-expressing target cells is analyzed in five additional in vitro cytotoxicity assays:

1. The potency of BCMA bispecific antibodies in redirecting stimulated human effector T cells against a BCMA-positive (human) tumor cell line is measured in a 51-chromium release assay.

2. The potency of BCMA bispecific antibodies in redirecting the T cells in unstimulated human PBMC against human BCMA-transfected CHO cells is measured in a FACS-based cytotoxicity assay.

3. The potency of BCMA bispecific antibodies in redirecting the T cells in unstimulated human PBMC against a BCMA-positive (human) tumor cell line is measured in a FACS-based cytotoxicity assay.

4. For confirmation that the cross-reactive BCMA bispecific antibodies are capable of redirecting macaque T cells against macaque BCMA-transfected CHO cells, a FACS-based cytotoxicity assay is performed with a macaque T cell line as effector T cells.

5. The potency gap between monomeric and dimeric forms of BCMA bispecific antibodies is determined in a 51-chromium release assay using human BCMA-transfected CHO cells as target cells and stimulated human T cells as effector cells.

SEQ ID NO	Designation	Designation	Format / source	Type	Sequence
1	BCMA-1	BC 5G9 91-C7-B10	VH CDR1	aa	NYDMA
2	BCMA-1	BC 5G9 91-C7-B10	VH CDR2	aa	SIITSGDATYYRDSVKG
3	BCMA-1	BC 5G9 91-C7-B10	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
4	BCMA-1	BC 5G9 91-C7-B10	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD
5	BCMA-1	BC 5G9 91-C7-B10	VL CDR2	aa	GASNRHT
6	BCMA-1	BC 5G9 91-C7-B10	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
7	BCMA-1	BC 5G9 91-C7-B10	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSS
8	BCMA-1	BC 5G9 91-C7-B10	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GREFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
9	BCMA-1	BC 5G9 91-C7-B10	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGREFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
10	BCMA-1 HL x CD3 HL	BC 5G9 91-C7-B10 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGREFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
11	BCMA-2	BC 5G9 91-C7-D8	VH CDR1	aa	NYDMA

12	BCMA-2	BC 5G9 91-C7-D8	VH CDR2	aa	SIITSGDMTYYRDSVKG
13	BCMA-2	BC 5G9 91-C7-D8	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
14	BCMA-2	BC 5G9 91-C7-D8	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD
15	BCMA-2	BC 5G9 91-C7-D8	VL CDR2	aa	GASNRHT
16	BCMA-2	BC 5G9 91-C7-D8	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
17	BCMA-2	BC 5G9 91-C7-D8	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSS
18	BCMA-2	BC 5G9 91-C7-D8	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GREFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
19	BCMA-2	BC 5G9 91-C7-D8	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGREFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
20	BCMA-2 HL x CD3 HL	BC 5G9 91-C7-D8 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGREFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
21	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VH CDR1	aa	NYDMA
22	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VH CDR2	aa	SIITSGDATYYRDSVKG
23	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
24	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD

25	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VL CDR2	aa	GASNRHT
26	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
27	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSS
28	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
29	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
30	BCMA-3 HL x CD3 HL	BC 5G9 91-E4-B10 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
31	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VH CDR1	aa	NYDMA
32	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VH CDR2	aa	SIITSGDMTYYRDSVKG
33	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
34	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD
35	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VL CDR2	aa	GASNRHT
36	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
37	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSS

38	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
39	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
40	BCMA-4 HL x CD3 HL	BC 5G9 91-E4-D8 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
41	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	VH CDR1	aa	NYDMA
42	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	VH CDR2	aa	SIITSGDATYYRDSVKG
43	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
44	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD
45	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	VL CDR2	aa	GASNRHT
46	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
47	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSS
48	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	VL	aa	EIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
49	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK

50	BCMA-5 HL x CD3 HL	BC 5G9 91-D2-B10 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
51	BCMA-6	BC 5G9 91-D2-D8	VH CDR1	aa	NYDMA
52	BCMA-6	BC 5G9 91-D2-D8	VH CDR2	aa	SIITSGDMTYYRDSVKG
53	BCMA-6	BC 5G9 91-D2-D8	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
54	BCMA-6	BC 5G9 91-D2-D8	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD
55	BCMA-6	BC 5G9 91-D2-D8	VL CDR2	aa	GASNRHT
56	BCMA-6	BC 5G9 91-D2-D8	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
57	BCMA-6	BC 5G9 91-D2-D8	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSS
58	BCMA-6	BC 5G9 91-D2-D8	VL	aa	EIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
59	BCMA-6	BC 5G9 91-D2-D8	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
60	BCMA-6 HL x CD3 HL	BC 5G9 91-D2-D8 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN

					NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
61	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B10	VH CDR1	aa	NYDMA
62	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B10	VH CDR2	aa	SIITSGDATYYRDSVKG
63	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B10	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
64	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B10	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD
65	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B10	VL CDR2	aa	GASNRHT
66	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B10	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
67	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B10	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSS
68	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B10	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISSLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
69	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B10	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
70	BCMA-7 HL x CD3 HL	BC 5G9 92-E10B10 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
71	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VH CDR1	aa	NYDMA

72	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VH CDR2	aa	SIITSGDMTYYRDSVKG
73	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
74	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD
75	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VL CDR2	aa	GASNRHT
76	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
77	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSS
78	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISSLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
79	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
80	BCMA-8 HL x CD3 HL	BC 5G9 92-E10-D8 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
81	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	VH CDR1	aa	NYWIH
82	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	VH CDR2	aa	AIYPGNSDTHYNQKFQG
83	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	VH CDR3	aa	SSYYYDGSLFAS
84	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	VL CDR1	aa	RSSQSIVHSNGNTYLY

85	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	VL CDR2	aa	RVSNRFS
86	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	VL CDR3	aa	FQGSTLPFT
87	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSS
88	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
89	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
90	BCMA-9 HL x CD3 HL	BC H1 38-D2-A4 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
91	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	VH CDR1	aa	NYWIH
92	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	VH CDR2	aa	AIYPGNSDTHYNQKFQG
93	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	VH CDR3	aa	SSYYYDGSLFAS
94	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	VL CDR1	aa	RSSQSIVHSNGNTYLY
95	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	VL CDR2	aa	RVSNRFS
96	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	VL CDR3	aa	FQGSHLPFT
97	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK

					VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSS
98	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIK
99	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIK
100	BCMA-10 HL x CD3 HL	BC H1 38-D2-F12 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
101	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VH CDR1	aa	NYWIH
102	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VH CDR2	aa	AIYPGNSDTHYNQKFQG
103	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VH CDR3	aa	SSYYYDGSLFAS
104	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VL CDR1	aa	KSSQSIVHSNGNTYLY
105	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VL CDR2	aa	RVSNRFS
106	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VL CDR3	aa	FQGSTLPFT
107	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSS
108	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
109	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK

					VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
110	BCMA-11 HL x CD3 HL	BC H1 38-C1-A4 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
111	BCMA-12	BC H1 38-C1-F12	VH CDR1	aa	NYWIH
112	BCMA-12	BC H1 38-C1-F12	VH CDR2	aa	AIYPGNSDTHYNQKFQG
113	BCMA-12	BC H1 38-C1-F12	VH CDR3	aa	SSYYYDGSLFAS
114	BCMA-12	BC H1 38-C1-F12	VL CDR1	aa	KSSQSIVHSNGNTYLY
115	BCMA-12	BC H1 38-C1-F12	VL CDR2	aa	RVSNRFS
116	BCMA-12	BC H1 38-C1-F12	VL CDR3	aa	FQGSHLPFT
117	BCMA-12	BC H1 38-C1-F12	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSS
118	BCMA-12	BC H1 38-C1-F12	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIK
119	BCMA-12	BC H1 38-C1-F12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIK
120	BCMA-12 HL x CD3 HL	BC H1 38-C1-F12 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG

					GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
121	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	VH CDR1	aa	NYWIH
122	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	VH CDR2	aa	AIYPGNSDTHYNQKFQG
123	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	VH CDR3	aa	SSYYYDGSLFAS
124	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	VL CDR1	aa	KSSQSIVHSNGNTYLY
125	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	VL CDR2	aa	RVSNRFS
126	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	VL CDR3	aa	FQGSTLPFT
127	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	VH	aa	QVQLVQSGAVVAKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWMGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTTDTSASTAYMELSSLRNEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSS
128	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
129	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAVVAKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWMGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTTDTSASTAYMELSSLRNEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
130	BCMA-13 HL x CD3 HL	BC H1 39-B2-A4 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAVVAKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWMGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTTDTSASTAYMELSSLRNEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL

					TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
131	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VH CDR1	aa	NYWIH
132	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VH CDR2	aa	AIYPGNSDTHYNQKFQG
133	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VH CDR3	aa	SSYYYDGSLFAS
134	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VL CDR1	aa	KSSQSIVHSNGNTYLY
135	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VL CDR2	aa	RVSNRFS
136	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VL CDR3	aa	FQGSHLPFT
137	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VH	aa	QVQLVQSGAVVAKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWMGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTTDTSASTAYMELSSLRNEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSS
138	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIK
139	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	scFv	aa	QVQLVQSGAVVAKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWMGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTTDTSASTAYMELSSLRNEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIK
140	BCMA-14 HL x CD3 HL	BC H1 39-B2-F12 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAVVAKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWMGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTTDTSASTAYMELSSLRNEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
141	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	VH CDR1	aa	SYWIH
142	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	VH CDR2	aa	AIYPGNSDTHYNQKFQG

143	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	VH CDR3	aa	SSYYYDGSLFAD
144	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	VL CDR1	aa	KSSQSIVHSNGNTYLY
145	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	VL CDR2	aa	RVSNRFS
146	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	VL CDR3	aa	FQGSTLPFT
147	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTSYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTRDTSASTAYMELSSLRSEDSAVYYCTRSSYYYDGSLFADWGQGTLVTVSS
148	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
149	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTSYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTRDTSASTAYMELSSLRSEDSAVYYCTRSSYYYDGSLFADWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
150	BCMA-15 HL x CD3 HL	BC H1 39-C9-A4 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTSYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTRDTSASTAYMELSSLRSEDSAVYYCTRSSYYYDGSLFADWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
151	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	VH CDR1	aa	SYWIH
152	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	VH CDR2	aa	AIYPGNSDTHYNQKFQG
153	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	VH CDR3	aa	SSYYYDGSLFAD
154	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	VL CDR1	aa	KSSQSIVHSNGNTYLY
155	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	VL CDR2	aa	RVSNRFS

156	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	VL CDR3	aa	FQGSHLPFT
157	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTSYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTRDTSASTAYMELSSLRSEDSAVYYCTRSSYYYDGSLFADWGQGTLVTVSS
158	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIK
159	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTSYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTRDTSASTAYMELSSLRSEDSAVYYCTRSSYYYDGSLFADWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIK
160	BCMA-16 HL x CD3 HL	BC H1 39-C9-F12 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTSYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTRDTSASTAYMELSSLRSEDSAVYYCTRSSYYYDGSLFADWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
161	BCMA-17	BC C3 33-D7-E6	VH CDR1	aa	NFDMA
162	BCMA-17	BC C3 33-D7-E6	VH CDR2	aa	SITTGADHAIYADSVKG
163	BCMA-17	BC C3 33-D7-E6	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
164	BCMA-17	BC C3 33-D7-E6	VL CDR1	aa	RASQGISNYLN
165	BCMA-17	BC C3 33-D7-E6	VL CDR2	aa	YTSNLQS
166	BCMA-17	BC C3 33-D7-E6	VL CDR3	aa	QQYDISSYT
167	BCMA-17	BC C3 33-D7-E6	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
168	BCMA-17	BC C3 33-	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS

		D7-E6			GTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIK
169	BCMA-17	BC C3 33-D7-E6	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIK
170	BCMA-17 HL x CD3 HL	BC C3 33-D7-E6 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
171	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B1	VH CDR1	aa	NFDMA
172	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B1	VH CDR2	aa	SITTGADHAIYADSVKG
173	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B1	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
174	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B1	VL CDR1	aa	RASQGISNYLN
175	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B1	VL CDR2	aa	YTSNLQS
176	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B1	VL CDR3	aa	MGQTISSYT
177	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B1	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
178	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
179	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK

180	BCMA-18 HL x CD3 HL	BC C3 33-D7-E6B1 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
181	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VH CDR1	aa	NFDMA
182	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VH CDR2	aa	SITTGADHAIYADSVKG
183	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
184	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VL CDR1	aa	RASQGISNYLN
185	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VL CDR2	aa	YTSNLQS
186	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VL CDR3	aa	QQYDISSYT
187	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
188	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIK
189	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIK
190	BCMA-19 HL x CD3 HL	BC C3 33-F8-E6 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN

					NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
191	BCMA-20	BC C3 33-F8-E6B1	VH CDR1	aa	NFDMA
192	BCMA-20	BC C3 33-F8-E6B1	VH CDR2	aa	SITTGADHAIYADSVKG
193	BCMA-20	BC C3 33-F8-E6B1	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
194	BCMA-20	BC C3 33-F8-E6B1	VL CDR1	aa	RASQGISNYLN
195	BCMA-20	BC C3 33-F8-E6B1	VL CDR2	aa	YTSNLQS
196	BCMA-20	BC C3 33-F8-E6B1	VL CDR3	aa	MGQTISSYT
197	BCMA-20	BC C3 33-F8-E6B1	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
198	BCMA-20	BC C3 33-F8-E6B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
199	BCMA-20	BC C3 33-F8-E6B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
200	BCMA-20 HL x CD3 HL	BC C3 33-F8-E6B1 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
201	BCMA-21	BC C3 33-F9-E6	VH CDR1	aa	NFDMA

202	BCMA-21	BC C3 33-F9-E6	VH CDR2	aa	SITTGADHAIYADSVKG
203	BCMA-21	BC C3 33-F9-E6	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
204	BCMA-21	BC C3 33-F9-E6	VL CDR1	aa	RASQGISNYLN
205	BCMA-21	BC C3 33-F9-E6	VL CDR2	aa	YTSNLQS
206	BCMA-21	BC C3 33-F9-E6	VL CDR3	aa	QQYDISSYT
207	BCMA-21	BC C3 33-F9-E6	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
208	BCMA-21	BC C3 33-F9-E6	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIK
209	BCMA-21	BC C3 33-F9-E6	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIK
210	BCMA-21 HL x CD3 HL	BC C3 33-F9-E6 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
211	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	VH CDR1	aa	NFDMA
212	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	VH CDR2	aa	SITTGADHAIYAESVKG
213	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
214	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	VL CDR1	aa	RASQGISNYLN

215	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	VL CDR2	aa	YTSNLQS
216	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	VL CDR3	aa	MGQTISSYT
217	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYAESVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
218	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
219	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYAESVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
220	BCMA-22 HL x CD3 HL	BC C3 33-F9-E6B1-E HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYAESVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
221	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	VH CDR1	aa	NFDMA
222	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	VH CDR2	aa	SITTGADHAIYADSVKG
223	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
224	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	VL CDR1	aa	RASQGISNYLN
225	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	VL CDR2	aa	YTSNLQS
226	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	VL CDR3	aa	MGQTISSYT
227	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGADHAIYADSVKGR

					FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
228	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
229	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
230	BCMA-23 HL x CD3 HL	BC C3 33-F10-E6B1 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
231	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	VH CDR1	aa	DYYIN
232	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
233	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
234	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
235	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	VL CDR2	aa	KVSNRFS
236	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	VL CDR3	aa	AETSHVPWT
237	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
238	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKINRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
239	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR

					VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKINRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
240	BCMA-24 HL x CD3 HL	BC B6 64-H5-A4 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKINRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
241	BCMA-25	BC B6 64-H5-H9	VH CDR1	aa	DYYIN
242	BCMA-25	BC B6 64-H5-H9	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
243	BCMA-25	BC B6 64-H5-H9	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
244	BCMA-25	BC B6 64-H5-H9	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
245	BCMA-25	BC B6 64-H5-H9	VL CDR2	aa	KVSNRFS
246	BCMA-25	BC B6 64-H5-H9	VL CDR3	aa	LTTSHVPWT
247	BCMA-25	BC B6 64-H5-H9	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
248	BCMA-25	BC B6 64-H5-H9	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKINRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
249	BCMA-25	BC B6 64-H5-H9	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKINRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
250	BCMA-25 HL x CD3 HL	BC B6 64-H5-H9 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS

					DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKINRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
251	BCMA-26	BC B6 65-B5-A4	VH CDR1	aa	DYYIN
252	BCMA-26	BC B6 65-B5-A4	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
253	BCMA-26	BC B6 65-B5-A4	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
254	BCMA-26	BC B6 65-B5-A4	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
255	BCMA-26	BC B6 65-B5-A4	VL CDR2	aa	KVSNRFS
256	BCMA-26	BC B6 65-B5-A4	VL CDR3	aa	AETSHVPWT
257	BCMA-26	BC B6 65-B5-A4	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
258	BCMA-26	BC B6 65-B5-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
259	BCMA-26	BC B6 65-B5-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
260	BCMA-26 HL x CD3 HL	BC B6 65-B5-A4 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL

					SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
261	BCMA-27	BC B6 65-B5-H9	VH CDR1	aa	DYYIN
262	BCMA-27	BC B6 65-B5-H9	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
263	BCMA-27	BC B6 65-B5-H9	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
264	BCMA-27	BC B6 65-B5-H9	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
265	BCMA-27	BC B6 65-B5-H9	VL CDR2	aa	KVSNRFS
266	BCMA-27	BC B6 65-B5-H9	VL CDR3	aa	LTTSHVPWT
267	BCMA-27	BC B6 65-B5-H9	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
268	BCMA-27	BC B6 65-B5-H9	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
269	BCMA-27	BC B6 65-B5-H9	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
270	BCMA-27 HL x CD3 HL	BC B6 65-B5-H9 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
271	BCMA-28	BC B6 65-H7-A4	VH CDR1	aa	DYYIN
272	BCMA-28	BC B6 65-H7-A4	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG

273	BCMA-28	BC B6 65-H7-A4	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
274	BCMA-28	BC B6 65-H7-A4	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
275	BCMA-28	BC B6 65-H7-A4	VL CDR2	aa	KVSNRFS
276	BCMA-28	BC B6 65-H7-A4	VL CDR3	aa	AETSHVPWT
277	BCMA-28	BC B6 65-H7-A4	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
278	BCMA-28	BC B6 65-H7-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
279	BCMA-28	BC B6 65-H7-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
280	BCMA-28 HL x CD3 HL	BC B6 65-H7-A4 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
281	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VH CDR1	aa	DYYIN
282	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
283	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
284	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
285	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VL CDR2	aa	KVSNRFS

286	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VL CDR3	aa	LTTSHVPWT
287	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
288	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
289	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
290	BCMA-29 HL x CD3 HL	BC B6 65-H7-H9 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
291	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	VH CDR1	aa	DYYIN
292	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
293	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
294	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
295	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	VL CDR2	aa	KVSNRFS
296	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	VL CDR3	aa	AETSHVPWT
297	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
298	BCMA-30	BC B6 65-	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF

		H8-A4			SGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
299	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
300	BCMA-30 HL x CD3 HL	BC B6 65-H8-A4 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
301	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VH CDR1	aa	DYYIN
302	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
303	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
304	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
305	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VL CDR2	aa	KVSNRFS
306	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VL CDR3	aa	LTTSHVPWT
307	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
308	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
309	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK

310	BCMA-31 HL x CD3 HL	BC B6 65-H8-H9 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
311	BCMA-32	BC A7 27-A6-G7	VH CDR1	aa	NHIIH
312	BCMA-32	BC A7 27-A6-G7	VH CDR2	aa	YINPYPGYHAYNEKFQG
313	BCMA-32	BC A7 27-A6-G7	VH CDR3	aa	DGYYRDTDVLDY
314	BCMA-32	BC A7 27-A6-G7	VL CDR1	aa	QASQDISNYLN
315	BCMA-32	BC A7 27-A6-G7	VL CDR2	aa	YTSRLHT
316	BCMA-32	BC A7 27-A6-G7	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT
317	BCMA-32	BC A7 27-A6-G7	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTLVTVSS
318	BCMA-32	BC A7 27-A6-G7	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
319	BCMA-32	BC A7 27-A6-G7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
320	BCMA-32 HL x CD3 HL	BC A7 27-A6-G7 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN

					NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
321	BCMA-33	BC A7 27-A6-H11	VH CDR1	aa	NHIIH
322	BCMA-33	BC A7 27-A6-H11	VH CDR2	aa	YINPYDGWGDYNEKFQG
323	BCMA-33	BC A7 27-A6-H11	VH CDR3	aa	DGYYRDADVLDY
324	BCMA-33	BC A7 27-A6-H11	VL CDR1	aa	QASQDISNYLN
325	BCMA-33	BC A7 27-A6-H11	VL CDR2	aa	YTSRLHT
326	BCMA-33	BC A7 27-A6-H11	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT
327	BCMA-33	BC A7 27-A6-H11	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDADVLDYWGQGTLVTVSS
328	BCMA-33	BC A7 27-A6-H11	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
329	BCMA-33	BC A7 27-A6-H11	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDADVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
330	BCMA-33 HL x CD3 HL	BC A7 27-A6-H11 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDADVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
331	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	VH CDR1	aa	NHIIH

332	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	VH CDR2	aa	YINPYPGYHAYNEKFQG
333	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	VH CDR3	aa	DGYYRDTDVLDY
334	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	VL CDR1	aa	QASQDISNYLN
335	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	VL CDR2	aa	YTSRLHT
336	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT
337	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTLVTVSS
338	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GTDFTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
339	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
340	BCMA-34 HL x CD3 HL	BC A7 27-C4-G7 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
341	BCMA-35	BC A7 27-C4-H11	VH CDR1	aa	NHIIH
342	BCMA-35	BC A7 27-C4-H11	VH CDR2	aa	YINPYDGWGDYNEKFQG
343	BCMA-35	BC A7 27-C4-H11	VH CDR3	aa	DGYYRDADVLDY
344	BCMA-35	BC A7 27-C4-H11	VL CDR1	aa	QASQDISNYLN

345	BCMA-35	BC A7 27-C4-H11	VL CDR2	aa	YTSRLHT
346	BCMA-35	BC A7 27-C4-H11	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT
347	BCMA-35	BC A7 27-C4-H11	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDADVLDYWGQGTLVTVSS
348	BCMA-35	BC A7 27-C4-H11	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GTDFTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
349	BCMA-35	BC A7 27-C4-H11	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDADVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
350	BCMA-35 HL x CD3 HL	BC A7 27-C4-H11 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDADVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
351	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	VH CDR1	aa	NHIIH
352	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	VH CDR2	aa	YINPYPGYHAYNQKFQG
353	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	VH CDR3	aa	DGYYRDTDVLDY
354	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	VL CDR1	aa	QASQDISNYLN
355	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	VL CDR2	aa	YTSRLHT
356	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT
357	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	VH	aa	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNQKFQGR

					VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTLVTVSS
358	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGRAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GTDYSFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
359	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	scFv	aa	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNQKFQGR VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGRAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDYSFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
360	BCMA-36 HL x CD3 HL	BC A7 15-H2-G7 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNQKFQGR VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGRAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDYSFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
361	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VH CDR1	aa	NHIIH
362	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VH CDR2	aa	YINPYDGWGDYNQKFQG
363	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VH CDR3	aa	DGYYRDADVLDY
364	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VL CDR1	aa	QASQDISNYLN
365	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VL CDR2	aa	YTSRLHT
366	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT
367	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VH	aa	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNQKFQGR VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDGYYRDADVLDYWGQGTLVTVSS
368	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGRAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GTDYSFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
369	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	scFv	aa	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNQKFQGR

					VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDGYYRDADVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGRAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDYSFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
370	BCMA-37 HL x CD3 HL	BC A7 15-H2-H11 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNQKFQGR VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDGYYRDADVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGRAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDYSFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
371	BCMA-38	BC A7 15-H8-G7	VH CDR1	aa	NHIIH
372	BCMA-38	BC A7 15-H8-G7	VH CDR2	aa	YINPYPGYHAYNQKFQG
373	BCMA-38	BC A7 15-H8-G7	VH CDR3	aa	DGYYRDTDVLDY
374	BCMA-38	BC A7 15-H8-G7	VL CDR1	aa	QASQDISNYLN
375	BCMA-38	BC A7 15-H8-G7	VL CDR2	aa	YTSRLHT
376	BCMA-38	BC A7 15-H8-G7	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT
377	BCMA-38	BC A7 15-H8-G7	VH	aa	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWIGYINPYPGYHAYNQKFQGK VTMTRDTSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTLVTVSS
378	BCMA-38	BC A7 15-H8-G7	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
379	BCMA-38	BC A7 15-H8-G7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWIGYINPYPGYHAYNQKFQGK VTMTRDTSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
380	BCMA-38 HL x CD3 HL	BC A7 15-H8-G7 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWIGYINPYPGYHAYNQKFQGK VTMTRDTSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG

					GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
381	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	VH CDR1	aa	NHIIH
382	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	VH CDR2	aa	YINPYDGWGDYNQKFQG
383	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	VH CDR3	aa	DGYYRDADVLDY
384	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	VL CDR1	aa	QASQDISNYLN
385	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	VL CDR2	aa	YTSRLHT
386	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT
387	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	VH	aa	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWIGYINPYDGWGDYNQKFQGK VTMTRDTSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDGYYRDADVLDYWGQGTLVTVSS
388	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
389	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	scFv	aa	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWIGYINPYDGWGDYNQKFQGK VTMTRDTSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDGYYRDADVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
390	BCMA-39 HL x CD3 HL	BC A7 15-H8-H11 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWIGYINPYDGWGDYNQKFQGK VTMTRDTSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDGYYRDADVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV

					QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
391	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	VH CDR1	aa	DYYIN
392	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
393	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
394	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
395	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	VL CDR2	aa	KVSNRFS
396	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	VL CDR3	aa	SQSSTAPWT
397	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
398	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	VL	aa	DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
399	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
400	BCMA-40 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-D4-A12 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
401	BCMA-41	BC 7A4 96-D4-D7	VH CDR1	aa	DYYIN
402	BCMA-41	BC 7A4 96-D4-D7	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG

403	BCMA-41	BC 7A4 96-D4-D7	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
404	BCMA-41	BC 7A4 96-D4-D7	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
405	BCMA-41	BC 7A4 96-D4-D7	VL CDR2	aa	KVSNRFS
406	BCMA-41	BC 7A4 96-D4-D7	VL CDR3	aa	SQSSIYPWT
407	BCMA-41	BC 7A4 96-D4-D7	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
408	BCMA-41	BC 7A4 96-D4-D7	VL	aa	DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
409	BCMA-41	BC 7A4 96-D4-D7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
410	BCMA-41 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-D4-D7 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
411	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VH CDR1	aa	DYYIN
412	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
413	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
414	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
415	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VL CDR2	aa	KVSNRFS

416	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VL CDR3	aa	SQSTYPEFT
417	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
418	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VL	aa	DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
419	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
420	BCMA-42 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-D4-E7 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
421	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	VH CDR1	aa	DYYIN
422	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
423	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
424	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
425	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	VL CDR2	aa	KVSNRFS
426	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	VL CDR3	aa	SQSSTAPWT
427	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
428	BCMA-43	BC 7A4 96-	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF

		F4-A12			SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
429	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
430	BCMA-43 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-F4-A12 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
431	BCMA-44	BC 7A4 96-F4-D7	VH CDR1	aa	DYYIN
432	BCMA-44	BC 7A4 96-F4-D7	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
433	BCMA-44	BC 7A4 96-F4-D7	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
434	BCMA-44	BC 7A4 96-F4-D7	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
435	BCMA-44	BC 7A4 96-F4-D7	VL CDR2	aa	KVSNRFS
436	BCMA-44	BC 7A4 96-F4-D7	VL CDR3	aa	SQSSIYPWT
437	BCMA-44	BC 7A4 96-F4-D7	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
438	BCMA-44	BC 7A4 96-F4-D7	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
439	BCMA-44	BC 7A4 96-F4-D7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK

440	BCMA-44 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-F4-D7 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
441	BCMA-45	BC 7A4 96-F4-E7	VH CDR1	aa	DYYIN
442	BCMA-45	BC 7A4 96-F4-E7	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
443	BCMA-45	BC 7A4 96-F4-E7	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
444	BCMA-45	BC 7A4 96-F4-E7	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
445	BCMA-45	BC 7A4 96-F4-E7	VL CDR2	aa	KVSNRFS
446	BCMA-45	BC 7A4 96-F4-E7	VL CDR3	aa	SQSTYPEFT
447	BCMA-45	BC 7A4 96-F4-E7	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
448	BCMA-45	BC 7A4 96-F4-E7	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
449	BCMA-45	BC 7A4 96-F4-E7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
450	BCMA-45 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-F4-E7 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL

					QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
451	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VH CDR1	aa	DYYIN
452	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNEKFTG
453	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
454	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
455	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VL CDR2	aa	KVSNRFS
456	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VL CDR3	aa	SQSSTAPWT
457	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
458	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
459	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
460	BCMA-46 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-G2-A12 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
461	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VH CDR1	aa	DYYIN

462	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNEKFTG
463	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
464	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
465	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VL CDR2	aa	KVSNRFS
466	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VL CDR3	aa	SQSSIYPWT
467	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
468	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
469	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
470	BCMA-47 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-G2-D7 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
471	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	VH CDR1	aa	DYYIN
472	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNEKFTG
473	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
474	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH

475	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	VL CDR2	aa	KVSNRFS
476	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	VL CDR3	aa	SQSTYPEFT
477	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
478	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
479	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
480	BCMA-48 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-G2-E7 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
481	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VH CDR1	aa	DYYIN
482	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
483	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
484	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
485	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VL CDR2	aa	KVSNRFS
486	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VL CDR3	aa	SQSSTAPWT
487	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR

					VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
488	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
489	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
490	BCMA-49 HL x CD3 HL	BC 7A4 97-A3-A12 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
491	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	VH CDR1	aa	DYYIN
492	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
493	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
494	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
495	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	VL CDR2	aa	KVSNRFS
496	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	VL CDR3	aa	SQSSIYPWT
497	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
498	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
499	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR

					VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
500	BCMA-50 HL x CD3 HL	BC 7A4 97-A3-D7 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
501	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VH CDR1	aa	DYYIN
502	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
503	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
504	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
505	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VL CDR2	aa	KVSNRFS
506	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VL CDR3	aa	SQSTYPEFT
507	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS
508	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
509	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
510	BCMA-51 HL x CD3 HL	BC 7A4 97-A3-E7 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS

					DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
511	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	VH CDR1	aa	NAWMD
512	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	VH CDR2	aa	QITAKSNNYATYYAEPVKG
513	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	VH CDR3	aa	DGYH
514	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	VL CDR1	aa	RASEDIRNGLA
515	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	VL CDR2	aa	NANSLHT
516	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	VL CDR3	aa	EDTSKYPYT
517	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	VH	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAEPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSS
518	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGETVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGS GTEFTLKISSLQPEDEATYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIK
519	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	scFv	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAEPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGETVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTEF TLKISSLQPEDEATYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIK
520	BCMA-52 HL x CD3 HL	BC E11 19-F11-F8 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAEPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGETVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTEF TLKISSLQPEDEATYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA

					EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
521	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VH CDR1	aa	NAWMD
522	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VH CDR2	aa	QITAKSNNYATYYAAPVKG
523	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VH CDR3	aa	DGYH
524	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VL CDR1	aa	RASEDIRNGLA
525	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VL CDR2	aa	NANSLHS
526	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VL CDR3	aa	EDTSKYPYT
527	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VH	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSS
528	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTIKCRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSMQPEDEGTYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIK
529	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	scFv	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIKCRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSMQPEDEGTYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIK
530	BCMA-53 HL x CD3 HL	BC E11 19-G3-F8 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIKCRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSMQPEDEGTYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
531	BCMA-54	BC E11 19-B2-F8	VH CDR1	aa	NAWMD
532	BCMA-54	BC E11 19-B2-F8	VH CDR2	aa	QITAKSNNYATYYAAPVKG

533	BCMA-54	BC E11 19-B2-F8	VH CDR3	aa	DGYH
534	BCMA-54	BC E11 19-B2-F8	VL CDR1	aa	RASEDIRNGLA
535	BCMA-54	BC E11 19-B2-F8	VL CDR2	aa	NANSLHT
536	BCMA-54	BC E11 19-B2-F8	VL CDR3	aa	EDTSKYPYT
537	BCMA-54	BC E11 19-B2-F8	VH	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSS
538	BCMA-54	BC E11 19-B2-F8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDEAIYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIK
539	BCMA-54	BC E11 19-B2-F8	scFv	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDEAIYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIK
540	BCMA-54 HL x CD3 HL	BC E11 19-B2-F8 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDEAIYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
541	BCMA-55	BC E11-20-H9-E9	VH CDR1	aa	NAWMD
542	BCMA-55	BC E11-20-H9-E9	VH CDR2	aa	QITAKSNNYATYYAAPVKG
543	BCMA-55	BC E11-20-H9-E9	VH CDR3	aa	DGYH
544	BCMA-55	BC E11-20-H9-E9	VL CDR1	aa	RASEDIRNGLA
545	BCMA-55	BC E11-20-H9-E9	VL CDR2	aa	NANSLHT
546	BCMA-55	BC E11-20-H9-E9	VL CDR3	aa	EETLKYPYT

547	BCMA-55	BC E11-20-H9-E9	VH	aa	EVQLVESGGSLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKEEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSS
548	BCMA-55	BC E11-20-H9-E9	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGS GTDFTLTISNLQPEDEATYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
549	BCMA-55	BC E11-20-H9-E9	scFv	aa	EVQLVESGGSLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKEEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTDF TLTISNLQPEDEATYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
550	BCMA-55 HL x CD3 HL	BC E11-20-H9-E9 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGSLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKEEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTDF TLTISNLQPEDEATYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
551	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	VH CDR1	aa	NAWMD
552	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	VH CDR2	aa	QITAKSNNYATYYAEPVKG
553	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	VH CDR3	aa	DGYH
554	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	VL CDR1	aa	RASEDIRNGLA
555	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	VL CDR2	aa	NANSLHT
556	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	VL CDR3	aa	EETLKYPYT
557	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	VH	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAEPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSS
558	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGETVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGS GTEFTLKISSLQPEDEATYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK

559	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	scFv	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAEPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGETVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTEF TLKISSLQPEDEATYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
560	BCMA-56 HL x CD3 HL	BC E11-19-F11-E9 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAEPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGETVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTEF TLKISSLQPEDEATYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
561	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	VH CDR1	aa	NAWMD
562	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	VH CDR2	aa	QITAKSNNYATYYAAPVKG
563	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	VH CDR3	aa	DGYH
564	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	VL CDR1	aa	RASEDIRNGLA
565	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	VL CDR2	aa	NANSLHT
566	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	VL CDR3	aa	EETLKYPYT
567	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	VH	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSS
568	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDEAIYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
569	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	scFv	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDEAIYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK

570	BCMA-57 HL x CD3 HL	BC E11-19-B2-E9 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDEAIYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
571	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VH CDR1	aa	NAWMD
572	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VH CDR2	aa	QITAKSNNYATYYAAPVKG
573	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VH CDR3	aa	DGYH
574	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VL CDR1	aa	RASEDIRNGLA
575	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VL CDR2	aa	NANSLHS
576	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VL CDR3	aa	EETLKYPYT
577	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VH	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSS
578	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTIKCRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSMQPEDEGTYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
579	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	scFv	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIKCRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSMQPEDEGTYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
580	BCMA-58 HL x CD3 HL	BC E11-19-G3-E9 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIKCRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSMQPEDEGTYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED

425

					TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
581	BCMA-59	BC 5G9-91-D2	VH CDR1	aa	NYDMA
582	BCMA-59	BC 5G9-91-D2	VH CDR2	aa	SIITSGGDNYYRDSVKG
583	BCMA-59	BC 5G9-91-D2	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
584	BCMA-59	BC 5G9-91-D2	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD
585	BCMA-59	BC 5G9-91-D2	VL CDR2	aa	GASNRHT
586	BCMA-59	BC 5G9-91-D2	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
587	BCMA-59	BC 5G9-91-D2	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSS
588	BCMA-59	BC 5G9-91-D2	VL	aa	EIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
589	BCMA-59	BC 5G9-91-D2	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
590	BCMA-59 HL x CD3 HL	BC 5G9-91-D2 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
591	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	VH CDR1	aa	NYDMA

592	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	VH CDR2	aa	SIITSGGDNYYRDSVKG
593	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
594	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD
595	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	VL CDR2	aa	GASNRHT
596	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
597	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSS
598	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GREFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
599	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGREFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
600	BCMA-60 HL x CD3 HL	BC 5G9-91-C7 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGREFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
601	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VH CDR1	aa	NYDMA
602	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VH CDR2	aa	SIITSGGDNYYRDSVKG
603	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
604	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD

605	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VL CDR2	aa	GASNRHT
606	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
607	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSS
608	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
609	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
610	BCMA-61 HL x CD3 HL	BC 5G9-91-E4 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
611	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	VH CDR1	aa	NYDMA
612	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	VH CDR2	aa	SIITSGGDNYYRDSVKG
613	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
614	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD
615	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	VL CDR2	aa	GASNRHT
616	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
617	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR

					FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSS
618	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISSLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
619	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
620	BCMA-62 HL x CD3 HL	BC 5G9-92-E10 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
621	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VH CDR1	aa	NYDMA
622	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
623	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VH CDR3	aa	QDYYTDYMGFAY
624	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
625	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VL CDR2	aa	GASSLQD
626	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VL CDR3	aa	QQSYKYPLT
627	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSS
628	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGTKVEIK
629	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR

					FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGTKVEIK
630	BCMA-63 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-C8 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
631	BCMA-64	BC 3A4-37-C9	VH CDR1	aa	NYDMA
632	BCMA-64	BC 3A4-37-C9	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
633	BCMA-64	BC 3A4-37-C9	VH CDR3	aa	QDYYTDYMGFAY
634	BCMA-64	BC 3A4-37-C9	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
635	BCMA-64	BC 3A4-37-C9	VL CDR2	aa	GASSLQD
636	BCMA-64	BC 3A4-37-C9	VL CDR3	aa	QQSYKYPLT
637	BCMA-64	BC 3A4-37-C9	VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSS
638	BCMA-64	BC 3A4-37-C9	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSMQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGTKVEIK
639	BCMA-64	BC 3A4-37-C9	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSMQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGTKVEIK
640	BCMA-64 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-C9 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG

					GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSMQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
641	BCMA-65	BC 3A4-37-E11	VH CDR1	aa	NYDMA
642	BCMA-65	BC 3A4-37-E11	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
643	BCMA-65	BC 3A4-37-E11	VH CDR3	aa	QDYYTDYMGFAY
644	BCMA-65	BC 3A4-37-E11	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
645	BCMA-65	BC 3A4-37-E11	VL CDR2	aa	GASSLQD
646	BCMA-65	BC 3A4-37-E11	VL CDR3	aa	QQSYKYPLT
647	BCMA-65	BC 3A4-37-E11	VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSS
648	BCMA-65	BC 3A4-37-E11	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTHYTLTISSLQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGTKVEIK
649	BCMA-65	BC 3A4-37-E11	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTHYTLTISSLQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGTKVEIK
650	BCMA-65 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-E11 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTHYTLTISSLQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV

					QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
651	BCMA-66	BC 3A4-37-C8-G1	VH CDR1	aa	NYDMA
652	BCMA-66	BC 3A4-37-C8-G1	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
653	BCMA-66	BC 3A4-37-C8-G1	VH CDR3	aa	QDYYTDYMGFAY
654	BCMA-66	BC 3A4-37-C8-G1	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
655	BCMA-66	BC 3A4-37-C8-G1	VL CDR2	aa	GASSLQD
656	BCMA-66	BC 3A4-37-C8-G1	VL CDR3	aa	AGPHKYPLT
657	BCMA-66	BC 3A4-37-C8-G1	VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSS
658	BCMA-66	BC 3A4-37-C8-G1	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKVEIK
659	BCMA-66	BC 3A4-37-C8-G1	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKVEIK
660	BCMA-66 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-C8-G1 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
661	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	VH CDR1	aa	NYDMA
662	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG

663	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	VH CDR3	aa	QDYYTDYMGFAY
664	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
665	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	VL CDR2	aa	GASSLQD
666	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	VL CDR3	aa	AGPHKYPLT
667	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSS
668	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTHYTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKVEIK
669	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTHYTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKVEIK
670	BCMA-67 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-E11-G1 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTHYTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
671	BCMA-68	BC 3A4-37-C8-G8	VH CDR1	aa	NYDMA
672	BCMA-68	BC 3A4-37-C8-G8	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
673	BCMA-68	BC 3A4-37-C8-G8	VH CDR3	aa	QDYYTDYMGFAY
674	BCMA-68	BC 3A4-37-C8-G8	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
675	BCMA-68	BC 3A4-37-C8-G8	VL CDR2	aa	GASSLQD

676	BCMA-68	BC 3A4-37-C8-G8	VL CDR3	aa	QQSRNYQQT
677	BCMA-68	BC 3A4-37-C8-G8	VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSS
678	BCMA-68	BC 3A4-37-C8-G8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIK
679	BCMA-68	BC 3A4-37-C8-G8	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIK
680	BCMA-68 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-C8-G8 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
681	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	VH CDR1	aa	NYDMA
682	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
683	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	VH CDR3	aa	QDYYTDYMGFAY
684	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
685	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	VL CDR2	aa	GASSLQD
686	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	VL CDR3	aa	QQSRNYQQT
687	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSS
688	BCMA-69	BC 3A4-37-	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS

		E11-G8			GTHYTLTISSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIK
689	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTHYTLTISSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIK
690	BCMA-69 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-E11-G8 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTHYTLTISSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
691	BCMA-70	BC 3A4-37-A11-G8	VH CDR1	aa	NYDMA
692	BCMA-70	BC 3A4-37-A11-G8	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
693	BCMA-70	BC 3A4-37-A11-G8	VH CDR3	aa	QDYYTDYMGFAY
694	BCMA-70	BC 3A4-37-A11-G8	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
695	BCMA-70	BC 3A4-37-A11-G8	VL CDR2	aa	GASSLQD
696	BCMA-70	BC 3A4-37-A11-G8	VL CDR3	aa	QQSRNYQQT
697	BCMA-70	BC 3A4-37-A11-G8	VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSS
698	BCMA-70	BC 3A4-37-A11-G8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTEFTLTISSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIK
699	BCMA-70	BC 3A4-37-A11-G8	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTEFTLTISSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIK

700	BCMA-70 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-A11-G8 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTEFTLTISSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
701	BCMA-71	BC 3A4-37-A11-G1	VH CDR1	aa	NYDMA
702	BCMA-71	BC 3A4-37-A11-G1	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
703	BCMA-71	BC 3A4-37-A11-G1	VH CDR3	aa	QDYYTDYMGFAY
704	BCMA-71	BC 3A4-37-A11-G1	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
705	BCMA-71	BC 3A4-37-A11-G1	VL CDR2	aa	GASSLQD
706	BCMA-71	BC 3A4-37-A11-G1	VL CDR3	aa	AGPHKYPLT
707	BCMA-71	BC 3A4-37-A11-G1	VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSS
708	BCMA-71	BC 3A4-37-A11-G1	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTEFTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKVEIK
709	BCMA-71	BC 3A4-37-A11-G1	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTEFTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKVEIK
710	BCMA-71 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-A11-G1 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTEFTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN

					NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
711	BCMA-72	BC 3A4-37-C9-G1	VH CDR1	aa	NYDMA
712	BCMA-72	BC 3A4-37-C9-G1	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
713	BCMA-72	BC 3A4-37-C9-G1	VH CDR3	aa	QDYYTDYMGFAY
714	BCMA-72	BC 3A4-37-C9-G1	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
715	BCMA-72	BC 3A4-37-C9-G1	VL CDR2	aa	GASSLQD
716	BCMA-72	BC 3A4-37-C9-G1	VL CDR3	aa	AGPHKYPLT
717	BCMA-72	BC 3A4-37-C9-G1	VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSS
718	BCMA-72	BC 3A4-37-C9-G1	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSMQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKVEIK
719	BCMA-72	BC 3A4-37-C9-G1	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSMQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKVEIK
720	BCMA-72 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-C9-G1 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSMQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
721	BCMA-73	BC 3A4-37-C9-G8	VH CDR1	aa	NYDMA

722	BCMA-73	BC 3A4-37-C9-G8	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
723	BCMA-73	BC 3A4-37-C9-G8	VH CDR3	aa	QDYYTDYMGFAY
724	BCMA-73	BC 3A4-37-C9-G8	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
725	BCMA-73	BC 3A4-37-C9-G8	VL CDR2	aa	GASSLQD
726	BCMA-73	BC 3A4-37-C9-G8	VL CDR3	aa	QQSRNYQQT
727	BCMA-73	BC 3A4-37-C9-G8	VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSS
728	BCMA-73	BC 3A4-37-C9-G8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSMQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIK
729	BCMA-73	BC 3A4-37-C9-G8	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSMQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIK
730	BCMA-73 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-C9-G8 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSMQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
731	BCMA-74	BC C3-33-D7-B1	VH CDR1	aa	NFDMA
732	BCMA-74	BC C3-33-D7-B1	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
733	BCMA-74	BC C3-33-D7-B1	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
734	BCMA-74	BC C3-33-D7-B1	VL CDR1	aa	RASQGISNYLN

735	BCMA-74	BC C3-33-D7-B1	VL CDR2	aa	YTSNLQS
736	BCMA-74	BC C3-33-D7-B1	VL CDR3	aa	MGQTISSYT
737	BCMA-74	BC C3-33-D7-B1	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
738	BCMA-74	BC C3-33-D7-B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
739	BCMA-74	BC C3-33-D7-B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
740	BCMA-74 HL x CD3 HL	BC C3-33-D7-B1 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
741	BCMA-75	BC C3-33-F8-B1	VH CDR1	aa	NFDMA
742	BCMA-75	BC C3-33-F8-B1	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
743	BCMA-75	BC C3-33-F8-B1	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
744	BCMA-75	BC C3-33-F8-B1	VL CDR1	aa	RASQGISNYLN
745	BCMA-75	BC C3-33-F8-B1	VL CDR2	aa	YTSNLQS
746	BCMA-75	BC C3-33-F8-B1	VL CDR3	aa	MGQTISSYT
747	BCMA-75	BC C3-33-F8-B1	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR

					FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
748	BCMA-75	BC C3-33-F8-B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
749	BCMA-75	BC C3-33-F8-B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
750	BCMA-75 HL x CD3 HL	BC C3-33-F8-B1 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
751	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	VH CDR1	aa	NFDMA
752	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
753	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
754	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	VL CDR1	aa	RASQGISNYLN
755	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	VL CDR2	aa	YTSNLQS
756	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	VL CDR3	aa	MGQTISSYT
757	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
758	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
759	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR

					FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
760	BCMA-76 HL x CD3 HL	BC C3-33-F9-B1 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
761	BCMA-77	BC C3-33-F10B1	VH CDR1	aa	NFDMA
762	BCMA-77	BC C3-33-F10B1	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
763	BCMA-77	BC C3-33-F10B1	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
764	BCMA-77	BC C3-33-F10B1	VL CDR1	aa	RASQGISNYLN
765	BCMA-77	BC C3-33-F10B1	VL CDR2	aa	YTSNLQS
766	BCMA-77	BC C3-33-F10B1	VL CDR3	aa	MGQTISSYT
767	BCMA-77	BC C3-33-F10B1	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
768	BCMA-77	BC C3-33-F10B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
769	BCMA-77	BC C3-33-F10B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
770	BCMA-77 HL x CD3 HL	BC C3-33-F10B1 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG

					GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
771	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	VH CDR1	aa	NFDMA
772	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
773	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
774	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	VL CDR1	aa	RASQGISNHLN
775	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	VL CDR2	aa	YTSNLQS
776	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	VL CDR3	aa	QQYFDRPYT
777	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
778	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGRAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
779	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGRAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
780	BCMA-78 HL x CD3 HL	BC E5-33-A11-A10 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGRAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV

					QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
781	BCMA-79	BC E5-33-B11-A10	VH CDR1	aa	NFDMA
782	BCMA-79	BC E5-33-B11-A10	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
783	BCMA-79	BC E5-33-B11-A10	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
784	BCMA-79	BC E5-33-B11-A10	VL CDR1	aa	RASQGISNHLN
785	BCMA-79	BC E5-33-B11-A10	VL CDR2	aa	YTSNLQS
786	BCMA-79	BC E5-33-B11-A10	VL CDR3	aa	QQYFDRPYT
787	BCMA-79	BC E5-33-B11-A10	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
788	BCMA-79	BC E5-33-B11-A10	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
789	BCMA-79	BC E5-33-B11-A10	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
790	BCMA-79 HL x CD3 HL	BC E5-33-B11-A10 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
791	BCMA-80	BC E5-33-G11-A10	VH CDR1	aa	NFDMA
792	BCMA-80	BC E5-33-G11-A10	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG

793	BCMA-80	BC E5-33-G11-A10	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
794	BCMA-80	BC E5-33-G11-A10	VL CDR1	aa	RASQGISNHLN
795	BCMA-80	BC E5-33-G11-A10	VL CDR2	aa	YTSNLQS
796	BCMA-80	BC E5-33-G11-A10	VL CDR3	aa	QQYFDRPYT
797	BCMA-80	BC E5-33-G11-A10	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
798	BCMA-80	BC E5-33-G11-A10	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNHLNWFQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
799	BCMA-80	BC E5-33-G11-A10	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNHLNWFQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
800	BCMA-80 HL x CD3 HL	BC E5-33-G11-A10 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNHLNWFQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
801	BCMA-81	BC E5-33-G12-A10	VH CDR1	aa	NFDMA
802	BCMA-81	BC E5-33-G12-A10	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
803	BCMA-81	BC E5-33-G12-A10	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
804	BCMA-81	BC E5-33-G12-A10	VL CDR1	aa	RASQGISNHLN
805	BCMA-81	BC E5-33-G12-A10	VL CDR2	aa	YTSNLQS

806	BCMA-81	BC E5-33-G12-A10	VL CDR3	aa	QQYFDRPYT
807	BCMA-81	BC E5-33-G12-A10	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
808	BCMA-81	BC E5-33-G12-A10	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGERVTITCRASQGISNHLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
809	BCMA-81	BC E5-33-G12-A10	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGERVTITCRASQGISNHLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
810	BCMA-81 HL x CD3 HL	BC E5-33-G12-A10 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGERVTITCRASQGISNHLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
811	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	VH CDR1	aa	NFDMA
812	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
813	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
814	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	VL CDR1	aa	RASQGISNHLN
815	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	VL CDR2	aa	YTSNLQS
816	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	VL CDR3	aa	QQYSNLPYT
817	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
818	BCMA-82	BC E5-33-	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGRAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS

		A11-B8			GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGTKVEIK
819	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGRAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGTKVEIK
820	BCMA-82 HL x CD3 HL	BC E5-33-A11-B8 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGRAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
821	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VH CDR1	aa	NFDMA
822	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
823	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
824	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VL CDR1	aa	RASQGISNHLN
825	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VL CDR2	aa	YTSNLQS
826	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VL CDR3	aa	QQYSNLPYT
827	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
828	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGTKVEIK
829	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGTKVEIK

830	BCMA-83 HL x CD3 HL	BC E5-33-B11-B8 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
831	BCMA-84	BC E5-33-G12-B8	VH CDR1	aa	NFDMA
832	BCMA-84	BC E5-33-G12-B8	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
833	BCMA-84	BC E5-33-G12-B8	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
834	BCMA-84	BC E5-33-G12-B8	VL CDR1	aa	RASQGISNHLN
835	BCMA-84	BC E5-33-G12-B8	VL CDR2	aa	YTSNLQS
836	BCMA-84	BC E5-33-G12-B8	VL CDR3	aa	QQYSNLPYT
837	BCMA-84	BC E5-33-G12-B8	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
838	BCMA-84	BC E5-33-G12-B8	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGERVTITCRASQGISNHLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGTKVEIK
839	BCMA-84	BC E5-33-G12-B8	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGERVTITCRASQGISNHLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGTKVEIK
840	BCMA-84 HL x CD3 HL	BC E5-33-G12-B8 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGERVTITCRASQGISNHLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN

					NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
841	BCMA-85	BC C6-97-G5	VH CDR1	aa	NFGMN
842	BCMA-85	BC C6-97-G5	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
843	BCMA-85	BC C6-97-G5	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
844	BCMA-85	BC C6-97-G5	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
845	BCMA-85	BC C6-97-G5	VL CDR2	aa	YTSRLHS
846	BCMA-85	BC C6-97-G5	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT
847	BCMA-85	BC C6-97-G5	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSS
848	BCMA-85	BC C6-97-G5	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
849	BCMA-85	BC C6-97-G5	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
850	BCMA-85 HL x CD3 HL	BC C6-97-G5 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
851	BCMA-86	BC C6-98-C8	VH CDR1	aa	NFGMN

852	BCMA-86	BC C6-98-C8	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
853	BCMA-86	BC C6-98-C8	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
854	BCMA-86	BC C6-98-C8	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
855	BCMA-86	BC C6-98-C8	VL CDR2	aa	YTSRLHS
856	BCMA-86	BC C6-98-C8	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT
857	BCMA-86	BC C6-98-C8	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSS
858	BCMA-86	BC C6-98-C8	VL	aa	DIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYSLTISNLQPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
859	BCMA-86	BC C6-98-C8	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYSLTISNLQPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
860	BCMA-86 HL x CD3 HL	BC C6-98-C8 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYSLTISNLQPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
861	BCMA-87	BC C6-97-A6	VH CDR1	aa	NFGMN
862	BCMA-87	BC C6-97-A6	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
863	BCMA-87	BC C6-97-A6	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
864	BCMA-87	BC C6-97-A6	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN

449

865	BCMA-87	BC C6-97-A6	VL CDR2	aa	YTSRLHS
866	BCMA-87	BC C6-97-A6	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT
867	BCMA-87	BC C6-97-A6	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSS
868	BCMA-87	BC C6-97-A6	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
869	BCMA-87	BC C6-97-A6	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
870	BCMA-87 HL x CD3 HL	BC C6-97-A6 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
871	BCMA-88	BC C6-98-C8-E3	VH CDR1	aa	NFGMN
872	BCMA-88	BC C6-98-C8-E3	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
873	BCMA-88	BC C6-98-C8-E3	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
874	BCMA-88	BC C6-98-C8-E3	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
875	BCMA-88	BC C6-98-C8-E3	VL CDR2	aa	YTSRLHS
876	BCMA-88	BC C6-98-C8-E3	VL CDR3	aa	QSFATLPWT
877	BCMA-88	BC C6-98-C8-E3	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR

					FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSS
878	BCMA-88	BC C6-98-C8-E3	VL	aa	DIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYSLTISNLQPEDIATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
879	BCMA-88	BC C6-98-C8-E3	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYSLTISNLQPEDIATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
880	BCMA-88 HL x CD3 HL	BC C6-98-C8-E3 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYSLTISNLQPEDIATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
881	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	VH CDR1	aa	NFGMN
882	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
883	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
884	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
885	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	VL CDR2	aa	YTSRLHS
886	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	VL CDR3	aa	QSFATLPWT
887	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSS
888	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYTFTISNLQPEDIATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
889	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR

					FVFSSDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTFTISNLQPEDIATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
890	BCMA-89 HL x CD3 HL	BC C6-98-A1-E3 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTFTISNLQPEDIATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
891	BCMA-90	BC C6-97-G5-E3	VH CDR1	aa	NFGMN
892	BCMA-90	BC C6-97-G5-E3	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
893	BCMA-90	BC C6-97-G5-E3	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
894	BCMA-90	BC C6-97-G5-E3	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
895	BCMA-90	BC C6-97-G5-E3	VL CDR2	aa	YTSRLHS
896	BCMA-90	BC C6-97-G5-E3	VL CDR3	aa	QSFATLPWT
897	BCMA-90	BC C6-97-G5-E3	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSS
898	BCMA-90	BC C6-97-G5-E3	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLEPEDIATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
899	BCMA-90	BC C6-97-G5-E3	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEPEDIATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
900	BCMA-90 HL x CD3 HL	BC C6-97-G5-E3 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG

					GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEPEDIATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
901	BCMA-91	BC C6-97-A6-E3	VH CDR1	aa	NFGMN
902	BCMA-91	BC C6-97-A6-E3	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
903	BCMA-91	BC C6-97-A6-E3	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
904	BCMA-91	BC C6-97-A6-E3	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
905	BCMA-91	BC C6-97-A6-E3	VL CDR2	aa	YTSRLHS
906	BCMA-91	BC C6-97-A6-E3	VL CDR3	aa	QSFATLPWT
907	BCMA-91	BC C6-97-A6-E3	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSS
908	BCMA-91	BC C6-97-A6-E3	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLEQEDIATYFCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
909	BCMA-91	BC C6-97-A6-E3	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEQEDIATYFCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
910	BCMA-91 HL x CD3 HL	BC C6-97-A6-E3 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEQEDIATYFCQSFATLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV

453

453

					QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
911	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VH CDR1	aa	NFGMN
912	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
913	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
914	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
915	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VL CDR2	aa	YTSRLHS
916	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VL CDR3	aa	QHFRTLPWT
917	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSS
918	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLEPEDIATYYCQHFRTLPWTFGQGTKVEIK
919	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEPEDIATYYCQHFRTLPWTFGQGTKVEIK
920	BCMA-92 HL x CD3 HL	BC C6-97-G5-G9 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEPEDIATYYCQHFRTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
921	BCMA-93	BC C6-98-C8-G9	VH CDR1	aa	NFGMN
922	BCMA-93	BC C6-98-C8-G9	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG

923	BCMA-93	BC C6-98-C8-G9	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
924	BCMA-93	BC C6-98-C8-G9	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
925	BCMA-93	BC C6-98-C8-G9	VL CDR2	aa	YTSRLHS
926	BCMA-93	BC C6-98-C8-G9	VL CDR3	aa	QHFRTLPWT
927	BCMA-93	BC C6-98-C8-G9	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSS
928	BCMA-93	BC C6-98-C8-G9	VL	aa	DIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYSLTISNLQPEDIATYYCQHFRTLPWTFGQGTKVEIK
929	BCMA-93	BC C6-98-C8-G9	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYSLTISNLQPEDIATYYCQHFRTLPWTFGQGTKVEIK
930	BCMA-93 HL x CD3 HL	BC C6-98-C8-G9 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYSLTISNLQPEDIATYYCQHFRTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
931	BCMA-94	BC C6-97-A6-G9	VH CDR1	aa	NFGMN
932	BCMA-94	BC C6-97-A6-G9	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
933	BCMA-94	BC C6-97-A6-G9	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
934	BCMA-94	BC C6-97-A6-G9	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
935	BCMA-94	BC C6-97-A6-G9	VL CDR2	aa	YTSRLHS

936	BCMA-94	BC C6-97-A6-G9	VL CDR3	aa	QHFRTLPWT
937	BCMA-94	BC C6-97-A6-G9	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSS
938	BCMA-94	BC C6-97-A6-G9	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLEQEDIATYFCQHFRTLPWTFGQGTKVEIK
939	BCMA-94	BC C6-97-A6-G9	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEQEDIATYFCQHFRTLPWTFGQGTKVEIK
940	BCMA-94 HL x CD3 HL	BC C6-97-A6-G9 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEQEDIATYFCQHFRTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
941	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	VH CDR1	aa	NFGMN
942	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
943	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
944	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
945	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	VL CDR2	aa	YTSRLHS
946	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	VL CDR3	aa	QHFRTLPWT
947	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSS
948	BCMA-95	BC C6-98-	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS

		A1-G9			GTDYTFTISNLQPEDIATYFCQHFRTLPWTFGQGTKVEIK
949	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTFTISNLQPEDIATYFCQHFRTLPWTFGQGTKVEIK
950	BCMA-95 HL x CD3 HL	BC C6-98-A1-G9 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTFTISNLQPEDIATYFCQHFRTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
951	BCMA-96	BC C6 98-A1	VH CDR1	aa	NFGMN
952	BCMA-96	BC C6 98-A1	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
953	BCMA-96	BC C6 98-A1	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
954	BCMA-96	BC C6 98-A1	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
955	BCMA-96	BC C6 98-A1	VL CDR2	aa	YTSRLHS
956	BCMA-96	BC C6 98-A1	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT
957	BCMA-96	BC C6 98-A1	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSS
958	BCMA-96	BC C6 98-A1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYTFTISNLQPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
959	BCMA-96	BC C6 98-A1	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTFTISNLQPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
960	BCMA-96 HL x	BC C6 98-	bispecific	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR

	CD3 HL	A1 HL x CD3 HL	molecule		FVFSSDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTFTISNLQPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL	
961	BCMA-97	BC B12-33-G2-B2	VH CDR1	aa	NFDMA
962	BCMA-97	BC B12-33-G2-B2	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
963	BCMA-97	BC B12-33-G2-B2	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
964	BCMA-97	BC B12-33-G2-B2	VL CDR1	aa	RASQGISNNLN
965	BCMA-97	BC B12-33-G2-B2	VL CDR2	aa	YTSNLQS
966	BCMA-97	BC B12-33-G2-B2	VL CDR3	aa	QQFTSLPYT
967	BCMA-97	BC B12-33-G2-B2	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
968	BCMA-97	BC B12-33-G2-B2	VL	aa	DIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIK
969	BCMA-97	BC B12-33-G2-B2	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIK
970	BCMA-97 HL x CD3 HL	BC B12-33-G2-B2 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV

					QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
971	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	VH CDR1	aa	NFDMA
972	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
973	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
974	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	VL CDR1	aa	RANQGISNNLN
975	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	VL CDR2	aa	YTSNLQS
976	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	VL CDR3	aa	QQFTSLPYT
977	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
978	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRANQGISNNLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIK
979	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRANQGISNNLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIK
980	BCMA-98 HL x CD3 HL	BC B12-33-A4-B2 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRANQGISNNLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
981	BCMA-99	BC B12-33-A5-B2	VH CDR1	aa	NFDMA
982	BCMA-99	BC B12-33-A5-B2	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG

983	BCMA-99	BC B12-33-A5-B2	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
984	BCMA-99	BC B12-33-A5-B2	VL CDR1	aa	RASQGISNNLN
985	BCMA-99	BC B12-33-A5-B2	VL CDR2	aa	YTSNLQS
986	BCMA-99	BC B12-33-A5-B2	VL CDR3	aa	QQFTSLPYT
987	BCMA-99	BC B12-33-A5-B2	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
988	BCMA-99	BC B12-33-A5-B2	VL	aa	DIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIK
989	BCMA-99	BC B12-33-A5-B2	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIK
990	BCMA-99 HL x CD3 HL	BC B12-33-A5-B2 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
991	BCMA-100	BC B12-33-A5-C10	VH CDR1	aa	NFDMA
992	BCMA-100	BC B12-33-A5-C10	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
993	BCMA-100	BC B12-33-A5-C10	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
994	BCMA-100	BC B12-33-A5-C10	VL CDR1	aa	RASQGISNNLN
995	BCMA-100	BC B12-33-A5-C10	VL CDR2	aa	YTSNLQS

996	BCMA-100	BC B12-33-A5-C10	VL CDR3	aa	QQFAHLPYT
997	BCMA-100	BC B12-33-A5-C10	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
998	BCMA-100	BC B12-33-A5-C10	VL	aa	DIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFAHLPYTFGQGTKLEIK
999	BCMA-100	BC B12-33-A5-C10	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFAHLPYTFGQGTKLEIK
1000	BCMA-100 HL x CD3 HL	BC B12-33-A5-C10 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFAHLPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
1001	human BCMA		human	na	atgttgcagatggctgggcagtgctcccaaaatgaatattttgacagtttgttgcatgcttgcatac cttgtcaacttcgatgttcttctaatactcctcctctaacatgtcagcgttattgtaatgcaagtgt gaccaattcagtgaaaggaacgaatgcgattctctggacctgtttgggactgagcttaataatttct ttggcagttttcgtgctaatgtttttgctaaggaagataaactctgaaccattaaaggacgagttta aaaacacaggatcaggtctcctgggcatggctaacattgacctggaaaagagcaggactggtgatga aattattcttccgagaggcctcgagtacacggtggaagaatgcacctgtgaagactgcatcaagagc aaaccgaaggtcgactctgaccattgctttccactcccagctatggaggaaggcgcaaccattcttg tcaccacgaaaacgaatgactattgcaagagcctgccagctgctttgagtgctacggagatagagaa atcaatttctgctaggtaa
1002	human BCMA		human	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAILWTCLGLSLIIS LAVFVLMFLLRKINSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRTGDEIILPRGLEYTVEECTCEDCIKS KPKVDSDHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCKSLPAALSATEIEKSISAR
1003	mouse BCMA		murine	na	atggcgcaacagtgtttccacagtgaatattttgacagtctgctgcatgcttgcaaaccgtgtcact tgcgatgttccaaccctcctgcaacctgtcagccttactgtgatccaagcgtgaccagttcagtgaa

				agggacgtacacggtgctctggatcttcttggggctgaccttggtcctctctttggcacttttcaca atctcattcttgctgaggaagatgaaccccgaggccctgaaggacgagcctcaaagcccaggtcagc ttgacggatcggctcagctggacaaggccgacaccgagctgactaggatcagggctggtgacgacag gatctttccccgaagcctggagtatacagtggaagagtgcacctgtgaggactgtgtcaagagcaaa cccaaggggattctgaccatttcttcccgcttccagccatggaggaggggcaaccattcttgtca ccacaaaaacgggtgactacggcaagtcaagtgtgccaactgctttgcaaagtgtcatggggatgga gaagccaactcacactagataa
1004	mouse BCMA	murine	aa	MAQQCFHSEYFDSLLHACKPCHLRCSNPPATCQPYCDPSVTSSVKGTYTVLWIFLGLTLVLSLALFT ISFLLRKMNPEALKDEPQSPGQLDGSAQLDKADTELTRIRAGDDRIFPRSLEYTVEECTCEDCVKSK PKGDSDHFFPLPAMEEGATILVTTKTGDYGKSSVPTALQSVMGMEKPTHTR
1005	macaque BCMA	rhesus	na	atgttgcagatggctcggcagtgctcccaaaatgaatattttgacagtttgttgcatgattgcaaac cttgtcaacttcgatgttctagtactcctcctctaacatgtcagcgttattgcaatgcaagtatgac caattcagtgaaaggaatgaatgcgattctctggacctgtttgggactgagcttgataatttctttg gcagttttcgtgctaacgtttttgctaaggaagatgagctctgaaccattaaaggatgagtttaaaa acacaggatcaggtctcctgggcatggctaacattgacctggaaaagggcaggactggtgatgaaat tgttcttccaagaggcctggagtacacggtggaagaatgcacctgtgaagactgcatcaagaataaa ccaaaggttgattctgaccattgctttccactcccagccatggaggaaggcgcaaccattctcgtca ccacgaaaacgaatgactattgcaatagcctgtcagctgctttgagtgttacggagatagagaaatc aatttctgctaggtaa
1006	macaque BCMA	rhesus	aa	MLQMARQCSQNEYFDSLLHDCKPCQLRCSSTPPLTCQRYCNASMTNSVKGMNAILWTCLGLSLIISL AVFVLTFLLRKMSSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKGRTGDEIVLPRGLEYTVEECTCEDCIKNK PKVDSDHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCNSLSAALSVTEIEKSISAR
1007	hu BCMA ECD = positions 1-54 of SEQ ID NO: 1002	human	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA
1008	mu BCMA ECD = positions 1-49 of SEQ ID NO: 1004	murine	aa	MAQQCFHSEYFDSLLHACKPCHLRCSNPPATCQPYCDPSVTSSVKGTYT
1009	hu BCMA ECD / E1 murine	chimeric hu / mu	aa	MAQQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA
1010	hu BCMA ECD / E2 murine	chimeric hu / mu	aa	MLQMAGQCFHSEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA
1011	hu BCMA ECD / E3 murine	chimeric hu / mu	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCHLRCSNPPATCQPYCNASVTNSVKGTNA
1012	hu BCMA ECD / E4 murine	chimeric hu / mu	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCDPSVTSSVKGTYT

1013	hu BCMA ECD / E5 murine		chimeric hu / mu	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACKPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA
1014	hu BCMA ECD / E6 murine		chimeric hu / mu	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCHLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA
1015	hu BCMA ECD / E7 murine		chimeric hu / mu	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQPYCNASVTNSVKGTNA
1016	hu BCMA epitope cluster 3		human	aa	CQLRCSSNTPPLTCQRYC
1017	mac BCMA epitope cluster 3		macaque	aa	CQLRCSSTPPLTCQRYC
1018	hu BCMA epitope cluster 1		human	aa	MLQMAGQ
1019	hu BCMA epitope cluster 4		human	aa	NASVTNSVKGTNA
1020	mac BCMA epitope cluster 1		macaque	aa	MLQMARQ
1021	mac BCMA epitope cluster 4		macaque	aa	NASMTNSVKGMNA
1022	BCMA-101	BC 5G9	VH CDR1	aa	GFTFSNYDMA
1023	BCMA-101	BC 5G9	VH CDR2	aa	SIITSGGDNYYRDSVKG
1024	BCMA-101	BC 5G9	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
1025	BCMA-101	BC 5G9	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD
1026	BCMA-101	BC 5G9	VL CDR2	aa	GASNRHT
1027	BCMA-101	BC 5G9	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
1028	BCMA-101	BC 5G9	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPTKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FTVSRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSS
1029	BCMA-101	BC 5G9	VL	aa	ETVMTQSPTSMSTSIGERVTLNCKASQSVGINVDWYQQTPGQSPKLLIYGASNRHTGVPDRFTGSGF GRDFTLTISNVEAEDLAVYYCLQYGSIPFTFGSGTKLELK
1030	BCMA-101	BC 5G9	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPTKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FTVSRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGGSGG GGSETVMTQSPTSMSTSIGERVTLNCKASQSVGINVDWYQQTPGQSPKLLIYGASNRHTGVPDRFTG SGFGRDFTLTISNVEAEDLAVYYCLQYGSIPFTFGSGTKLELK

1031	BCMA-102	BC 244-A7	VH CDR1	aa	GYTFTNHIIH
1032	BCMA-102	BC 244-A7	VH CDR2	aa	YINPYNDDTEYNEKFKG
1033	BCMA-102	BC 244-A7	VH CDR3	aa	DGYYRDMDVMDY
1034	BCMA-102	BC 244-A7	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
1035	BCMA-102	BC 244-A7	VL CDR2	aa	YTSRLHS
1036	BCMA-102	BC 244-A7	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT
1037	BCMA-102	BC 244-A7	VH	aa	EVQLVEQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTNHIIHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDDTEYNEKFKG KATLTSDKSSTTAYMELSSLTSEDSAVYYCARDGYYRDMDVMDYWGQGTTVTVSS
1038	BCMA-102	BC 244-A7	VL	aa	ELVMTQTPSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGGGTKLEIK
1039	BCMA-102	BC 244-A7	scFv	aa	EVQLVEQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTNHIIHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDDTEYNEKFKG KATLTSDKSSTTAYMELSSLTSEDSAVYYCARDGYYRDMDVMDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSELVMTQTPSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSG SGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGGGTKLEIK
1040	BCMA-103	BC 263-A4	VH CDR1	aa	GFTFSNYDMA
1041	BCMA-103	BC 263-A4	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
1042	BCMA-103	BC 263-A4	VH CDR3	aa	QDYYTDYMGFAY
1043	BCMA-103	BC 263-A4	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
1044	BCMA-103	BC 263-A4	VL CDR2	aa	GASSLQD
1045	BCMA-103	BC 263-A4	VL CDR3	aa	QQSYKYPLT
1046	BCMA-103	BC 263-A4	VH	aa	EVQLVEESGGGLLQPGRSLKLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPTKGLEWVASISTRGDITSYRDSVKG RFTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSS
1047	BCMA-103	BC 263-A4	VL	aa	ELVMTQSPASLSASLGETVTIECRASEDIYNGLAWYQQKPGKSPQLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTQYSLKISGMQPEDEANYFCQQSYKYPLTFGSGTKLELK

1048	BCMA-103	BC 263-A4	scFv	aa	EVQLVEESGGGLLQPGRSLKLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPTKGLEWVASISTRGDITSYRDSVKG RFTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GELVMTQSPASLSASLGETVTIECRASEDIYNGLAWYQQKPGKSPQLLIYGASSLQDGVPSRFSGSG SGTQYSLKISGMQPEDEANYFCQQSYKYPLTFGSGTKLELKGS
1049	BCMA-104	BC 271-C3	VH CDR1	aa	GFTFSNFDMA
1050	BCMA-104	BC 271-C3	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYRDSVKG
1051	BCMA-104	BC 271-C3	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
1052	BCMA-104	BC 271-C3	VL CDR1	aa	RASQGISNYL
1053	BCMA-104	BC 271-C3	VL CDR2	aa	YTSNLQS
1054	BCMA-104	BC 271-C3	VL CDR3	aa	QQYDISSYT
1055	BCMA-104	BC 271-C3	VH	aa	EVQLVEESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPTRGLEWVASITTGGGDTYYRDSVKG RFTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGASVTVSS
1056	BCMA-104	BC 271-C3	VL	aa	ELVMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNYLNWYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYSLTINSLEPEDFAVYYCQQYDISSYTFGAGTKLEIK
1057	BCMA-104	BC 271-C3	scFv	aa	EVQLVEESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPTRGLEWVASITTGGGDTYYRDSVKG RFTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGASVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSELVMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNYLNWYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPSRFSG SGSGTDYSLTINSLEPEDFAVYYCQQYDISSYTFGAGTKLEIK
1058	BCMA-105	BC 265-E5	VH CDR1	aa	GFTFSNFDMA
1059	BCMA-105	BC 265-E5	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYRDSVKG
1060	BCMA-105	BC 265-E5	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
1061	BCMA-105	BC 265-E5	VL CDR1	aa	RASQGISNHLN
1062	BCMA-105	BC 265-E5	VL CDR2	aa	YTSNLQS
1063	BCMA-105	BC 265-E5	VL CDR3	aa	QQYDSFPLT

1064	BCMA-105	BC 265-E5	VH	aa	EVQLVEESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPTRGLEWVASITTGGGDTYYRDSVKG RFTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
1065	BCMA-105	BC 265-E5	VL	aa	ELVMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNHLNWYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYSLTISSLEPEDFAMYYCQQYDSFPLTFGSGTKLEIK
1066	BCMA-105	BC 265-E5	scFv	aa	EVQLVEESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPTRGLEWVASITTGGGDTYYRDSVKG RFTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSELVMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNHLNWYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPSRFSG SGSGTDYSLTISSLEPEDFAMYYCQQYDSFPLTFGSGTKLEIK
1067	BCMA-106	BC271-B12	VH CDR1	aa	GFTFSNFDMA
1068	BCMA-106	BC271-B12	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYRDSVKG
1069	BCMA-106	BC271-B12	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
1070	BCMA-106	BC271-B12	VL CDR1	aa	RASQGISNNLN
1071	BCMA-106	BC271-B12	VL CDR2	aa	YTSNLQS
1072	BCMA-106	BC271-B12	VL CDR3	aa	QQFDTSPYT
1073	BCMA-106	BC271-B12	VH	aa	EVQLVEESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPTRGLEWVASITTGGGDTYYRDSVKG RFTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGVMVTVSS
1074	BCMA-106	BC271-B12	VL	aa	ELVMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNNLNWYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYSLTISSLEPEDFAMYYCQQFDTSPYTFGAGTKLEIK
1075	BCMA-106	BC271-B12	scFv	aa	EVQLVEESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPTRGLEWVASITTGGGDTYYRDSVKG RFTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGVMVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSELVMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNNLNWYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPSRFSG SGSGTDYSLTISSLEPEDFAMYYCQQFDTSPYTFGAGTKLEIK
1076	BCMA-107	BC 247-A4	VH CDR1	aa	GYSFPDYYIN
1077	BCMA-107	BC 247-A4	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNE
1078	BCMA-107	BC 247-A4	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV

1079	BCMA-107	BC 247-A4	VL CDR1	aa	RSSQSLVHSNGNTYLH
1080	BCMA-107	BC 247-A4	VL CDR2	aa	KVSNRFS
1081	BCMA-107	BC 247-A4	VL CDR3	aa	SQSTHVPYT
1082	BCMA-107	BC 247-A4	VH	aa	EVQLVEQSGPELVKPGASVKISCKVSGYSFPDYYINWVKQRPGQGLEWIGWIYFASGNSEYNERFTG KATLTVDTSSNTAYMQLSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTTVTVSS
1083	BCMA-107	BC 247-A4	VL	aa	ELVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGADFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPYTFGGGTKLEIK
1084	BCMA-107	BC 247-A4	scFv	aa	EVQLVEQSGPELVKPGASVKISCKVSGYSFPDYYINWVKQRPGQGLEWIGWIYFASGNSEYNERFTG KATLTVDTSSNTAYMQLSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SELVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDR FSGSGSGADFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPYTFGGGTKLEIK
1085	BCMA-108	BC 246-B6	VH CDR1	aa	GYSFPDYYIN
1086	BCMA-108	BC 246-B6	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNE
1087	BCMA-108	BC 246-B6	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
1088	BCMA-108	BC 246-B6	VL CDR1	aa	RSSQSLVHSNGNTYLH
1089	BCMA-108	BC 246-B6	VL CDR2	aa	KVSNRFS
1090	BCMA-108	BC 246-B6	VL CDR3	aa	FQGSHVPWT
1091	BCMA-108	BC 246-B6	VH	aa	EVQLVEQSGPQLVKPGASVKISCKVSGYSFPDYYINWVKQRPGQGLEWIGWIYFASGNSEYNERFTG KATLTVDTSSNTAYMQLSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTTVTVSS
1092	BCMA-108	BC 246-B6	VL	aa	ELVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPGRF SGSGSGTDFTLKINRVEAEDLGVYYCFQGSHVPWTFGGGTKLEIK
1093	BCMA-108	BC 246-B6	scFv	aa	EVQLVEQSGPQLVKPGASVKISCKVSGYSFPDYYINWVKQRPGQGLEWIGWIYFASGNSEYNERFTG KATLTVDTSSNTAYMQLSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SELVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPGR FSGSGSGTDFTLKINRVEAEDLGVYYCFQGSHVPWTFGGGTKLEIK

Claims

1. A binding molecule which is at least bispecific comprising a first and a second binding domain, wherein
   (a) the first binding domain is capable of binding to epitope cluster 3 and to epitope cluster 4 of BCMA; and
   (b) the second binding domain is capable of binding to the T cell CD3 receptor complex; and
   wherein epitope cluster 3 of BCMA corresponds to amino acid residues 24 to 41 of the sequence as depicted in SEQ ID NO: 1002, and epitope cluster 4 of BCMA corresponds to amino acid residues 42 to 54 of the sequence as depicted in SEQ ID NO: 1002.

2. The binding molecule of claim 1, wherein the first binding domain is not capable of binding to the chimeric extracellular domain of BCMA as depicted in SEQ ID NO: 1015.

3. The binding molecule according to claim 1 or 2, wherein the first binding domain is further capable of binding to macaque BCMA.

4. The binding molecule according to any one of the preceding claims, wherein the second binding domain is capable of binding to CD3 epsilon..

5. The binding molecule according to any one of the preceding claims, wherein the second binding domain is capable of binding to human CD3 and to macaque CD3.

6. The binding molecule according to any one of the preceding claims, wherein the first and/or the second binding domain are derived from an antibody.

7. The binding molecule according to claim 6, which is selected from the group consisting of $(scFv)_2$, $(single\ domain\ mAb)_2$, scFv-single domain mAb, diabodies and oligomers thereof.

8. The binding molecule according to any one of the preceding claims, wherein the first binding domain comprises a VH region comprising CDR-H1, CDR-H2 and CDR-H3 and a VL region comprising CDR-L1, CDR-L2 and CDR-L3 selected from the group consisting of:

(a) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 231, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 232, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 233, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 234, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 235 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 236;

(b) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 241, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 242, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 243, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 244, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 245 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 246;

(c) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 251, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 252, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 253, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 254, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 255 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 256;

(d) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 261, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 262, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 263, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 264, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 265 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 266;

(e) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 271, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 272, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 273, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 274, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 275 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 276;

(f) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 281, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 282, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 283, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 284, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 285 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 286;

(g) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 291, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 292, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 293, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 294, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 295 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 296;

(h) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 301, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 302, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 303, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 304, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 305 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 306;

(i) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 391, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 392, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 393, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 394,

CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 395 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 396;

(k) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 401, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 402, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 403, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 404, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 405 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 406;

(l) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 411, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 412, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 413, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 414, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 415 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 416;

(m) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 421, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 422, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 423, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 424, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 425 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 426;

(n) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 431, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 432, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 433, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 434, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 435 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 436;

(o) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 441, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 442, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 443, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 444, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO:445 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 446;

(p) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 451, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 452, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 453, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 454, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 455 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 456;

(q) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 461, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 462, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 463, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 464, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 465 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 466;

(r) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 471, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 472, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 473, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 474, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 475 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 476;

(s) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 481, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 482, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 483, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 484, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 485 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 486;

(t) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 491, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 492, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 493, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 494, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 495 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 496; and

(u) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 501, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 502, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 503, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 504, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 505 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 506.

9. The binding molecule according to any one of the preceding claims, wherein the first binding domain comprises a VH region selected from the group consisting of VH regions as depicted in SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 247, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 277, SEQ ID NO: 287, SEQ ID NO: 297, SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO: 397, SEQ ID NO: 407, SEQ ID NO: 417, SEQ ID NO: 427, SEQ ID NO: 437, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 487, SEQ ID NO: 497, and SEQ ID NO: 507.

10. The binding molecule according to any one of the preceding claims, wherein the first binding domain comprises a VL region selected from the group consisting of VL regions as depicted in SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 268, SEQ ID NO: 278, SEQ ID NO: 288, SEQ ID NO: 298, SEQ ID NO: 308, SEQ ID NO: 398, SEQ ID NO: 408, SEQ ID NO: 418, SEQ ID NO: 428, SEQ ID NO: 438, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 488, SEQ ID NO: 498, and SEQ ID NO: 508.

11. The binding molecule according to any one of the preceding claims, wherein the first binding domain comprises a VH region and a VL region selected from the group consisting of:

(a) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 237, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 238;

(b) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 247, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 248;

(c) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 257, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 258;

(d) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 267, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 268;

(e) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 277, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 278;

(f) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 287, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 288;

(g) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 297, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 298;

(h) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 307, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 308;

(i) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 397, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 398;

(k) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 407, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 408;

(l) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 417, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 418;

(m) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 427, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 428;

(n) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 437, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 438;

(o) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 447, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 448;

(p) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 457, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 458;

(q) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 467, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 468;

(r) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 477, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 478;

(s) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 487, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 488;

(t) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 497, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 498; and

(u) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 507, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 508.

12. The binding molecule according to claim 10, wherein the first binding domain comprises an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 259, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 279, SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 299, SEQ ID NO: 309, SEQ ID NO: 399, SEQ ID NO: 409, SEQ ID NO: 419, SEQ ID NO: 429, SEQ ID NO: 439, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 489, SEQ ID NO: 499, and SEQ ID NO: 509.

13. The binding molecule according to any one of claims 1-7 having the amino acid sequence shown in SEQ ID NO:300 or SEQ ID NO: 500.

14. A nucleic acid sequence encoding a binding molecule as defined in any one of claims 1 to 13.

15. A vector comprising a nucleic acid sequence as defined in claim 14.

16. A host cell transformed or transfected with the nucleic acid sequence as defined in claim 14 or with the vector as defined in claim 15.

17. A process for the production of a binding molecule according to any one of claims 1 to 13, said process comprising culturing a host cell as defined in claim 16 under conditions allowing the expression of the binding molecule as defined in any one of claims 1 to 13 and recovering the produced binding molecule from the culture.

18. A pharmaceutical composition comprising a binding molecule according to any one of claims 1 to 13, or produced according to the process of claim 17.

19. The binding molecule according to any one of claims 1 to 13, or produced according to the process of claim 17 for use in the prevention, treatment or amelioration of a disease

selected from the group consisting of plasma cell disorders, other B cell disorders that correlate with BCMA expression and autoimmune diseases.

20. A method for the treatment or amelioration of a disease selected from the group consisting of plasma cell disorders, other B cell disorders that correlate with BCMA expression and autoimmune diseases, comprising the step of administering to a subject in need thereof the binding molecule according to any one of claims 1 to 13, or produced according to the process of claim 17.

21. The method according to claim 20, wherein the plasma cell disorder is selected from the group consisting of multiple myeloma, plasmacytoma, plasma cell leukemia, macroglobulinemia, amyloidosis, Waldenstrom's macroglobulinemia , solitary bone plasmacytoma, extramedullary plasmacytoma, osteosclerotic myeloma, heavy chain diseases, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and smoldering multiple myeloma.

22. The method according to claim 20, wherein the autoimmune disease is systemic lupus erythematodes.

23. A kit comprising a binding molecule as defined in any one of claims 1 to 13, a nucleic acid molecule as defined in claim 14, a vector as defined in claim 15, and/or a host cell as defined in claim 16.

24. Use of epitope cluster 3 and of epitope cluster 4 of BCMA for the generation of a binding molecule, preferably an antibody, which is capable of binding to BCMA, wherein epitope cluster 3 of BCMA corresponds to amino acid residues 24 to 41 of the sequence as depicted in SEQ ID NO: 1002, and epitope cluster 4 of BCMA corresponds to amino acid residues 42 to 54 of the sequence as depicted in SEQ ID NO: 1002.

25. A method for the generation of an antibody, preferably a binding molecule, which is capable of binding to BCMA, comprising

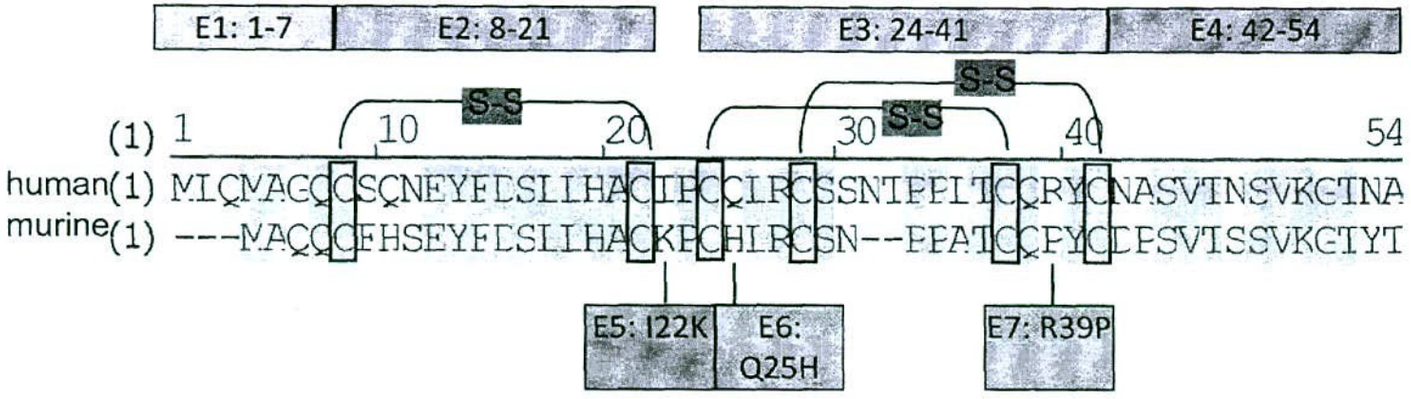
(a) immunizing an animal with a polypeptide comprising epitope cluster 3 and epitope cluster 4 of BCMA, wherein epitope cluster 3 of BCMA corresponds to amino acid residues 24 to 41 of the sequence as depicted in SEQ ID NO: 1002,

and epitope cluster 4 of BCMA corresponds to amino acid residues 42 to 54 of the sequence as depicted in SEQ ID NO: 1002,

(b) obtaining said antibody, and

(c) optionally converting said antibody into a binding molecule which is capable of binding to human BCMA and preferably to the T cell CD3 receptor complex.

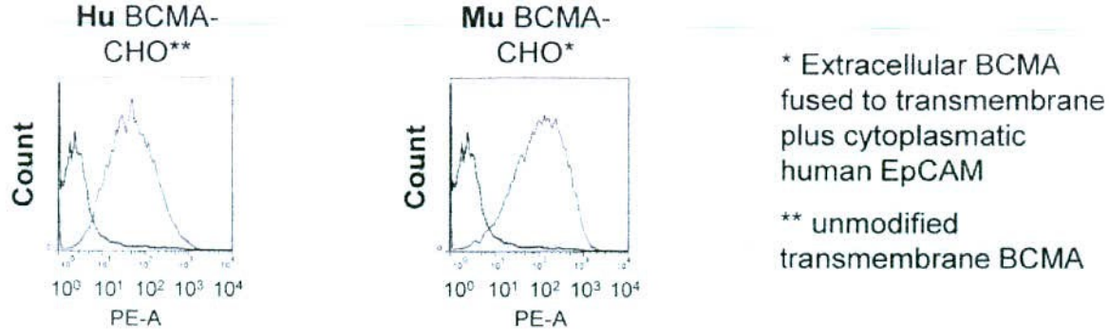
Figure 1



E1: N-terminal domain
E2: First disulfide bound defined domain
E3: Second (double) disulfide bound defined domain
E4: C-terminal extracellular domain
E5: Inter-E2/E3 point mutation
E6+E7: E3 point mutations

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

Figure 2a



* Extracellular BCMA fused to transmembrane plus cytoplasmatic human EpCAM

** unmodified transmembrane BCMA

Figure 2b

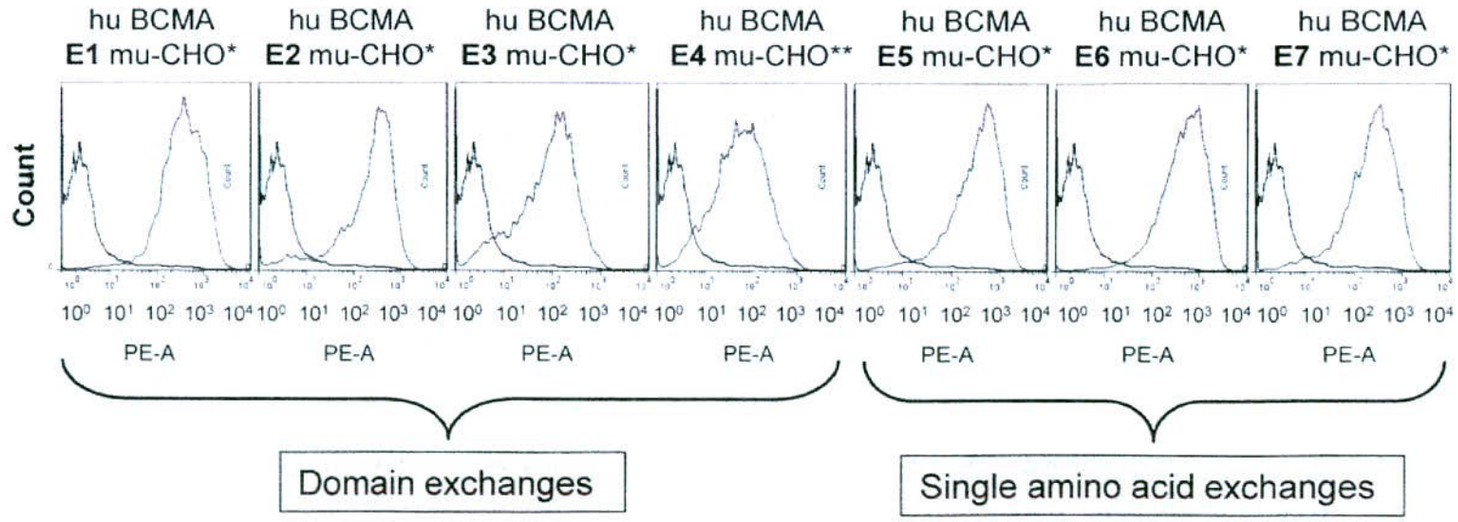


Figure A3

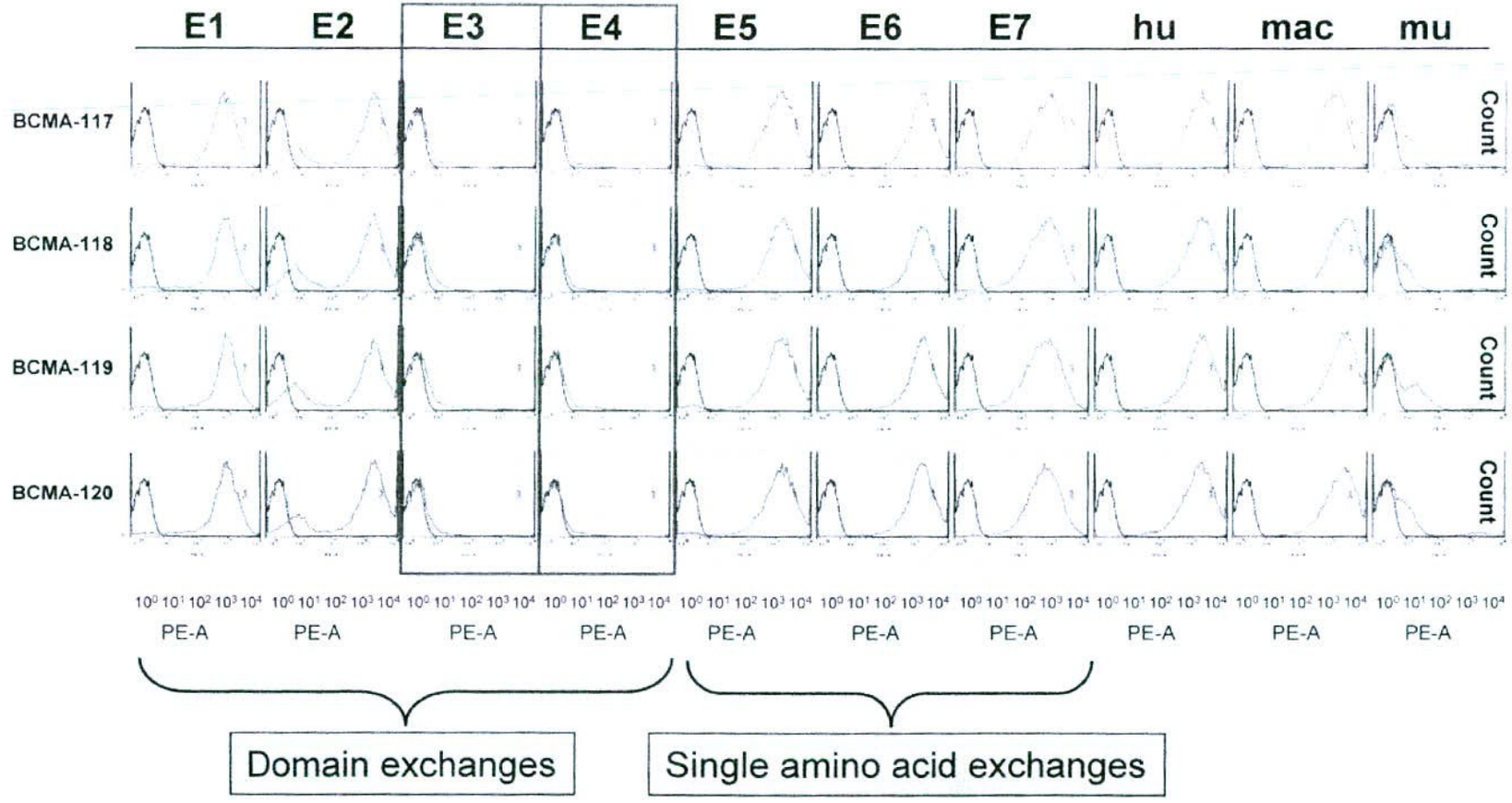

E1
E2
E3
E4
E5
E6
E7
hu
mac
mu
BCMA-117
BCMA-118
BCMA-119
BCMA-120
Count
PE-A
Domain exchanges
Single amino acid exchanges

Figure A3 (continued)

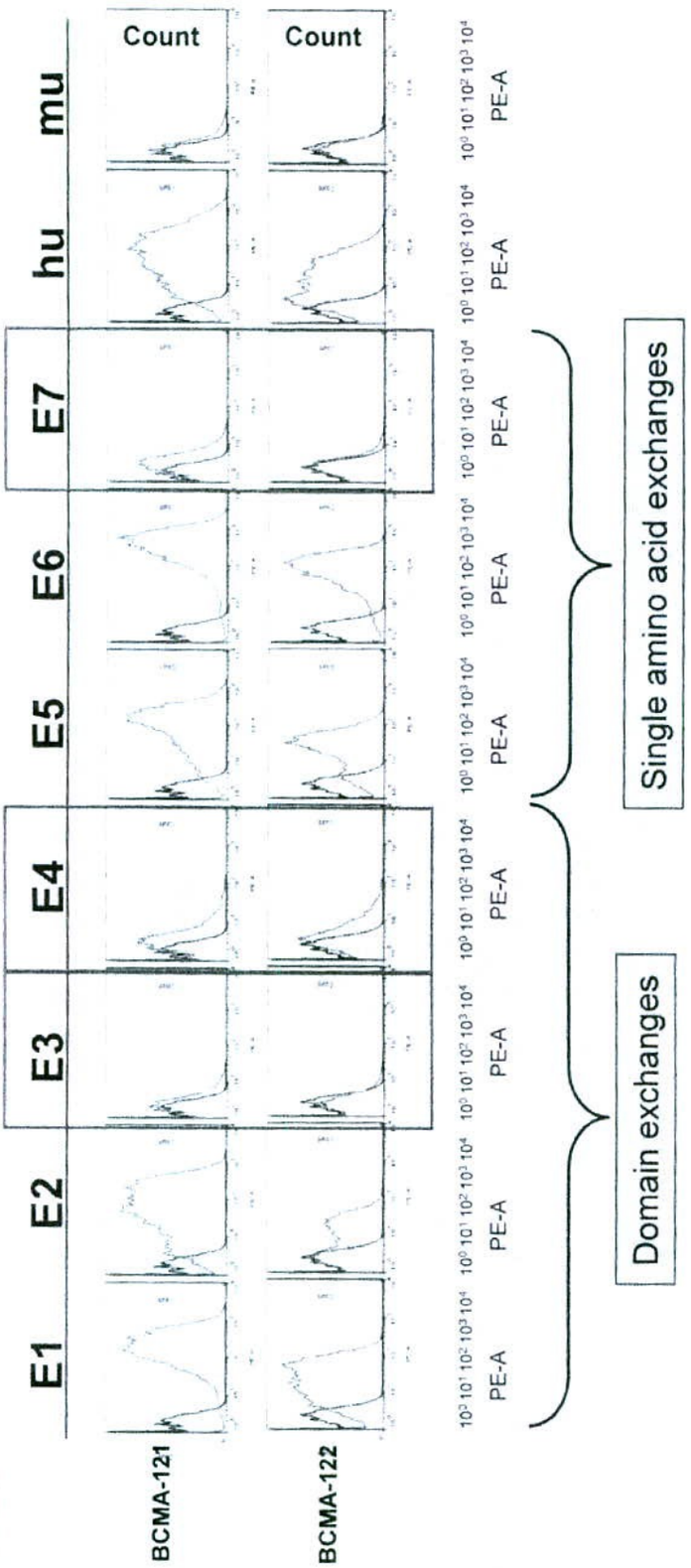


Figure B3

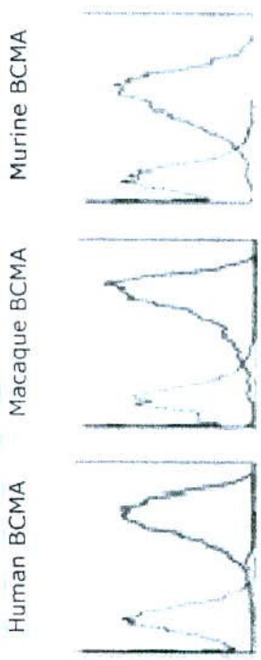


Figure C3

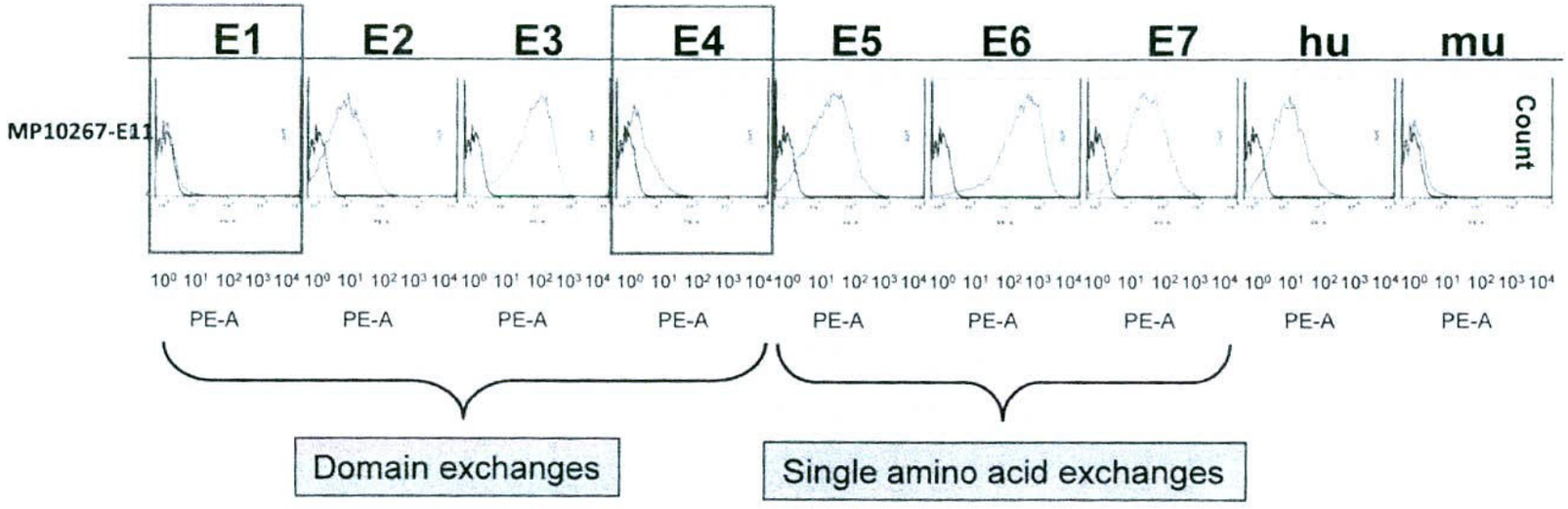

E1
E2
E3
E4
E5
E6
E7
hu
mu
MP10267-E11
Count
PE-A
Domain exchanges
Single amino acid exchanges

Figure D3

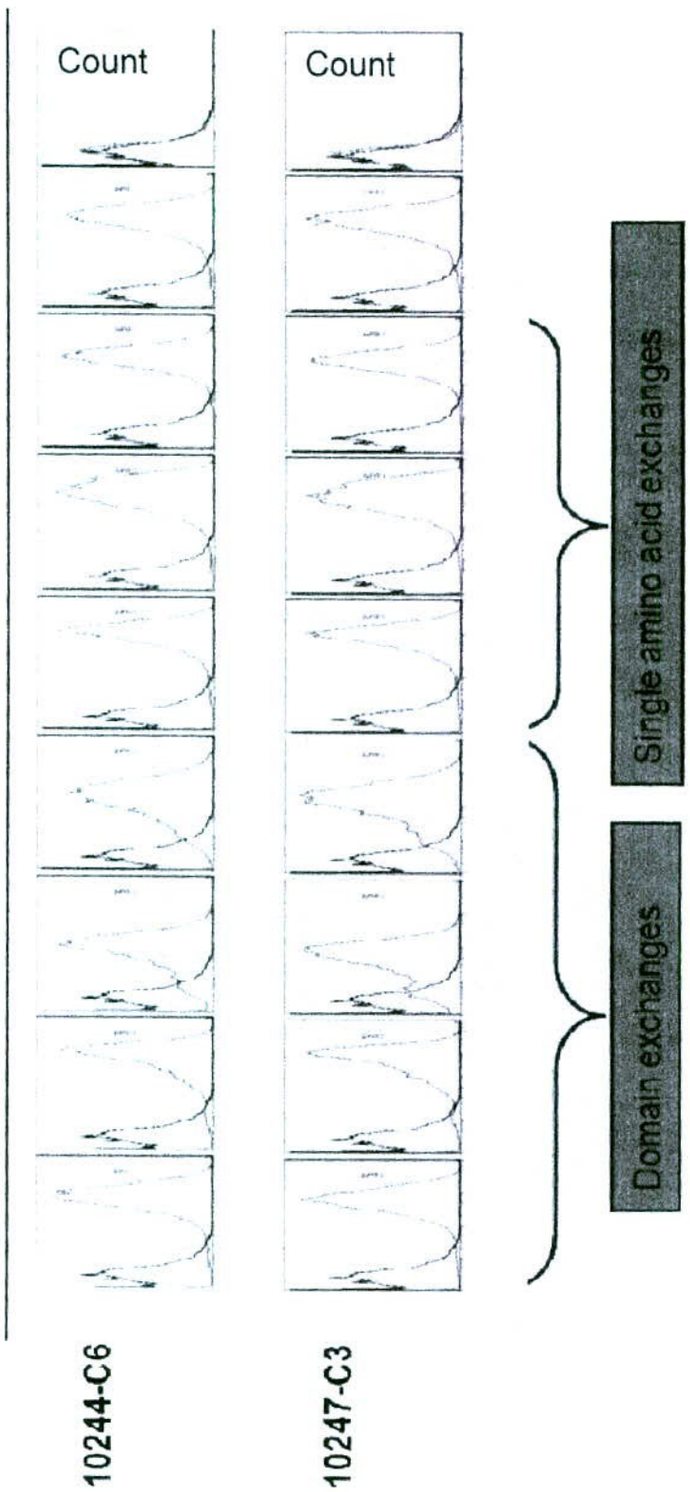
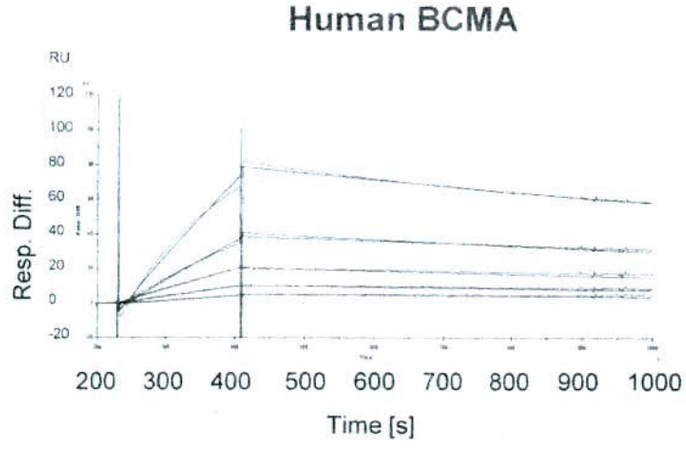

E1
E2
E3
E4
E5
E6
E7
hu
mu
Count
Count
10244-C6
10247-C3
Domain exchanges
Single amino acid exchanges

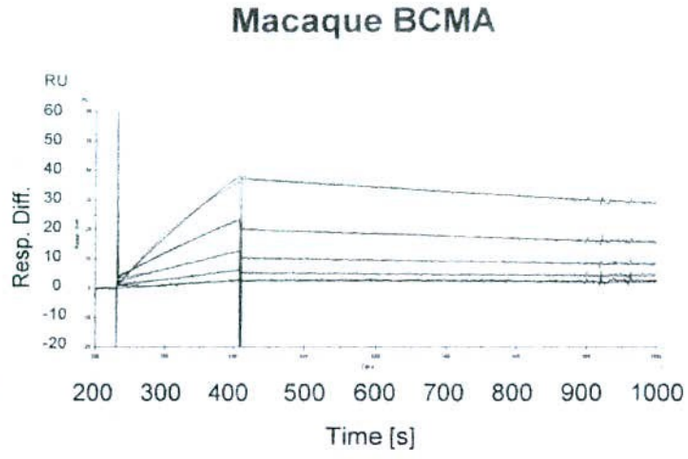
Figure A4

BCMA-107
x CD3



KD = 34.2 nM

k off = 5.2 x 10^{-4} x s^{-1}



KD = 11.7 nM

k off = 4.2 x 10^{-4} x s^{-1}

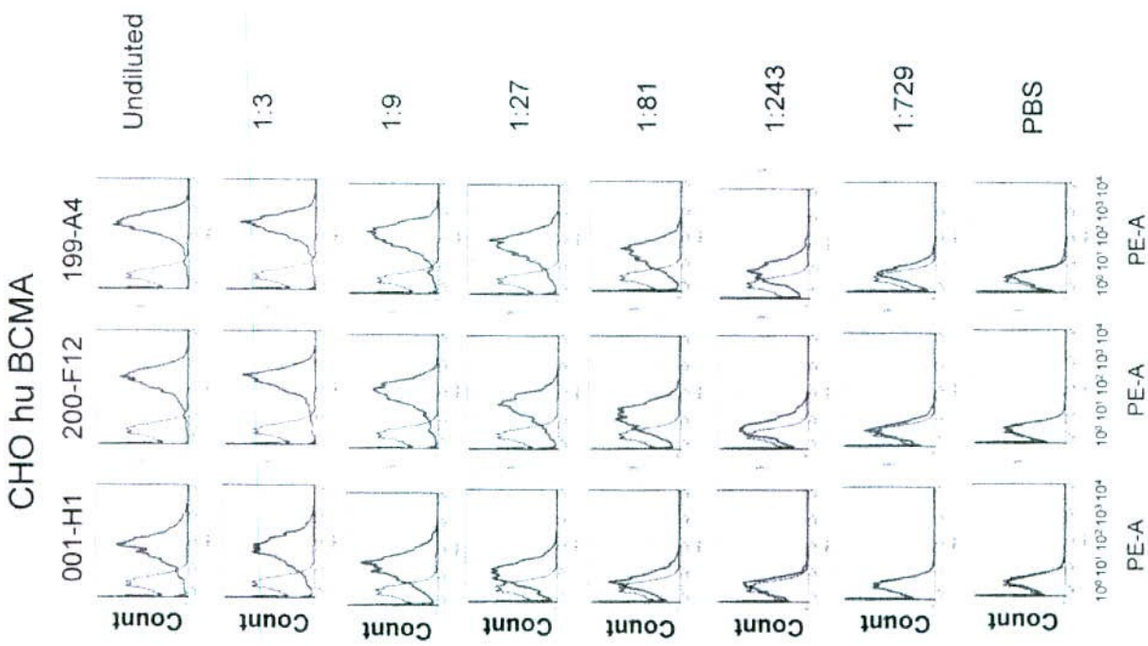

CHO hu BCMA
001-H1
200-F12
199-A4
Undiluted
1:3
1:9
1:27
1:81
1:243
1:729
PBS
Count
PE-A

Figure B4

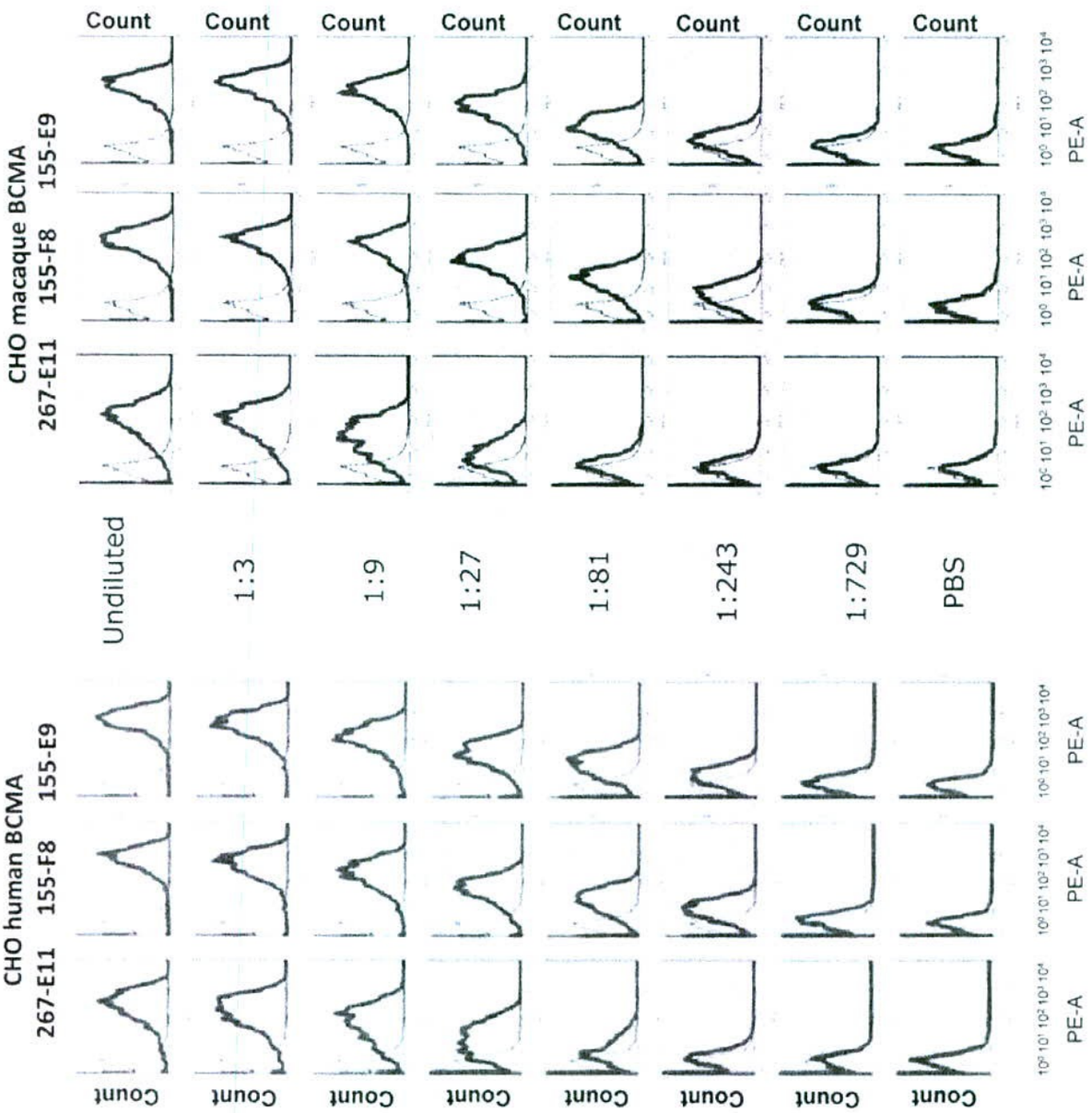

CHO human BCMA
267-E11
155-F8
155-E9
CHO macaque BCMA
267-E11
155-F8
155-E9
Undiluted
1:3
1:9
1:27
1:81
1:243
1:729
PBS
Count
PE-A

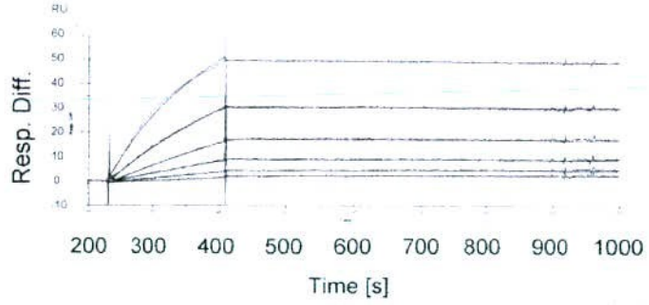
Figure C4

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

Figure D4

Human BCMA

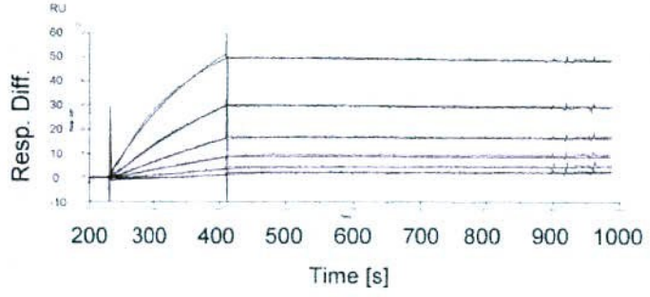
BC 244-C6 x CD3



KD = 0.3 nM

k off = 0.34 x 10^{-4} x s^{-1}

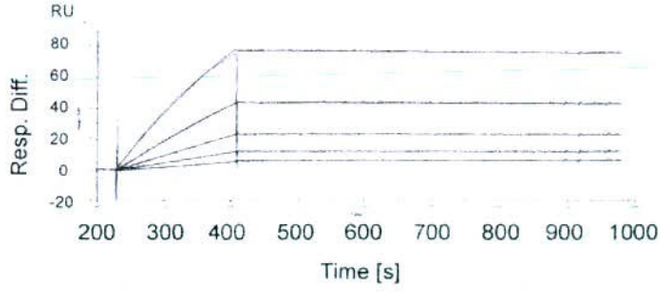
BC 247-C3 x CD3



KD = 0.4 nM

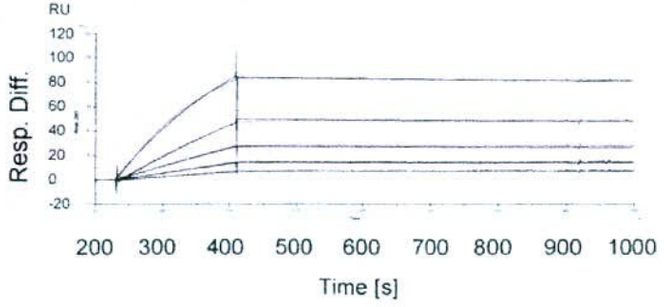
k off = 0.34 x 10^{-4} x s^{-1}

Macaque BCMA



KD = 0.6 nM

k off = 0.38 x 10^{-4} x s^{-1}

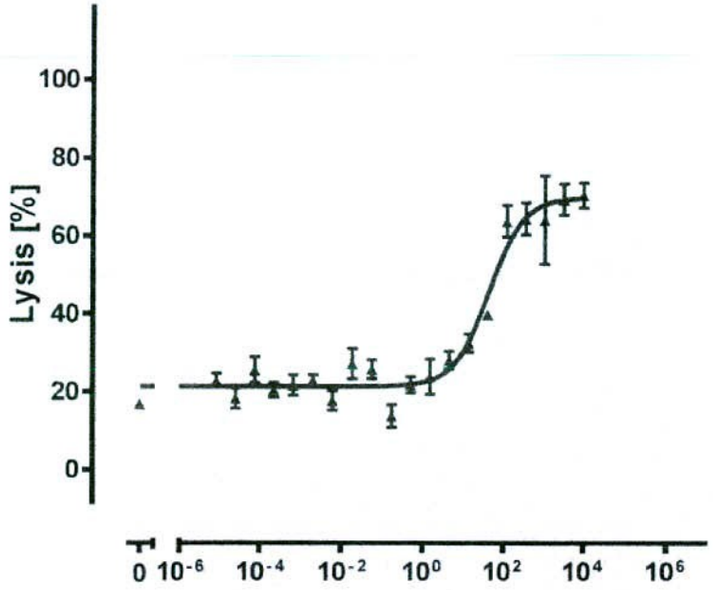


KD = 0.6 nM

k off = 0.52 x 10^{-4} x s^{-1}

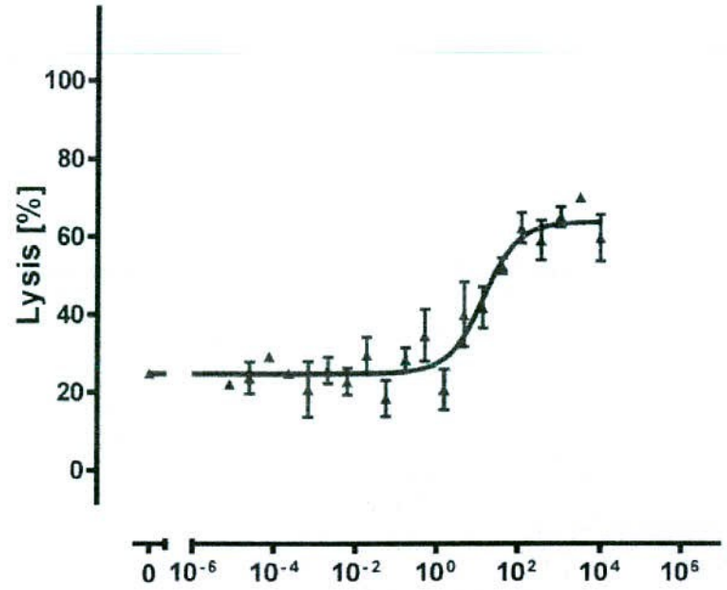
SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

Figure A5



Target: human BCMA-transfected CHO cells

EC_{50} = 96.5 pg/ml

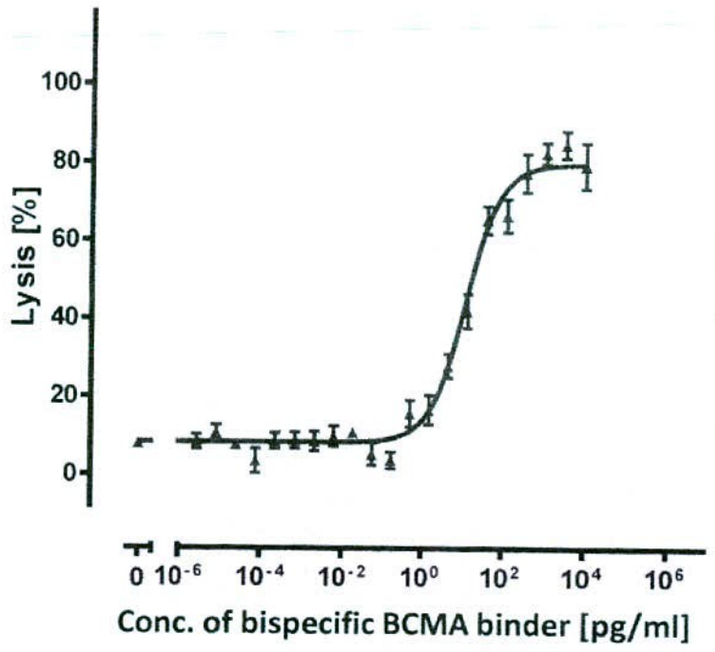


Target: macaque BCMA-transfected CHO cells

EC_{50} = 16.0 pg/ml

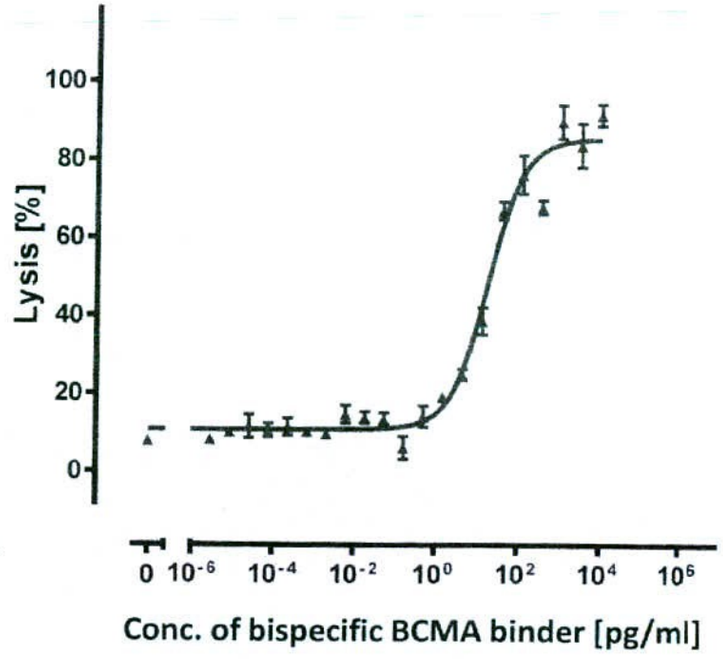
SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

Figure D5



Target: human BCMA-transfected CHO cells

EC_{50} = 12 pg/ml



Target: macaque BCMA-transfected CHO cells

EC_{50} = 18 pg/ml

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

Figure A6

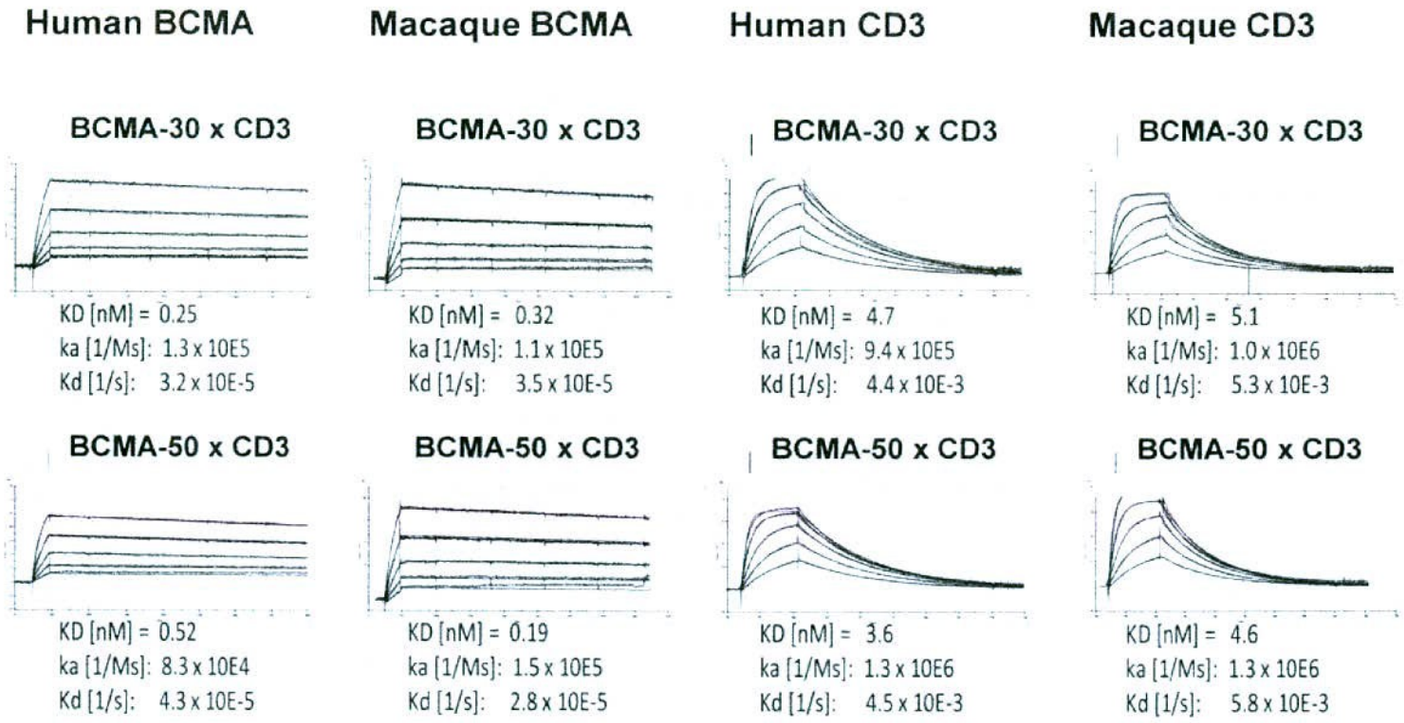


Figure A7

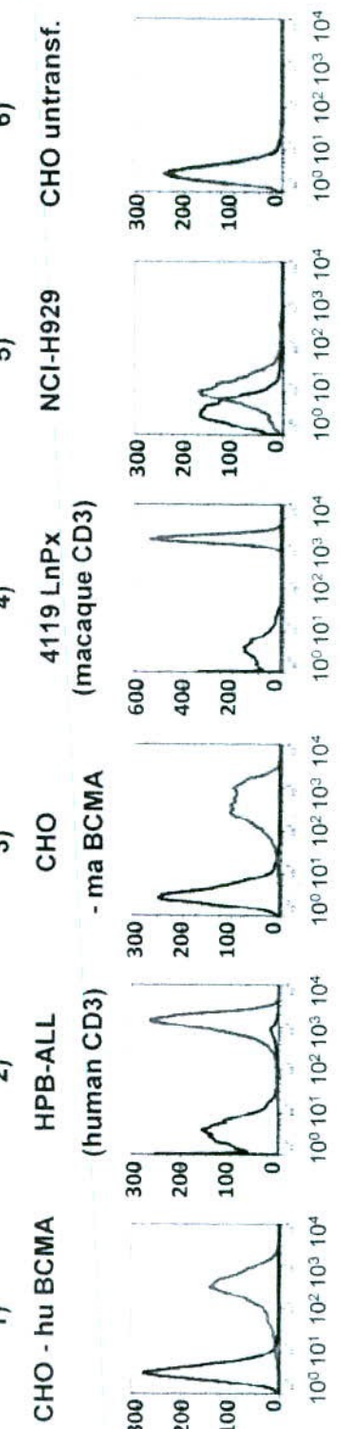
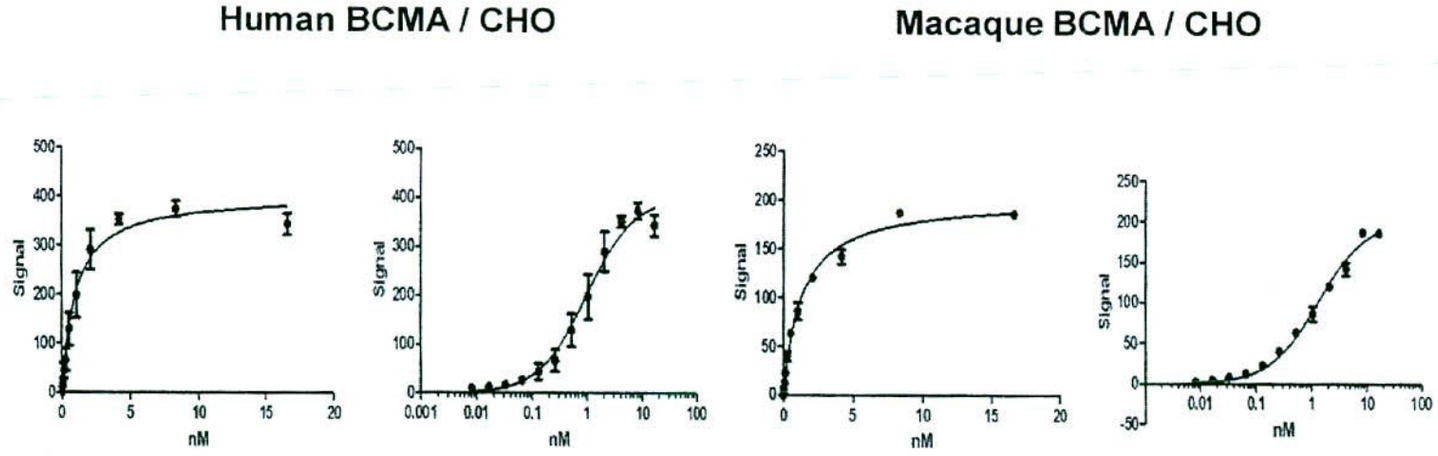

1)
CHO - hu BCMA
2)
HPB-ALL
(human CD3)
3)
CHO
- ma BCMA
4)
4119 LnPx
(macaque CD3)
5)
NCI-H929
6)
CHO untransf.
BCMA-50 x CD3

Figure A8



BCMA-50 x CD3

Figure A9

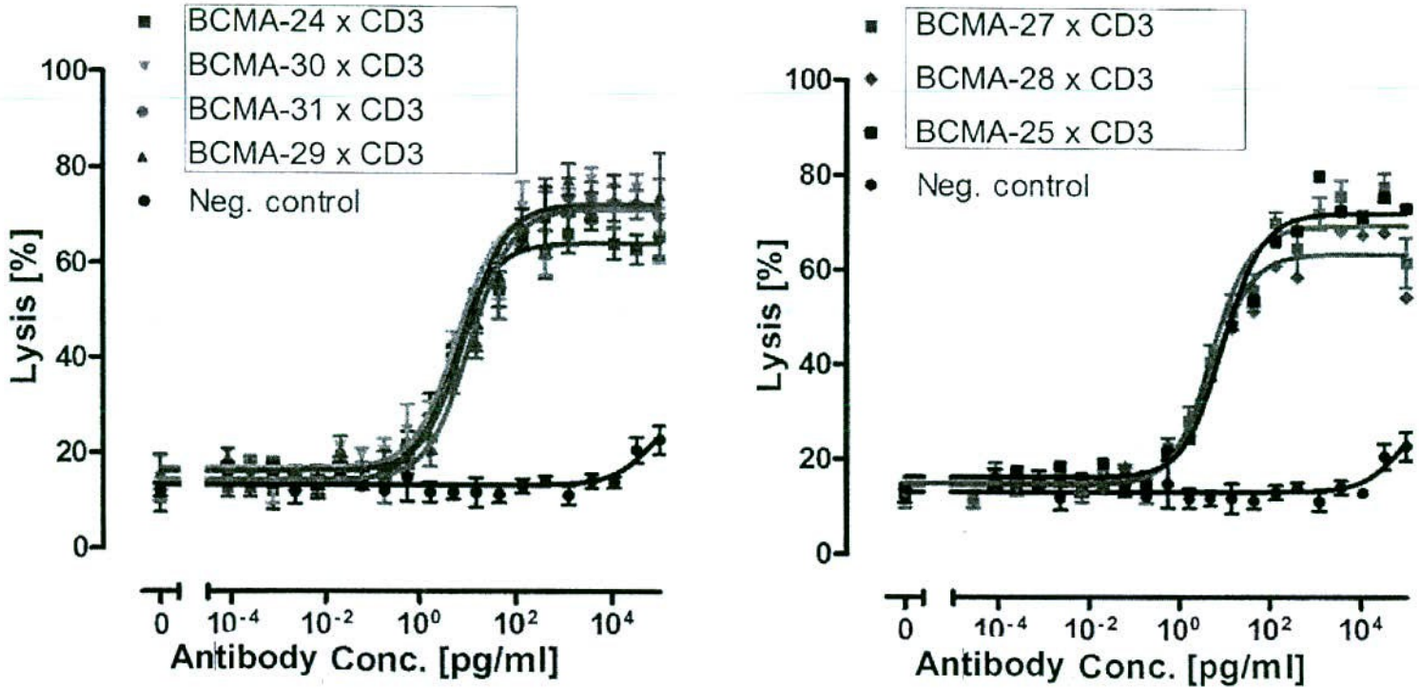

BCMA-24 x CD3
BCMA-30 x CD3
BCMA-31 x CD3
BCMA-29 x CD3
Neg. control
Lysis [%]
100
80
60
40
20
0
0
10-4
10-2
100
102
104
Antibody Conc. [pg/ml]
BCMA-27 x CD3
BCMA-28 x CD3
BCMA-25 x CD3
Neg. control
Lysis [%]
100
80
60
40
20
0
0
10-4
10-2
100
102
104
Antibody Conc. [pg/ml]

Figure A9 (continued)

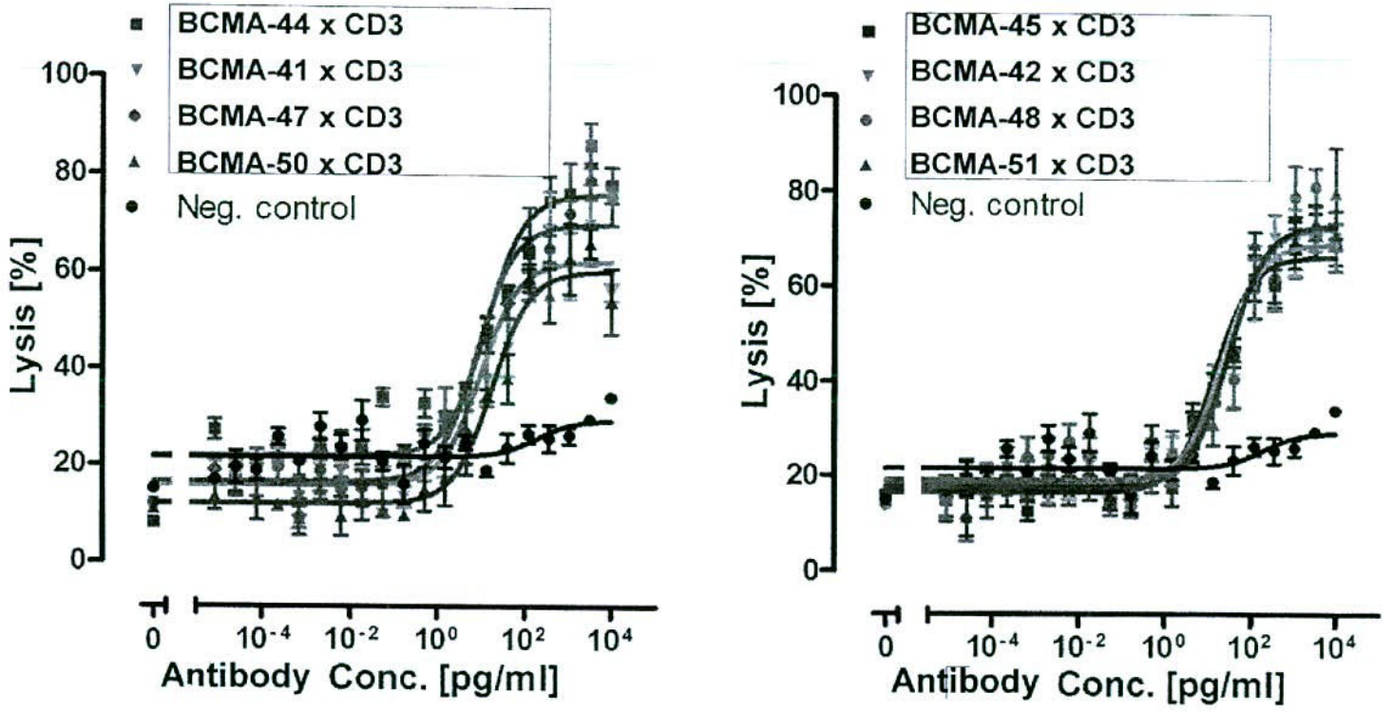
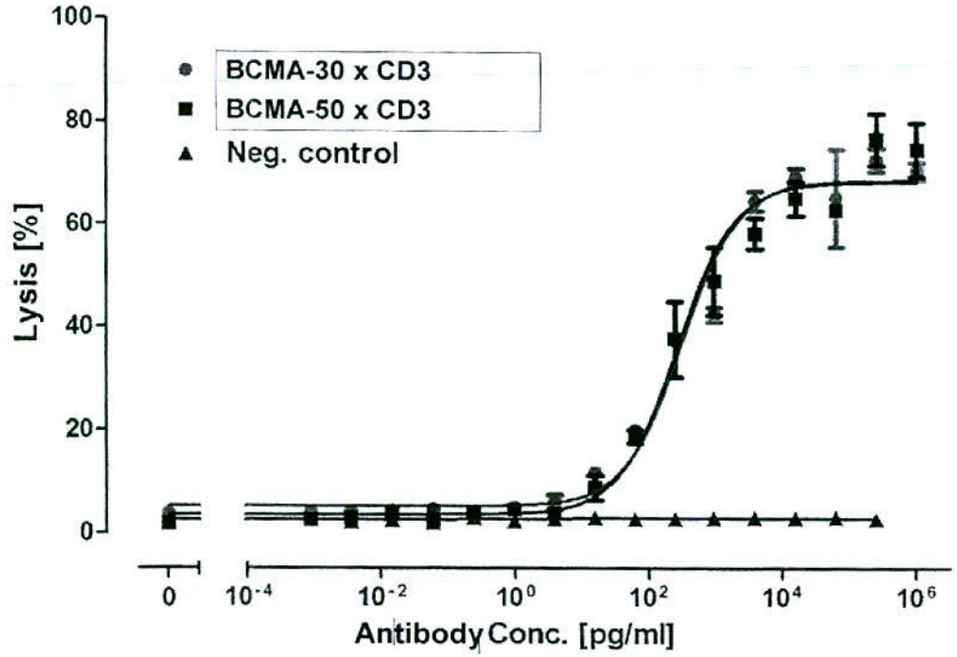


Figure A10


BCMA-30 x CD3
BCMA-50 x CD3
Neg. control
Lysis [%]
100
80
60
40
20
0
0
10-4
10-2
100
102
104
106
Antibody Conc. [pg/ml]

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

Figure A11

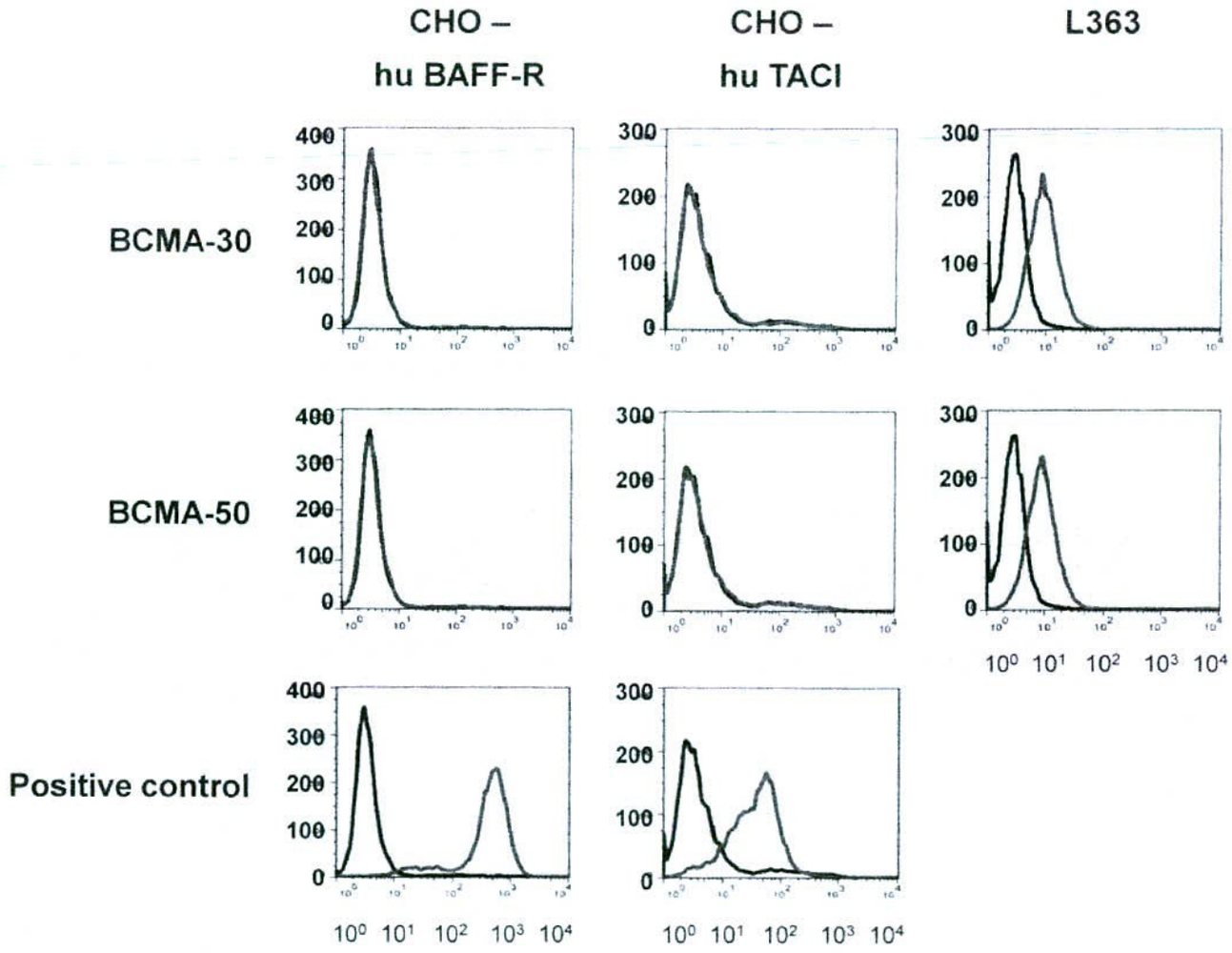


Figure A12

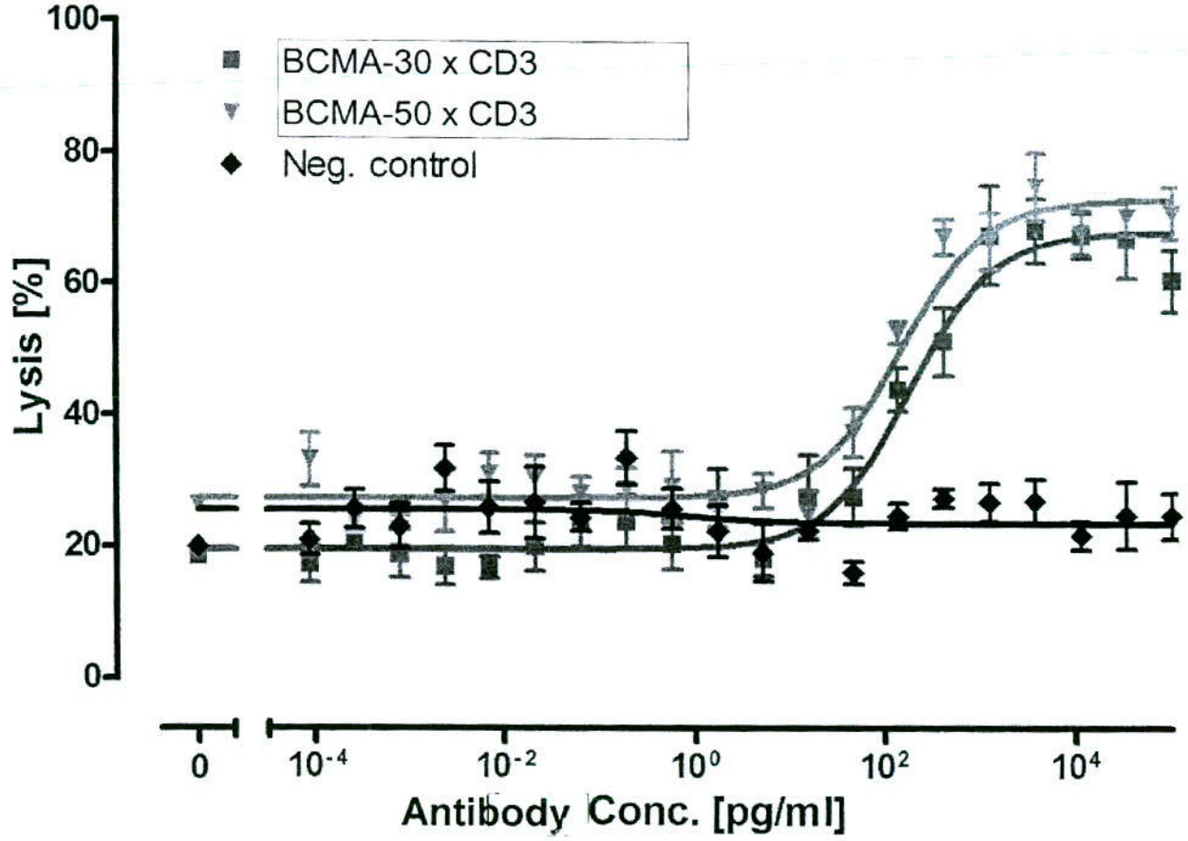

BCMA-30 x CD3
BCMA-50 x CD3
Neg. control
Lysis [%]
100
80
60
40
20
0
0
10-4
10-2
100
102
104
Antibody Conc. [pg/ml]

Figure A13

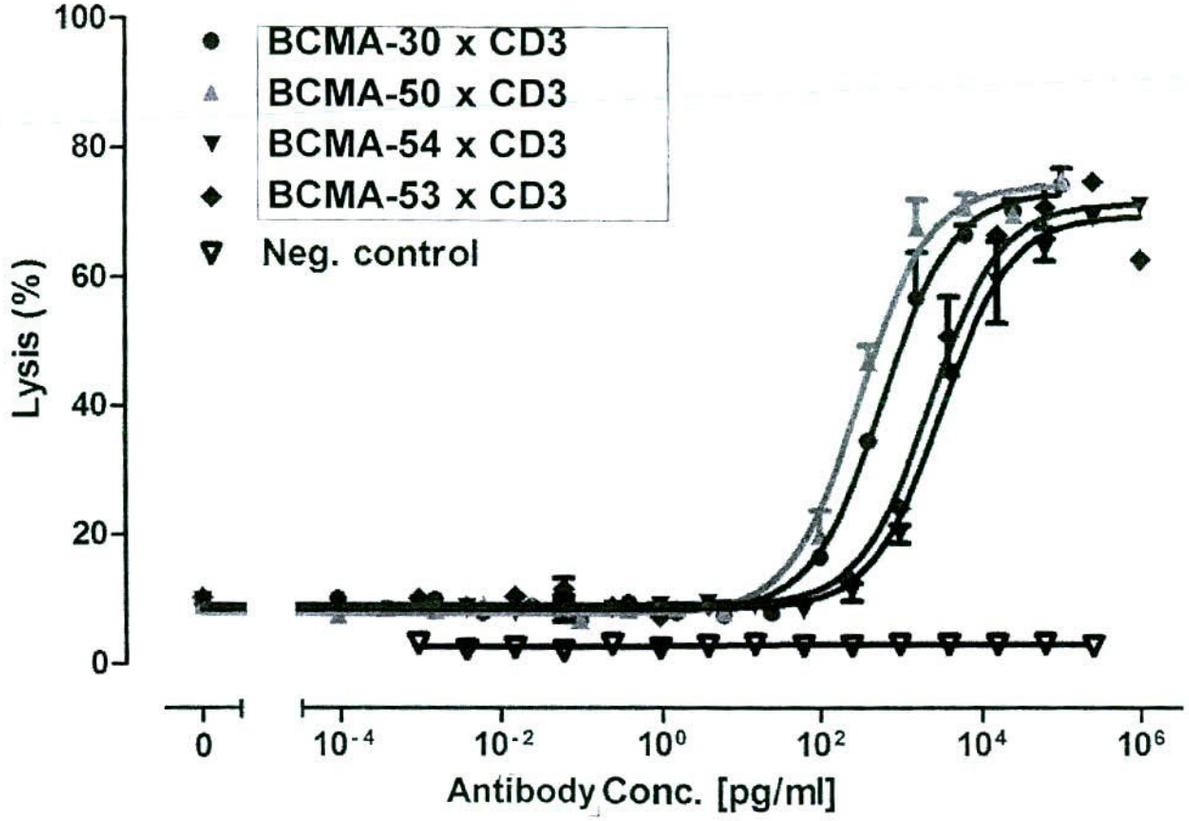

BCMA-30 x CD3
BCMA-50 x CD3
BCMA-54 x CD3
BCMA-53 x CD3
Neg. control
Lysis (%)
100
80
60
40
20
0
0
10-4
10-2
100
102
104
106
Antibody Conc. [pg/ml]

Figure A14

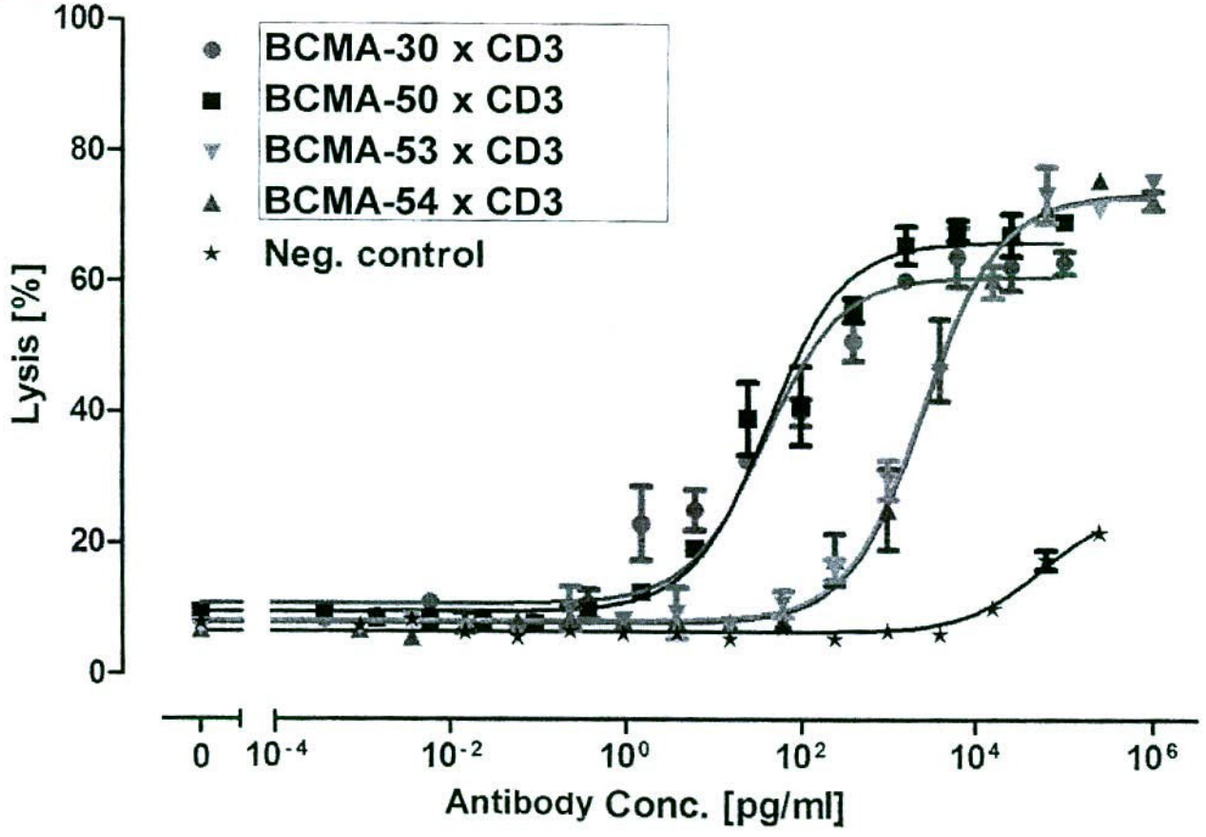

BCMA-30 x CD3
BCMA-50 x CD3
BCMA-53 x CD3
BCMA-54 x CD3
Neg. control
Lysis [%]
100
80
60
40
20
0
0
10-4
10-2
100
102
104
106
Antibody Conc. [pg/ml]

Figure A15

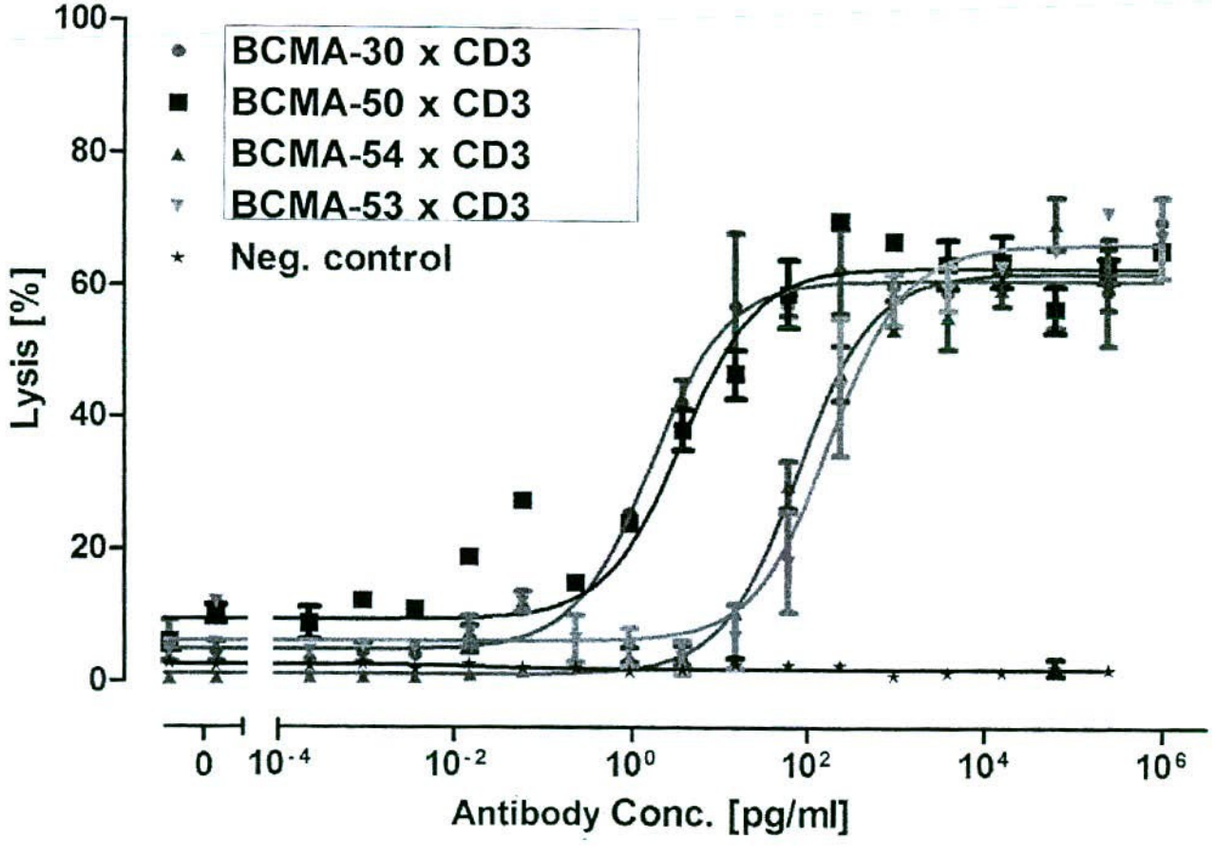

BCMA-30 x CD3
BCMA-50 x CD3
BCMA-54 x CD3
BCMA-53 x CD3
Neg. control
Lysis [%]
100
80
60
40
20
0
0
10-4
10-2
100
102
104
106
Antibody Conc. [pg/ml]

Figure A16

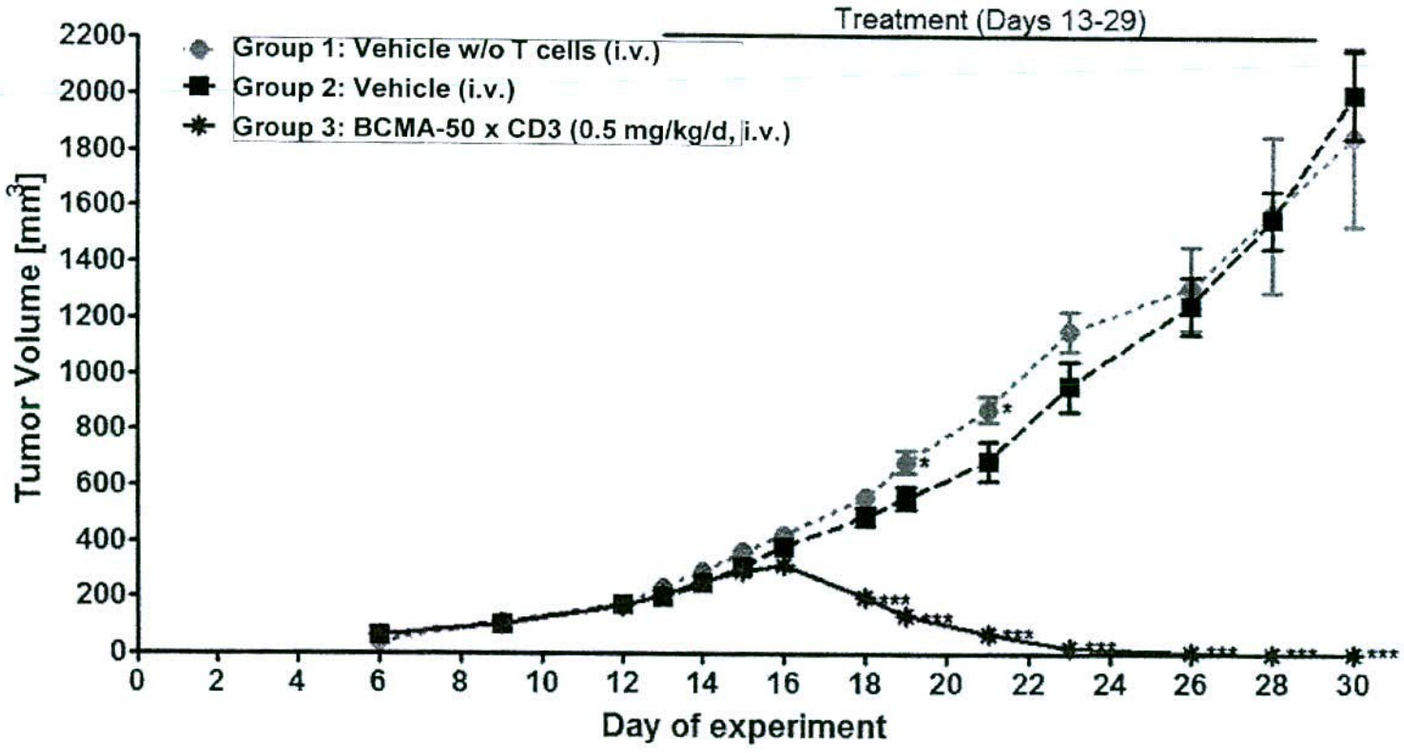
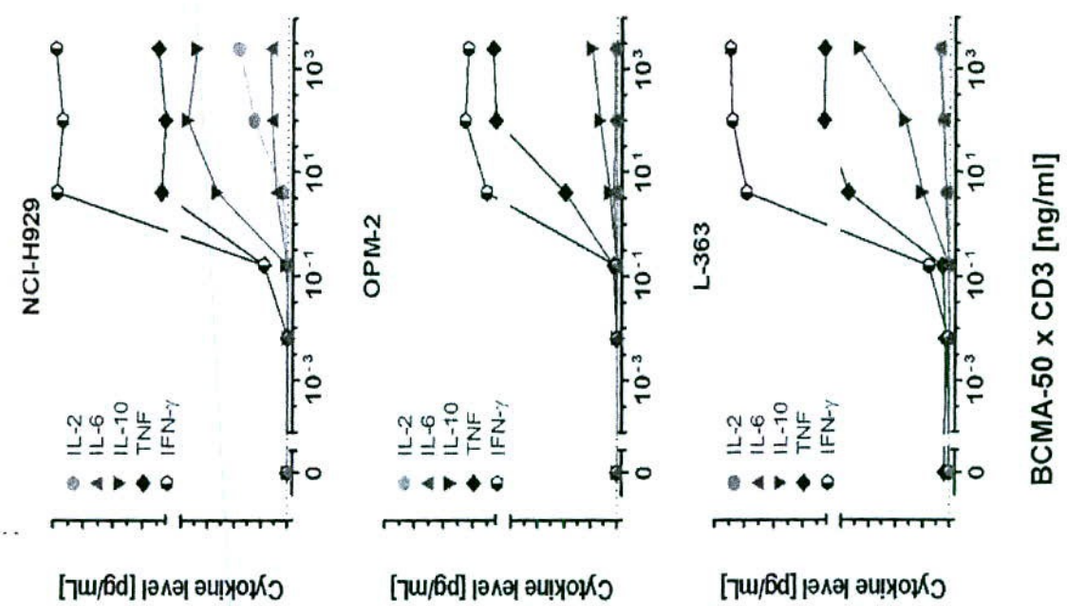

Treatment (Days 13-29)
Group 1: Vehicle w/o T cells (i.v.)
Group 2: Vehicle (i.v.)
Group 3: BCMA-50 x CD3 (0.5 mg/kg/d, i.v.)
Tumor Volume [mm3]
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30
Day of experiment

Figure A17


NCI-H929
OPM-2
L-363
IL-2
IL-6
IL-10
TNF
IFN-γ
Cytokine level [pg/mL]
0
10^-3
10^-1
10^1
10^3
BCMA-50 x CD3 [ng/ml]

502

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/072730

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/28 A61K39/395 A61P35/02 A61P37/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RYAN MAUREEN C ET AL: "Antibody targeting of B-cell maturation antigen on malignant plasma cells", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, AMERICAN ASSOCIATION OF CANCER RESEARCH, US, vol. 6, no. 11, 1 November 2007 (2007-11-01), pages 3009-3018, XP002581270, ISSN: 1535-7163 cited in the application	24,25
Y	the whole document	1-23
	----- -/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 March 2013	27/03/2013

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Ferreira, Roger

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/072730

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/132058 A2 (ZYMOGENETICS INC [US]; UNIV WASHINGTON [US]; GROSS JANE A [US]; ELKON) 29 October 2009 (2009-10-29) the whole document in particular abstract page 2, line 30 - page 6, line 17 page 24, line 13 - page 25, line 13 page 26, line 30 - page 29, line 30 page 36, lines 23-32 page 38, line 33 - page 39, line 19 claims 1-33; figures 1-10; examples 1, 2	1-25
X	WO 02/066516 A2 (ZYMOGENETICS INC [US]) 29 August 2002 (2002-08-29) cited in the application	24,25
Y	the whole document in particular abstract page 2, lines 30-36 page 3, lines 10-35 page 6, line 26 - page 7, line 9 page 13, lines 1-12 page 14, lines 22-28 page 27, line 22 - page 29, line 16 claims 1-24; figure 1; examples 1-4	1-23
Y	WO 2004/106383 A1 (MICROMET AG [DE]; KUFER PETER [DE]; BERRY MEERA [DE]; OFFNER SONJA [DE]) 9 December 2004 (2004-12-09)	1-23
A	the whole document	24,25
A	WO 01/87977 A2 (AMGEN INC [US]) 22 November 2001 (2001-11-22) the whole document	1-25
X,P	WO 2012/066058 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; MICROMET GMBH [DE]; BORGES ERIC [AT]; H) 24 May 2012 (2012-05-24) the whole document	1-25

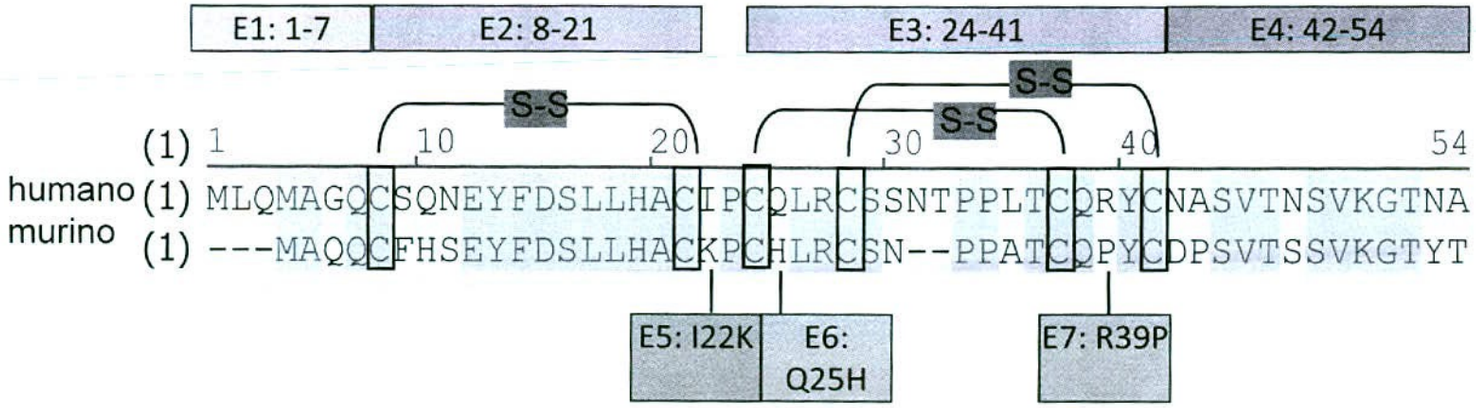
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2012/072730

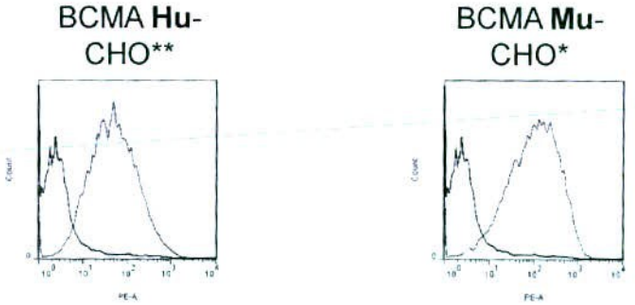
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009132058 A2	29-10-2009	AU 2009239437 A1	29-10-2009
		CA 2720682 A1	29-10-2009
		EP 2283355 A2	16-02-2011
		JP 2011523455 A	11-08-2011
		US 2009325196 A1	31-12-2009
		WO 2009132058 A2	29-10-2009
WO 02066516 A2	29-08-2002	AU 2002238052 A1	04-09-2002
		CA 2438682 A1	29-08-2002
		EP 1362061 A2	19-11-2003
		EP 2301971 A1	30-03-2011
		JP 2004533997 A	11-11-2004
		JP 2011037895 A	24-02-2011
		US 2003012783 A1	16-01-2003
		US 2007048220 A1	01-03-2007
		US 2007048221 A1	01-03-2007
		US 2007048319 A1	01-03-2007
		US 2007049735 A1	01-03-2007
		US 2009092545 A1	09-04-2009
		US 2009092611 A1	09-04-2009
		US 2009155281 A1	18-06-2009
		US 2009186030 A1	23-07-2009
		US 2012034159 A1	09-02-2012
		WO 02066516 A2	29-08-2002
WO 2004106383 A1	09-12-2004	AU 2004242847 A1	09-12-2004
		BR PI0410338 A	30-05-2006
		CA 2522894 A1	09-12-2004
		JP 5010281 B2	29-08-2012
		JP 2007530435 A	01-11-2007
		KR 20060015602 A	17-02-2006
		NZ 543202 A	30-04-2008
		WO 2004106383 A1	09-12-2004
WO 0187977 A2	22-11-2001	AT 361318 T	15-05-2007
		AU 6155701 A	26-11-2001
		AU 6311401 A	26-11-2001
		AU 2001261557 B2	30-06-2005
		CA 2408617 A1	22-11-2001
		DE 60128216 T2	10-01-2008
		EP 1280826 A2	05-02-2003
		ES 2287130 T3	16-12-2007
		JP 2003533218 A	11-11-2003
		MX PA02011130 A	10-03-2003
		US 2002081296 A1	27-06-2002
		US 2002086018 A1	04-07-2002
		WO 0187977 A2	22-11-2001
		WO 0187979 A2	22-11-2001
WO 2012066058 A1	24-05-2012	NONE	

Figura 1



E1: Dominio N-terminal
E2: Primer dominio definido por unión disulfuro
E3: Segundo dominio definido por (doble) unión disulfuro
E4: Dominio extracelular C-terminal
E5: Mutación puntual Inter-E2/E3
E6+E7: mutaciones puntuales E3

Figura 2a



* BCMA extracelular fusionado a EpCAM humano transmembrana más citoplasmático

** BCMA transmembrana no modificado

Figura 2b

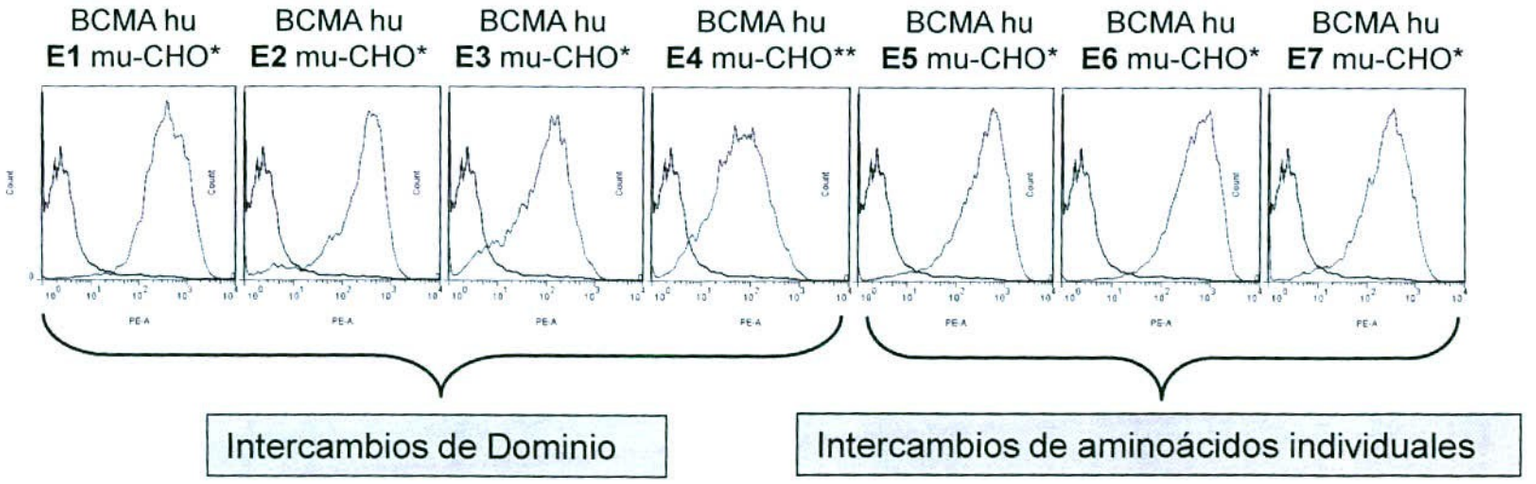


Figura A3

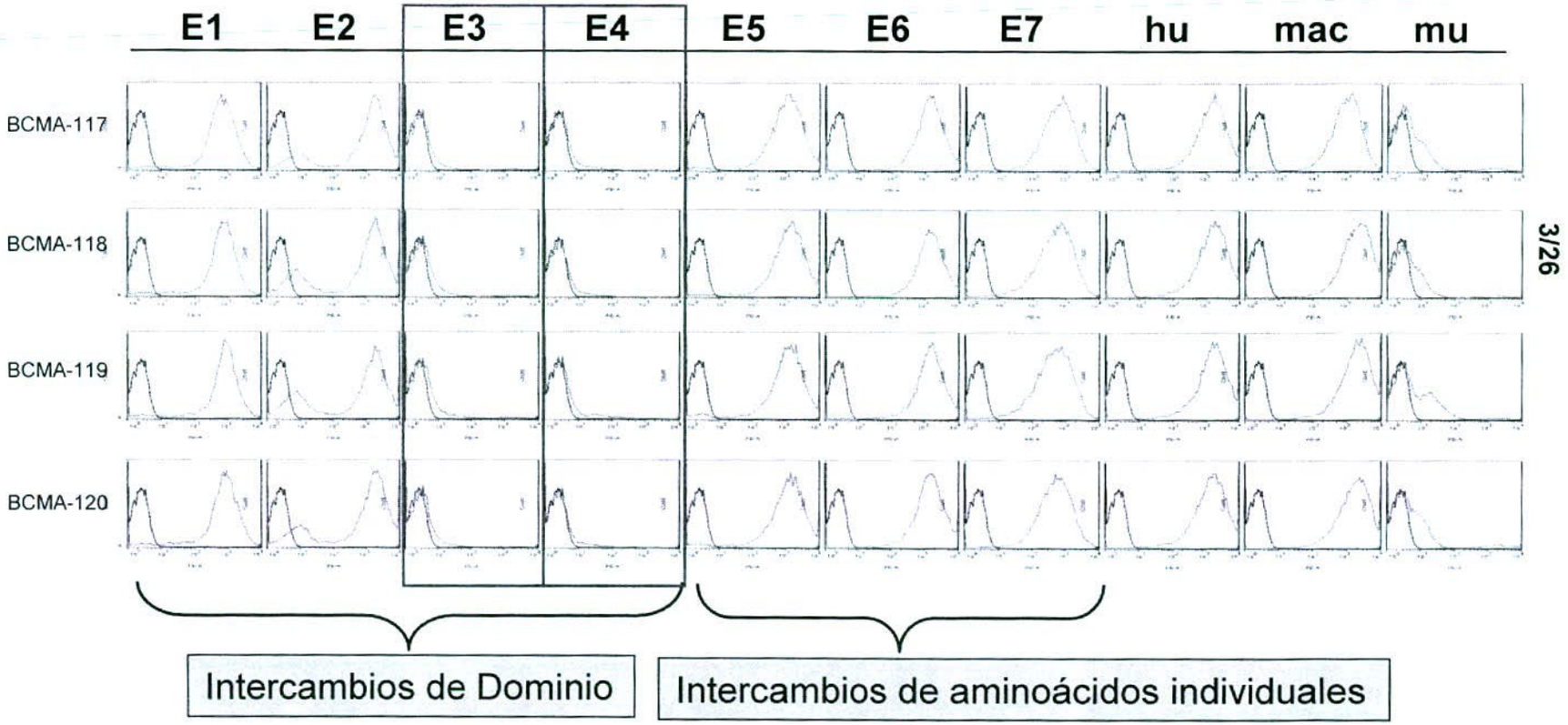

E1
E2
E3
E4
E5
E6
E7
hu
mac
mu
BCMA-117
BCMA-118
BCMA-119
BCMA-120
Intercambios de Dominio
Intercambios de aminoácidos individuales

Figura A3 (continuac.)

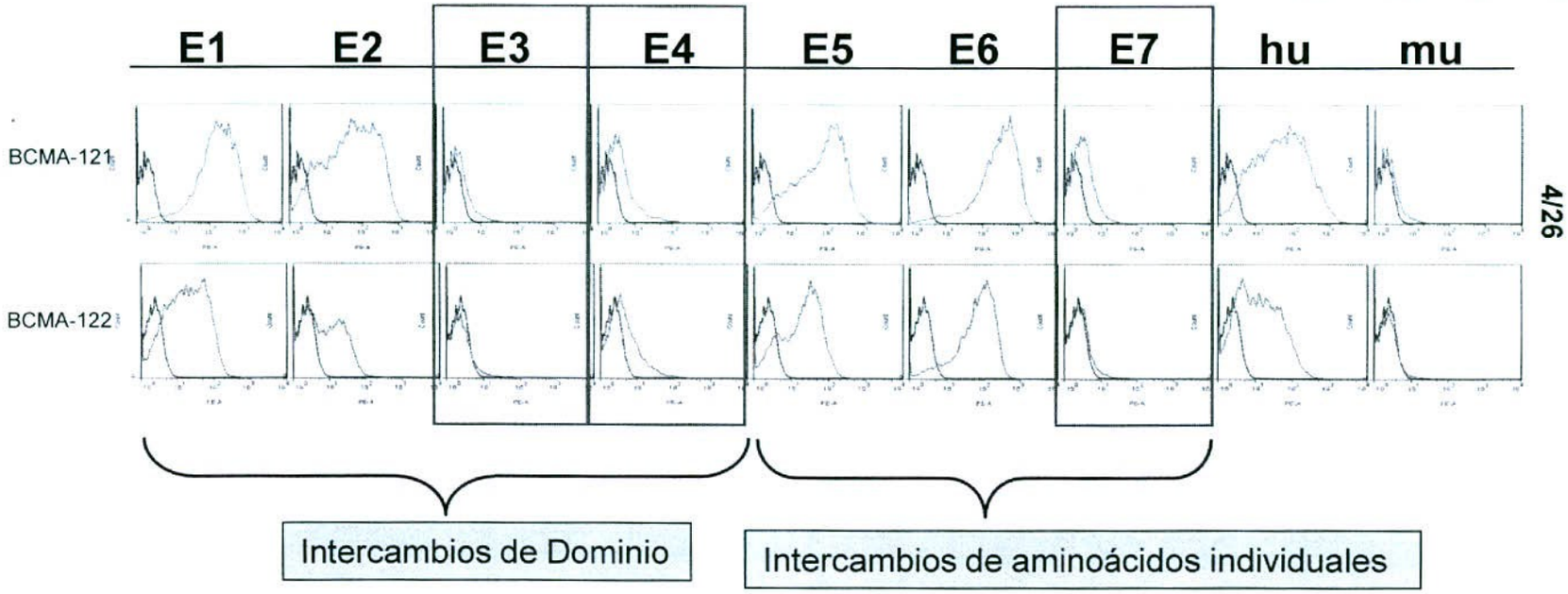


Figura B3

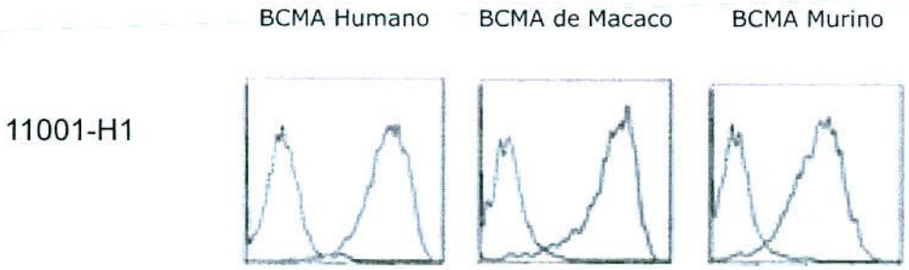


Figura C3

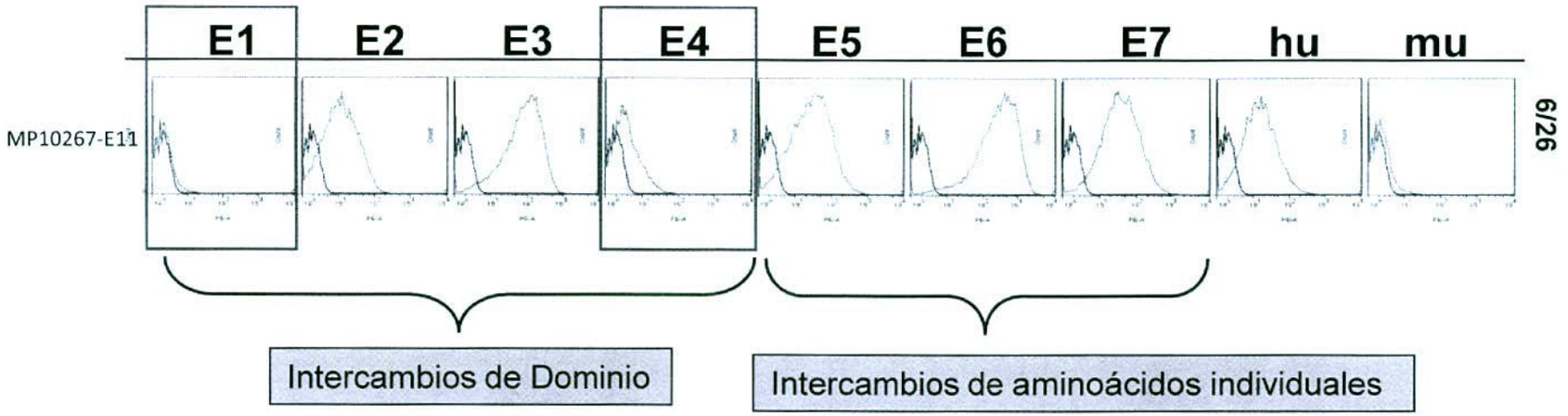

E1
E2
E3
E4
E5
E6
E7
hu
mu
MP10267-E11
6/26
Intercambios de Dominio
Intercambios de aminoácidos individuales

Figura D3

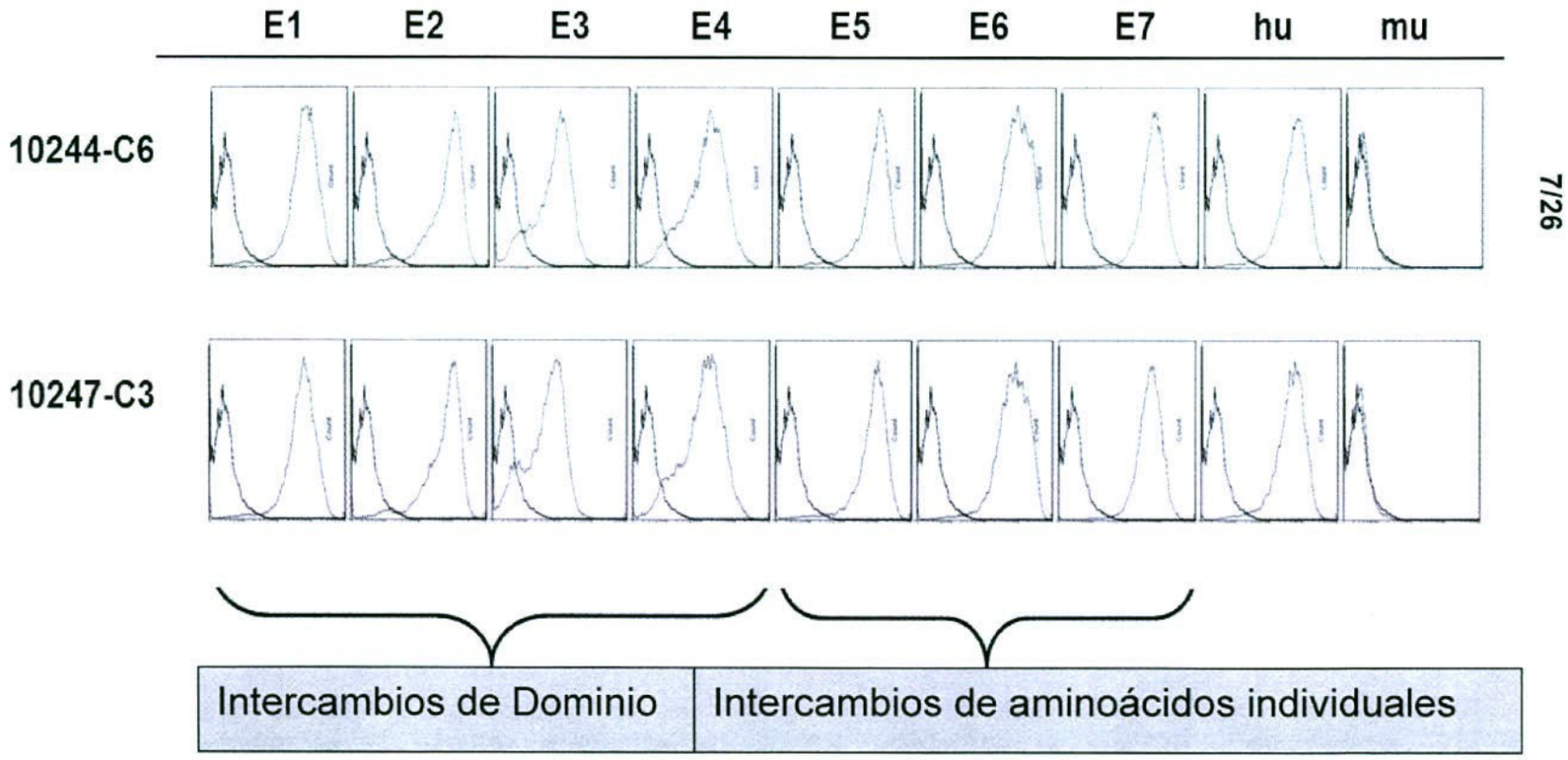
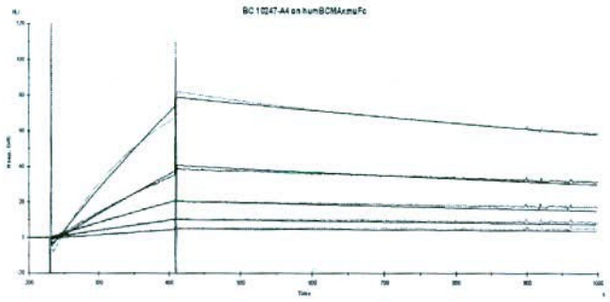

E1
E2
E3
E4
E5
E6
E7
hu
mu
10244-C6
10247-C3
Intercambios de Dominio
Intercambios de aminoácidos individuales

Figura A4

BCMA-107 x CD3

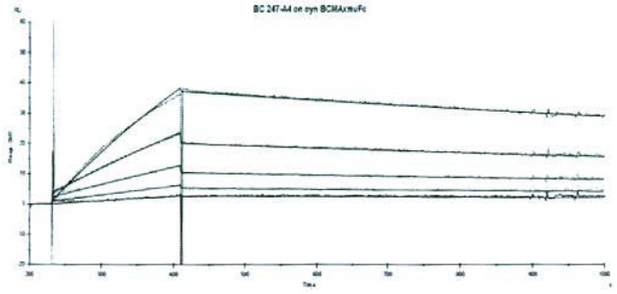
BCMA Humano



KD = 34,2 nM

k dis = 5,2 x 10^{-4} x s^{-1}

BCMA de Macaco



KD = 11,7 nM

k dis = 4,2 x 10^{-4} x s^{-1}

572

Figura B4

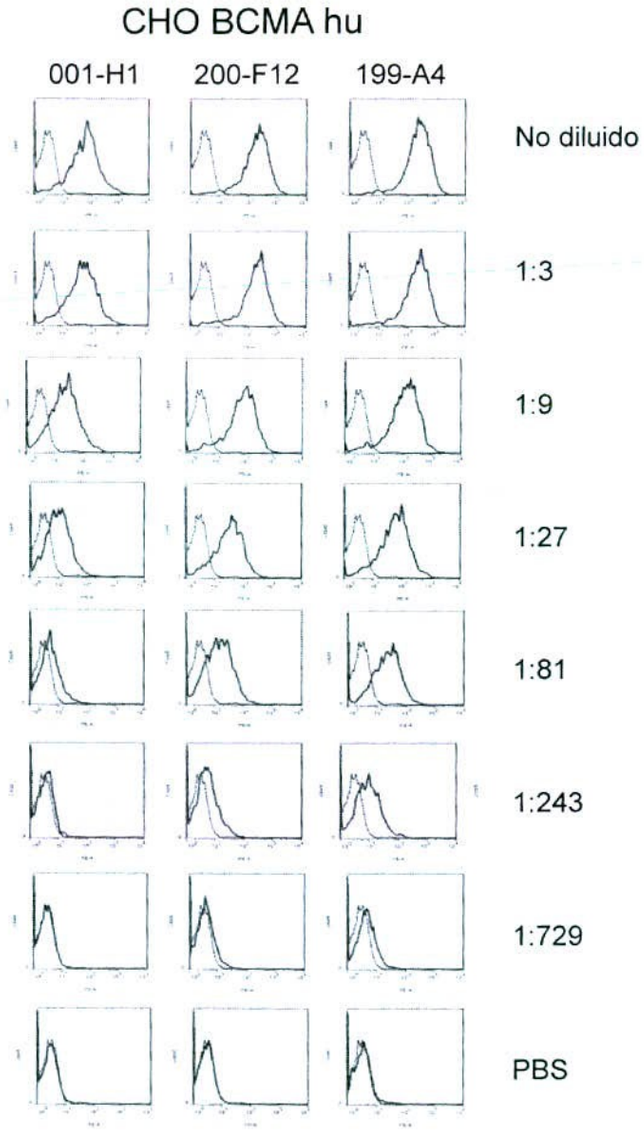

CHO BCMA hu
001-H1
200-F12
199-A4
No diluido
1:3
1:9
1:27
1:81
1:243
1:729
PBS

Figura C4

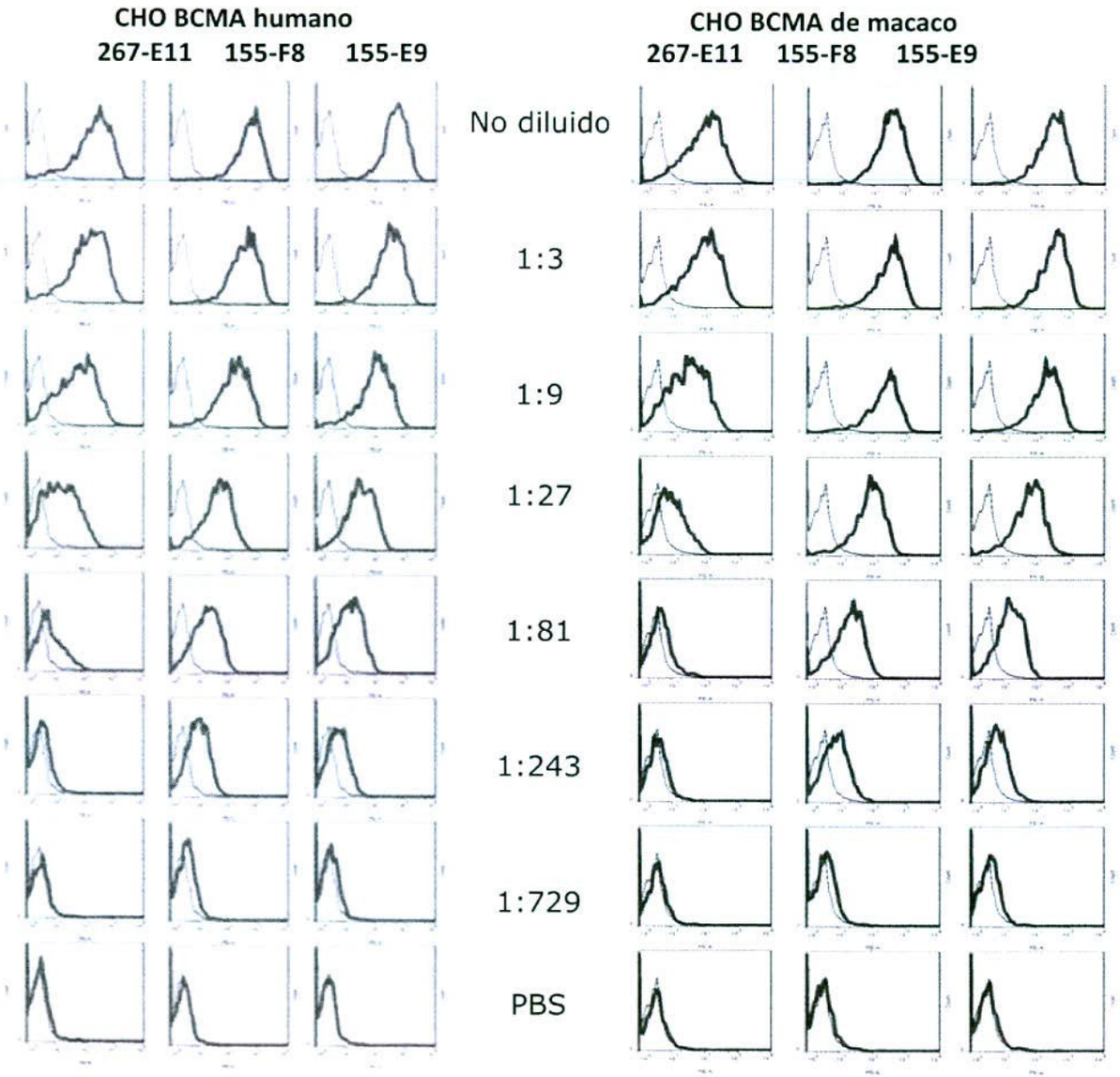

CHO BCMA humano
267-E11
155-F8
155-E9
CHO BCMA de macaco
267-E11
155-F8
155-E9
No diluido
1:3
1:9
1:27
1:81
1:243
1:729
PBS

Figura D4

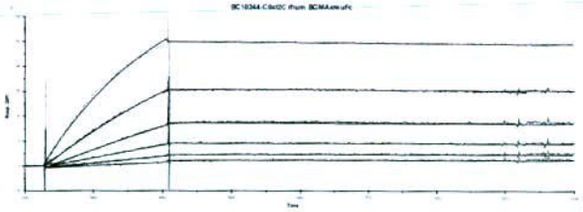
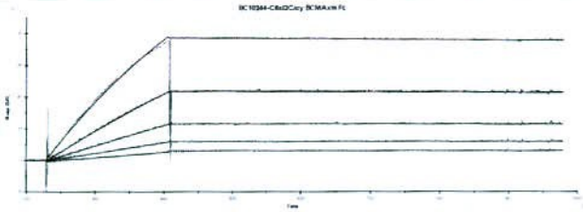
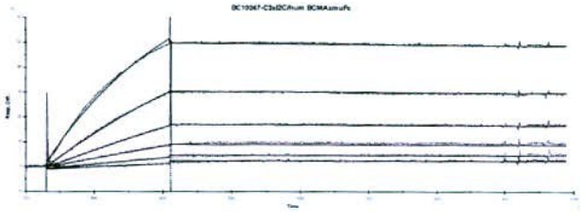
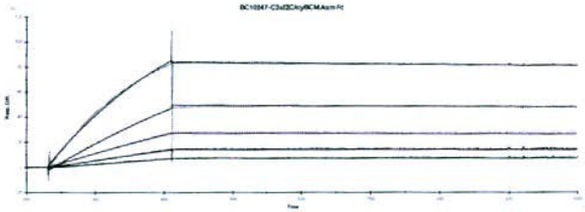
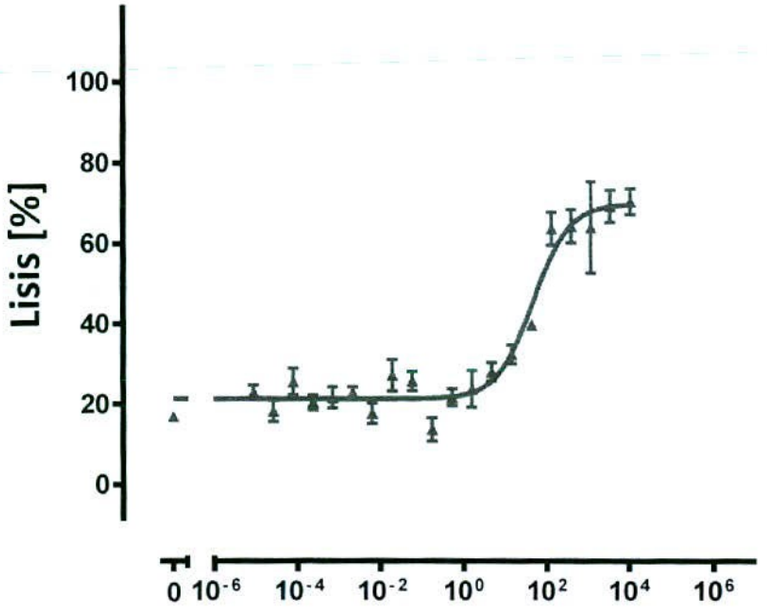
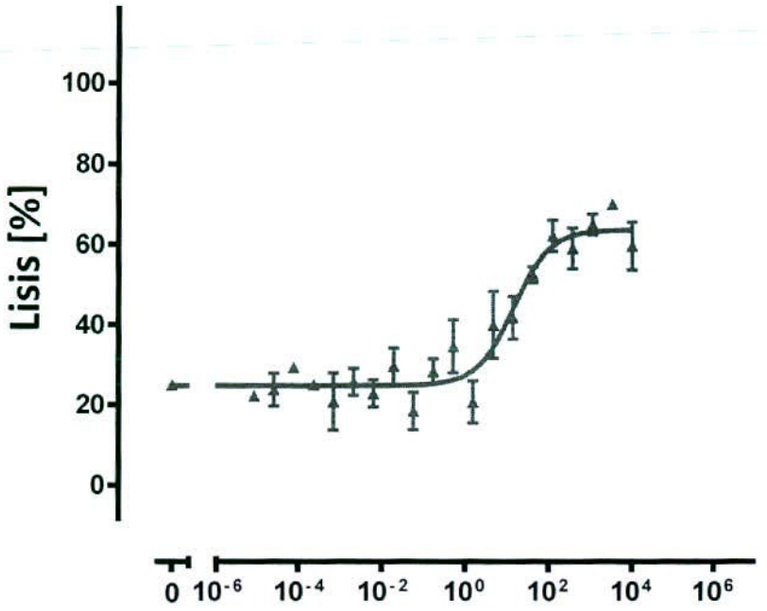
	BCMA Humano	BCMA de Macaco
BC 244-C6 x CD3		
	KD = 0,3 nM **k dis = 0,34 x 10^{-4} x s^{-1}**	**KD = 0,6 nM** **k dis = 0,38 x 10^{-4} x s^{-1}**
BC 247-C3 x CD3		
	KD = 0,4 nM **k dis = 0,34 x 10^{-4} x s^{-1}**	**KD = 0,6 nM** **k dis = 0,52 x 10^{-4} x s^{-1}**

Figura A5



Diana: células CHO transfectadas con BCMA humano

EC_{50} = 96,5 pg/ml

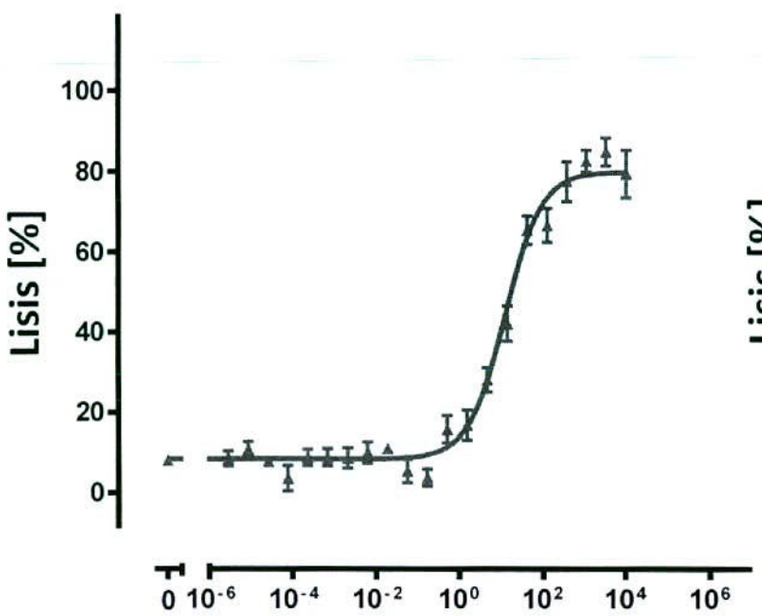


Diana: células CHO transfectadas con BCMA de macaco

EC_{50} = 16,0 pg/ml

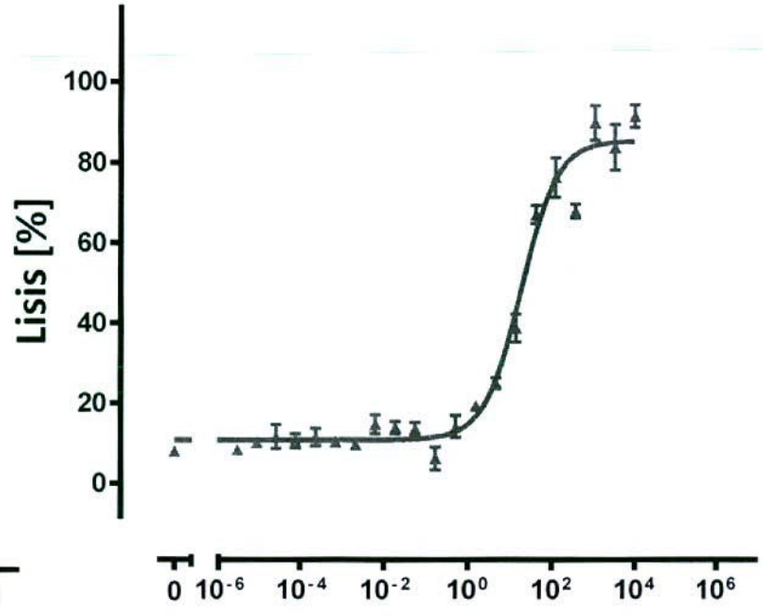
5/6

Figura D5



Diana: células CHO transfectadas con BCMA humano

EC_{50} = 12 pg/ml



Diana: células CHO transfectadas con BCMA de macaco

EC_{50} = 18 pg/ml

517

Figura A6

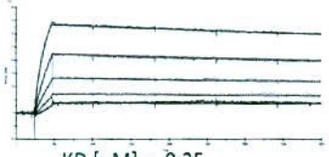
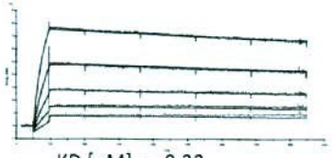
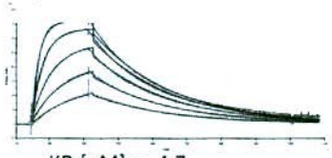
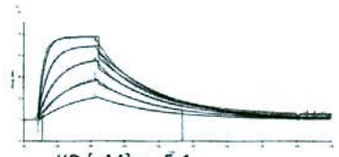
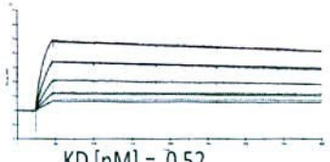
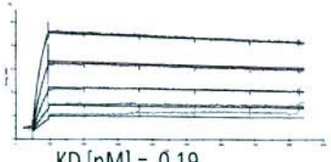
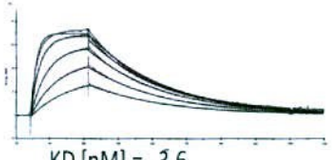
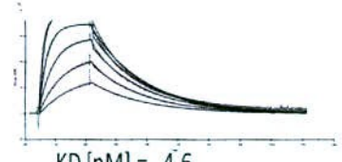
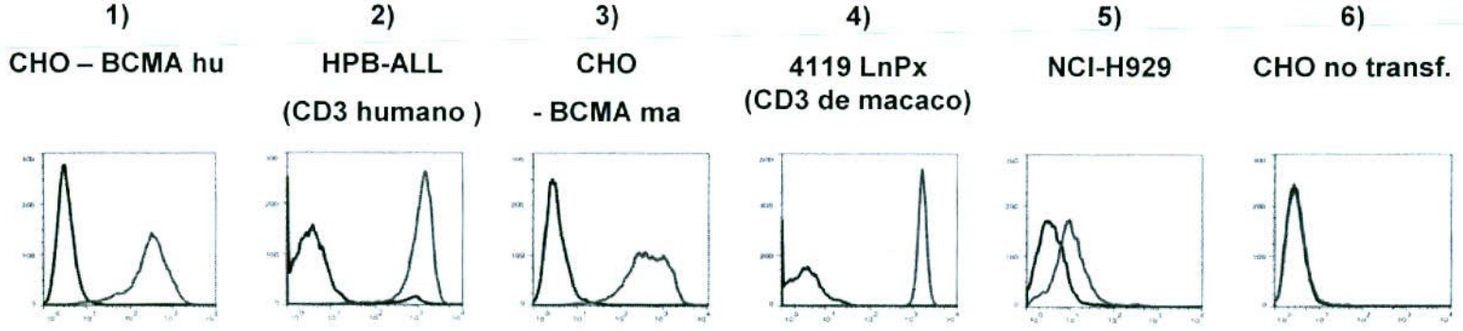
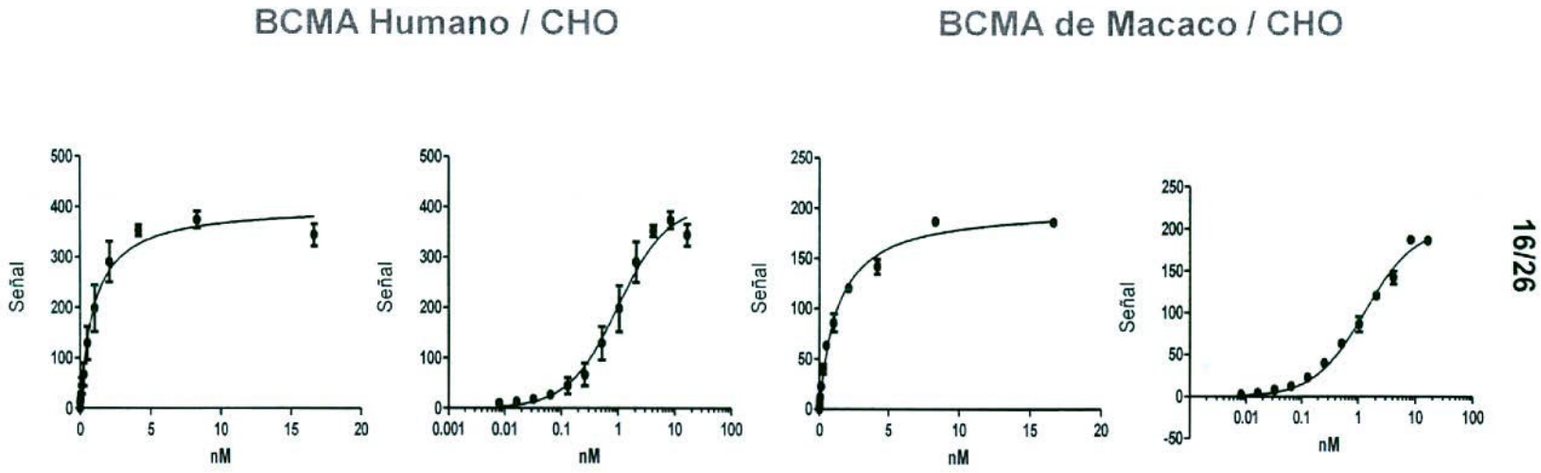
BCMA Humano	BCMA de Macaco	CD3 Humano	CD3 de Macaco
BCMA-30 x CD3	**BCMA-30 x CD3**	**BCMA-30 x CD3**	**BCMA-30 x CD3**
			
KD [nM] = 0.25 ka [1/Ms]: 1.3 x 10E5 Kd [1/s]: 3.2 x 10E-5	KD [nM] = 0.32 ka [1/Ms]: 1.1 x 10E5 Kd [1/s]: 3.5 x 10E-5	KD [nM] = 4.7 ka [1/Ms]: 9.4 x 10E5 Kd [1/s]: 4.4 x 10E-3	KD [nM] = 5.1 ka [1/Ms]: 1.0 x 10E6 Kd [1/s]: 5.3 x 10E-3
BCMA-50 x CD3	**BCMA-50 x CD3**	**BCMA-50 x CD3**	**BCMA-50 x CD3**
			
KD [nM] = 0.52 ka [1/Ms]: 8.3 x 10E4 Kd [1/s]: 4.3 x 10E-5	KD [nM] = 0.19 ka [1/Ms]: 1.5 x 10E5 Kd [1/s]: 2.8 x 10E-5	KD [nM] = 3.6 ka [1/Ms]: 1.3 x 10E6 Kd [1/s]: 4.5 x 10E-3	KD [nM] = 4.6 ka [1/Ms]: 1.3 x 10E6 Kd [1/s]: 5.8 x 10E-3

Figura A7



BCMA-50 x CD3

Figura A8



BCMA-50 x CD3

Figura A9

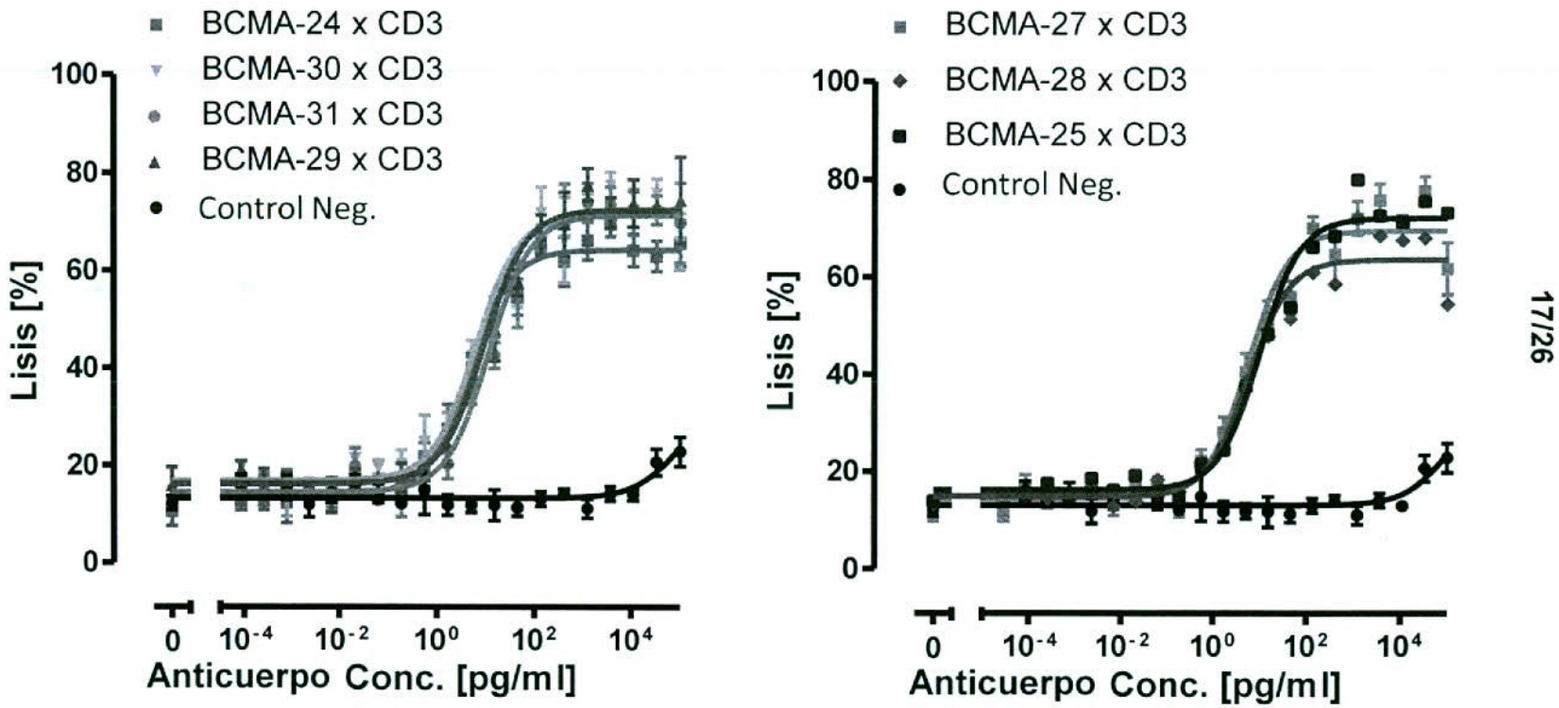

BCMA-24 x CD3
BCMA-30 x CD3
BCMA-31 x CD3
BCMA-29 x CD3
Control Neg.
Lisis [%]
100
80
60
40
20
0
0
10-4
10-2
100
102
104
Anticuerpo Conc. [pg/ml]
BCMA-27 x CD3
BCMA-28 x CD3
BCMA-25 x CD3
Control Neg.
Lisis [%]
Anticuerpo Conc. [pg/ml]

Figura A9 (continuac.)

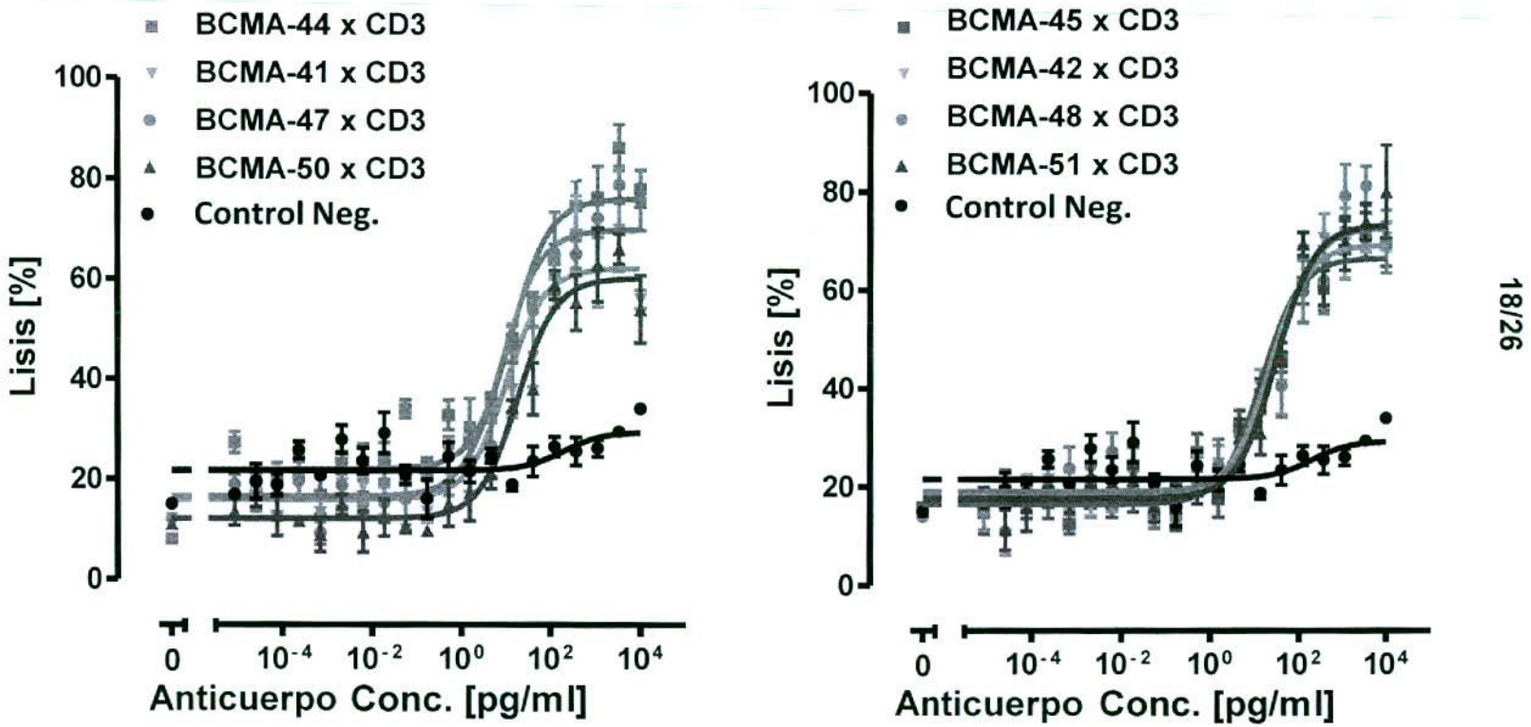


Figura A10

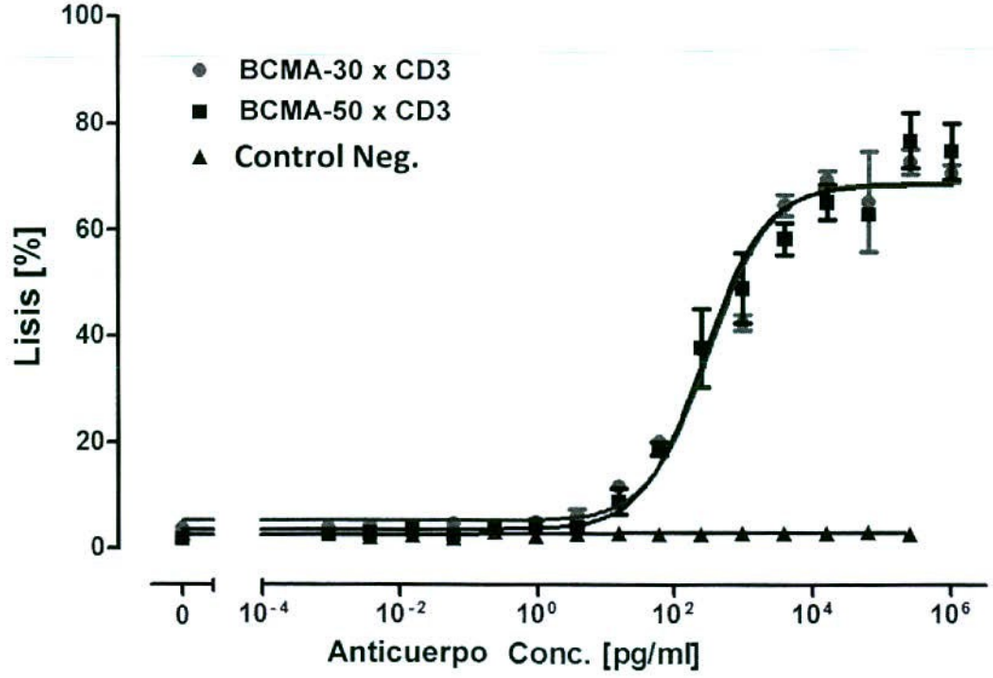
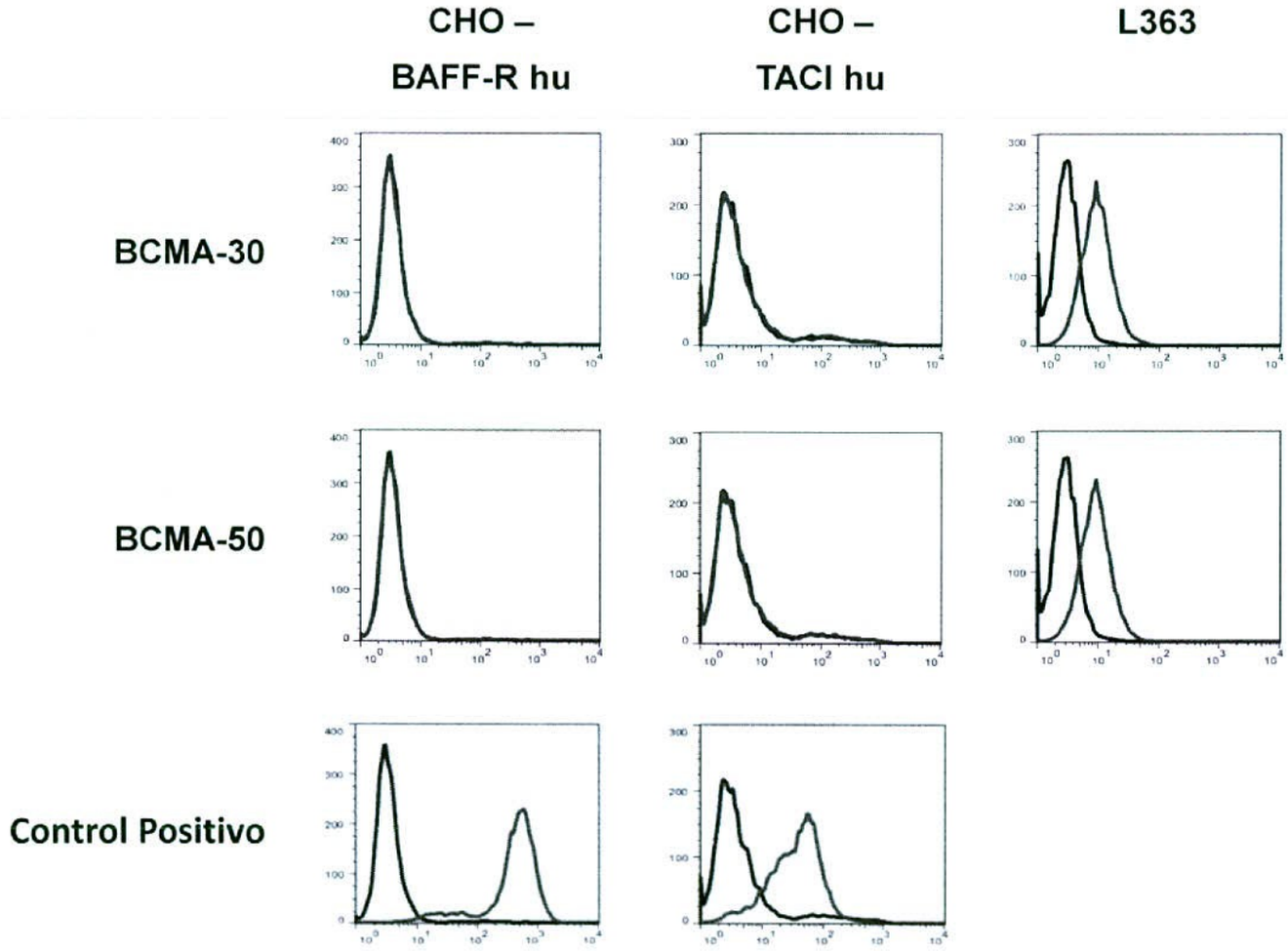

100
80
60
40
20
0
Lisis [%]
BCMA-30 x CD3
BCMA-50 x CD3
Control Neg.
0
10-4
10-2
100
102
104
106
Anticuerpo Conc. [pg/ml]

Figura A11



524

Figura A12

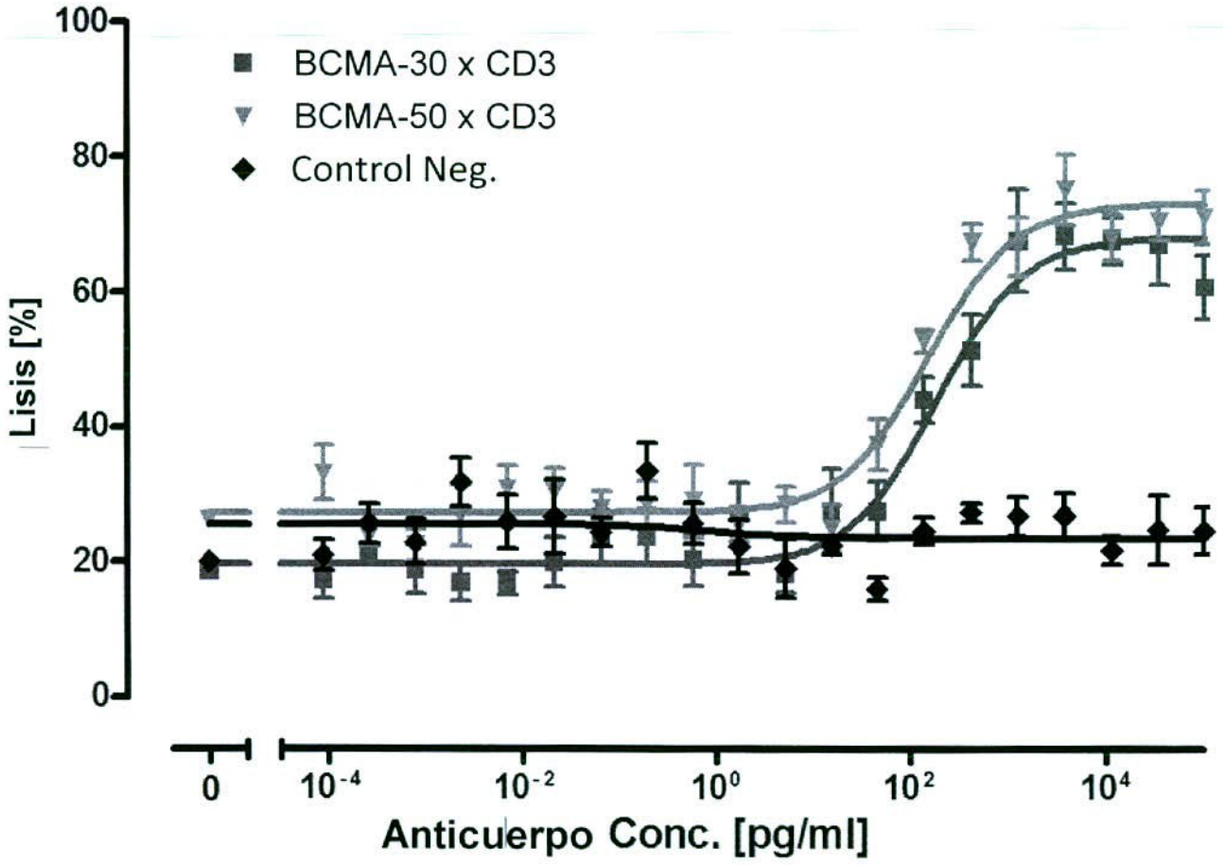

BCMA-30 x CD3
BCMA-50 x CD3
Control Neg.
Lisis [%]
100
80
60
40
20
0
0
10-4
10-2
100
102
104
Anticuerpo Conc. [pg/ml]

Figura A13

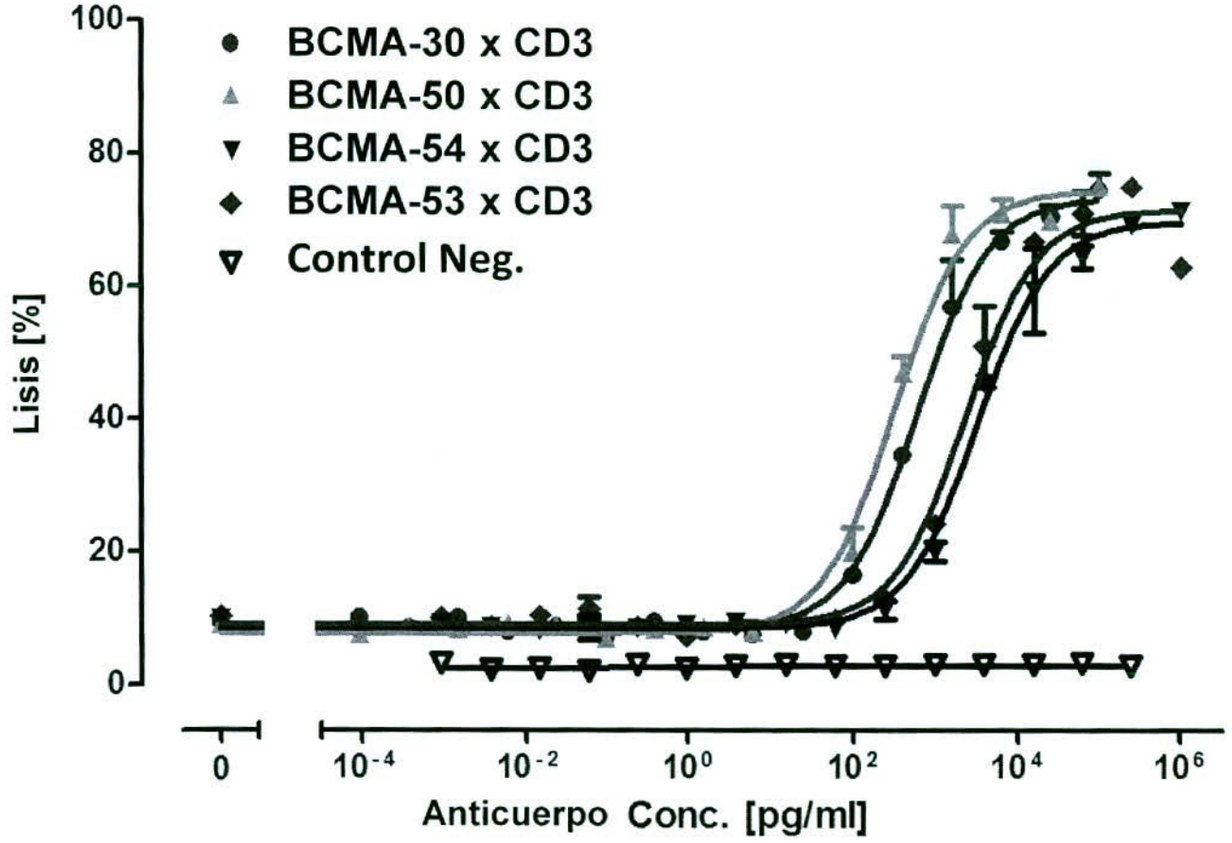
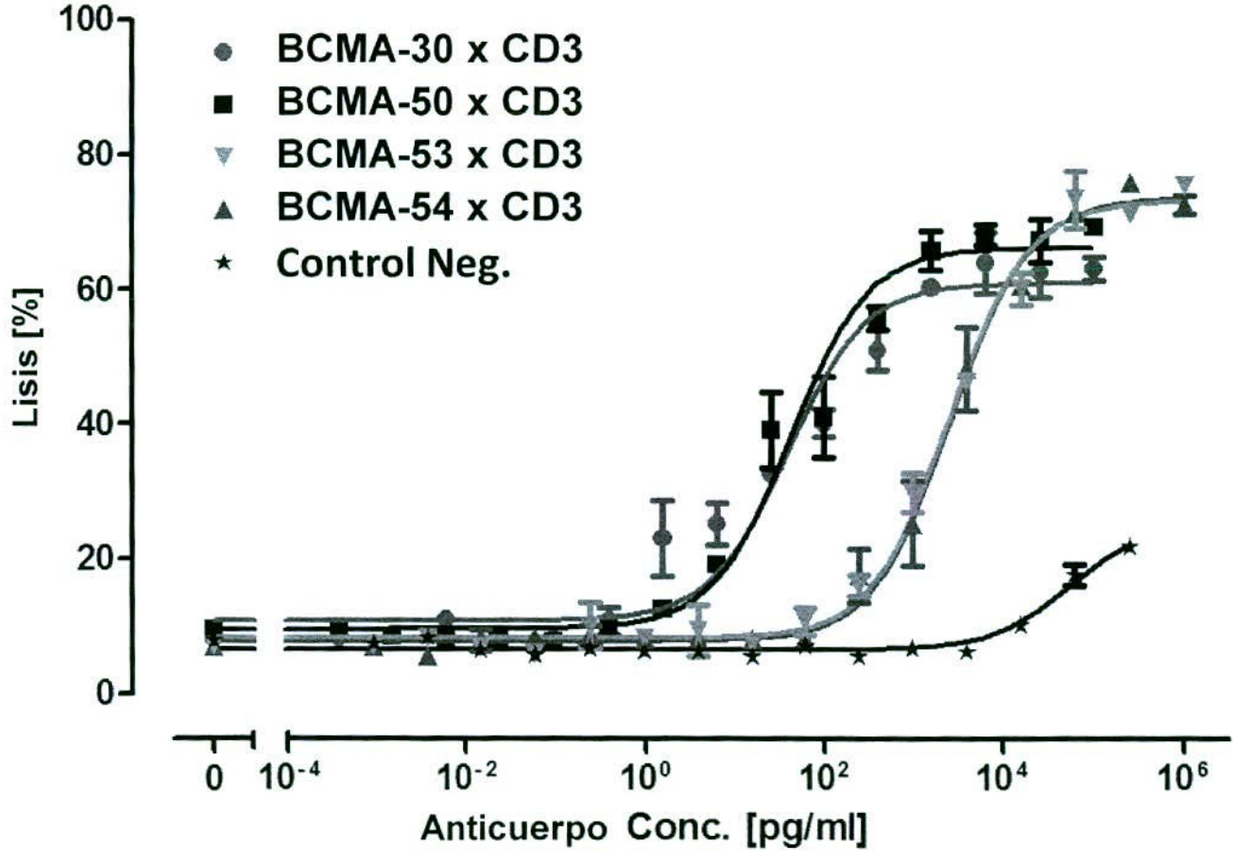

BCMA-30 x CD3
BCMA-50 x CD3
BCMA-54 x CD3
BCMA-53 x CD3
Control Neg.
Lisis [%]
100
80
60
40
20
0
0
10-4
10-2
100
102
104
106
Anticuerpo Conc. [pg/ml]

Figura A14



527

Figura A15

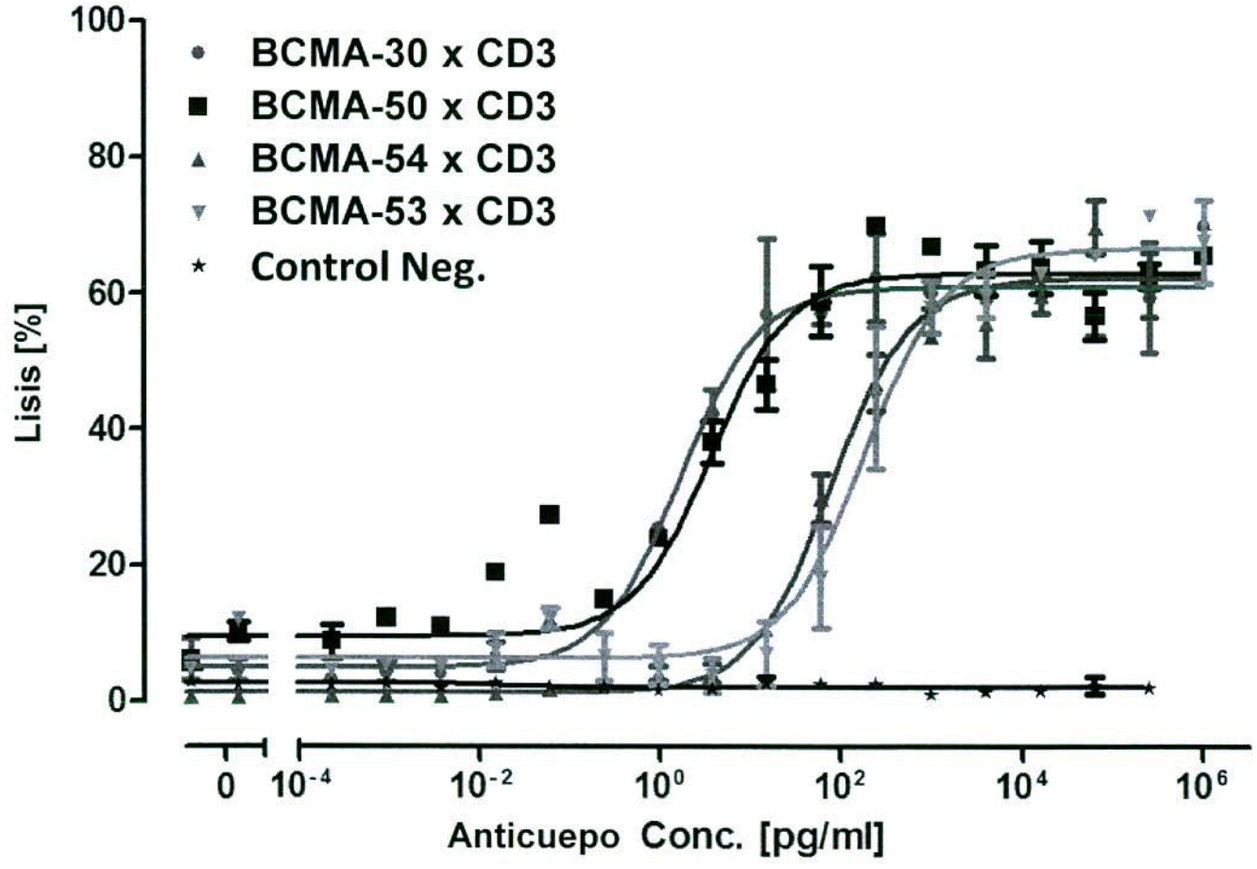

BCMA-30 x CD3
BCMA-50 x CD3
BCMA-54 x CD3
BCMA-53 x CD3
Control Neg.
Lisis [%]
100
80
60
40
20
0
0
10-4
10-2
100
102
104
106
Anticuepo Conc. [pg/ml]

Figura A16

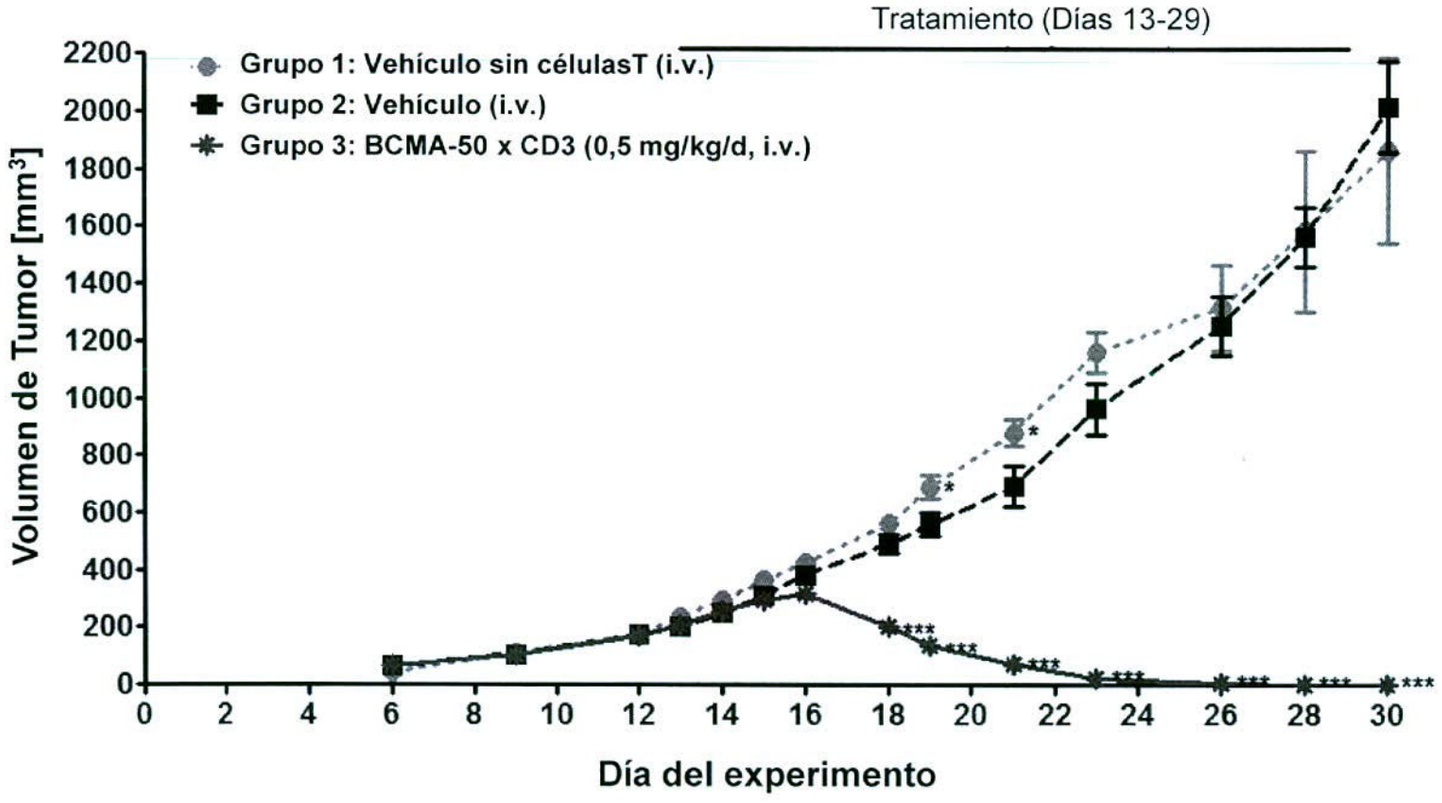
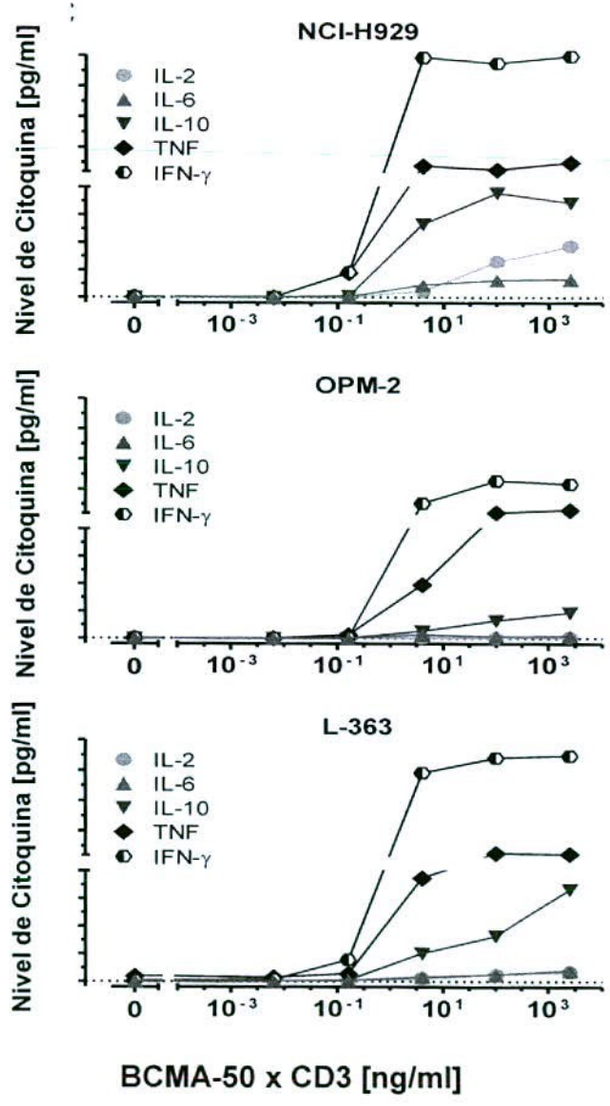

Tratamiento (Días 13-29)
Grupo 1: Vehículo sin célulasT (i.v.)
Grupo 2: Vehículo (i.v.)
Grupo 3: BCMA-50 x CD3 (0,5 mg/kg/d, i.v.)
Volumen de Tumor [mm³]
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30
Día del experimento
*
***

Figura A17


NCI-H929
OPM-2
L-363
IL-2
IL-6
IL-10
TNF
IFN-γ
Nivel de Citoquina [pg/ml]
0
10-3
10-1
101
103
BCMA-50 x CD3 [ng/ml]

531

Schiweck·Weinzierl·Koch

European Patent Attorneys

Schiweck·Weinzierl·Koch GbR · Landsberger Straße 98 · 80339 München

Europäisches Patentamt
80298 München

Deutschland

Schiweck·Weinzierl·Koch GbR
European Patent Attorneys
Landsberger Straße 98
80339 München

Phone: +49 (89) 18947690
Fax: +49 (89) 189476922
Email: info@ip-matters.de
www.ip-matters.de

Munich, 15 February 2013

Dr. Wolfram Schiweck (Dipl.-Ing. Chem.)
European Patent Attorney
Gesellschafter

Dr. Gerhard Weinzierl (Dipl. Biol.)
European Patent Attorney
Gesellschafter

Dr. Andreas Koch (Dipl. Biol.)
European Patent Attorney
Gesellschafter

Giuditta Biagini (Dott. Chim.)
European Patent Attorney

Dr. Torsten Exner (Dipl.-Biochem.)
European Patent Attorney

Tze-Hua Wang B.Sc. (Life Science)
European Patent Attorney

Dr. Hilary Pioro B.A., M.A. (Biology)
European Patent Attorney

International Patent Application No. PCT/EP2012/072730
Title: "Binding molecules for BCMA and CD3"
Applicant: Amgen Research (Munich) GmbH
Boehringer Ingelheim International GmbH
Our Ref.: MIM14335PCT

RE: Response to From PCT/ISA/225 mailed on 13 February 2013

This is in response to the Invitation to furnish nucleotide and/or amino acid sequence listing and to pay, where applicable, late furnishing fee (Form PCT/ISA/225) mailed by the European Patent Office as ISA on 13 February 2013 in connection with the above-identified PCT application.

As requested, we herewith enclose a CD-ROM containing the sequence listing in electronic form.

Applicant submits that the submitted sequence listing does not include matter which goes beyond the content of the application as filed.

Further, we hereby indicate that the late furnishing fee is being paid with the enclosed fee calculation sheet authorizing the EPO to debit the corresponding fee in the amount of **220,00 EUR** from our deposit account number 28002337.

Respectfully submitted,

Dr. Gerhard Weinzierl
European Patent Attorney
(Association No. 407)

Enclosures:
CD-ROM containing sequence listing
Fee calculation sheet

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

632

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0060412

Bogotá D.C., Junio 06 de 2014 - 14:06:02

RECIBIDO DE : POSSE HERRERA & RUIZ S.A. NI 830.022.196

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	589997240	05/06/2014	26.507.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-122448- -00000-0000

Fecha: 2014-06-06 14:15:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 534

533

FC

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha: 14 / 06 / 06 (AAAA / MM / DD)	Recorrido:
2020		3

Tipo de Radicación: Entrada: X Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador: | Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14 - 122448-	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	*Soporte Documental*
X	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
Folio 533 C.D, el cual contiene un total de (1) archivo en formato (word) y, no se proceso, por no cumplir con lo establecido (estar en formato PDF).

Kenny

CE

534

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-122448- -00000-0000

Fecha: 2014-06-06 14:15:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 534

ACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ ...on 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

DISPOSITIVO DE TRATAMIENTO Y LIMPIEZA PARA EL CUIDADO BUCAL

Esta solicitud es una continuación en parte de la solicitud de los Estados Unidos 12/844.875, presentada el 28 de julio de 2010, una continuación en parte de la solicitud de los Estados Unidos 12/844.879, presentada el 28 de julio de 2010, una continuación en parte de la solicitud de los Estados Unidos 12/844.883, presentada el 28 de julio de 2010, y una continuación en parte de la solicitud de los Estados Unidos 12/844.885, presentada el 28 de julio de 2010, la cuales reivindican el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos 61/229.839 presentada el 30 de julio de 2009, cuyas descripciones se incorporan a la presente como referencia para todos los propósitos.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con dispositivos para el cuidado bucal apropiados para uso doméstico para proporcionar un efecto beneficioso a la cavidad bucal de un mamífero.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Además de las revisiones dentales regulares por parte de un profesional, se reconoce, generalmente, que la higiene bucal diaria es un medio preventivo efectivo contra el comienzo, el desarrollo y/o la exacerbación de la enfermedad peridontal, la gingivitis o las caries. Desafortunadamente, sin embargo, incluso las personas más meticulosas dedicadas a prácticas del uso exhaustivo del cepillo y del hilo dental,

frecuentemente, no logran alcanzar, aflojar o extraer partículas de comida, la placa o la capa de microorganismos alojadas profundamente en las encías o entre los dientes. La mayoría de las personas recurre a las limpiezas dentales practicadas por profesionales dos veces al año para eliminar los depósitos de sarro.

Durante muchos años se han inventado productos para facilitar la limpieza simple de los dientes en la casa, aunque hasta el momento no está disponible todavía ningún dispositivo que sea fácil de usar y que limpie todas las superficies de un diente y/o las áreas gingivales y subgingivales simultáneamente. El cepillo de dientes convencional se usa ampliamente, aunque requiere que se use con significativa energía para que sea efectivo y, además, un cepillo convencional no puede limpiar adecuadamente las áreas interproximales de los dientes. La limpieza de las áreas entre los dientes requiere en la actualidad el uso de hilo dental, palillos de dientes u otro dispositivo adicional por el estilo además del cepillo de dientes.

Los cepillos eléctricos han ganado gran popularidad y, aunque estos reducen la energía requerida para usar el cepillo, siguen siendo inadecuados para garantizar una apropiada limpieza interproximal de los dientes. Se conoce que los irrigadores bucales limpian el área interproximal entre los dientes. Sin embargo, tales dispositivos tienen un solo chorro que se debe dirigir exactamente al área interproximal en cuestión para eliminar los residuos. Estos limpiadores del tipo bomba de agua, por lo tanto, típicamente, solo tienen un valor significativo en relación a los dientes que tienen frenos que frecuentemente atrapan partículas grandes de comida. Se observará que si es necesario eliminar tanto los residuos

como la placa de los dientes, actualmente se debe usar una combinación de varios dispositivos, lo cual toma demasiado tiempo y resulta sumamente inconveniente.

Además, para que tales prácticas y dispositivos sean efectivos, se requiere que el consumidor cumpla cabalmente con las técnicas y/o instrucciones. La variación de tiempo de usuario a usuario, la fórmula de limpieza/tratamiento, la técnica, etc., afectará la limpieza de los dientes.

La presente invención mejora una o varias de las desventajas antes mencionadas de los aparatos y métodos de higiene bucal existentes, o al menos proporciona una tecnología alternativa que es ventajosa en comparación con la tecnología conocida y, además, puede usarse para aliviar una afección perjudicial o mejorar el aspecto cosmético de la cavidad bucal.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención es un dispositivo para dirigir un líquido sobre una pluralidad de superficies de la cavidad bucal de un mamífero, el dispositivo incluye un mango, un cuello y una cabeza. El mango incluye un primer y segundo puertos situados en el extremo proximal de este para recibir el líquido desde la fuente de líquido, y primer y segundo canales conectados a los puertos y que discurren longitudinalmente a través del mango para transportar el líquido a través del mango al cuello del dispositivo. El cuello incluye los primer y segundo canales para transportar el líquido a través del cuello a la cabeza. La

cabeza incluye un componente de limpieza que comprende una cámara para mantener el líquido próximo a la pluralidad de superficies, en donde se define y delimita el espacio interior o volumen de la cámara por membranas de sellado proximal y distal, primera y segunda paredes laterales interiores que se extienden longitudinalmente entre la primera y segunda membranas de sellado, y una pared interior base que se extiende horizontalmente entre la primera y segunda paredes laterales interiores y longitudinalmente entre las membranas de sellado proximal y distal. Las paredes laterales interiores, incluyen cada una, una pluralidad de aberturas a través de las cuales el líquido se dirige hacia las superficies de la cavidad bucal. Los dispositivos incluyen, además, un primer distribuidor que contiene una primera porción del líquido y que proporciona la primera porción a la cámara a través de las aberturas de la primera pared lateral interior y un segundo distribuidor que contiene una segunda porción del líquido y que proporciona la segunda porción a la cámara a través de las aberturas de la pared lateral interior. El dispositivo incluye, además, un primer puerto para transportar la primera porción de líquido hacia y desde el primer distribuidor, un segundo puerto para transportar la segunda porción de líquido desde y hacia el segundo distribuidor; y medios para proporcionar un sellado efectivo del dispositivo dentro de la cavidad bucal.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es una figura esquemática de una modalidad de un sistema que usa un dispositivo de acuerdo con la presente invención;

la Figura 2 es una figura esquemática de una modalidad alterna de un sistema que usa un dispositivo de acuerdo con la presente invención;

la Figura 3a es una figura en perspectiva de una modalidad de un regulador de flujo alternante;

la Figura 3b es una vista diagramática del regulador de flujo alternante de la Figura 3a;

la Figura 3c es una vista superior del regulador de flujo alternante de la Figura 3a en su primera posición;

la Figura 3d es una vista superior del regulador de flujo alternante de la Figura 3a en su segunda posición;

la Figura 4 es una vista en perspectiva frontal y lateral derecha de una primera modalidad de un dispositivo aplicador de acuerdo con la presente invención;

la Figura 5 es una vista superior de la modalidad del dispositivo de la Fig. 4;

la Figura 6 es una vista lateral de la modalidad del dispositivo de la Fig. 4;

la Figura 7 es una vista lateral de la porción de cabeza de la modalidad del dispositivo de la Fig. 4;

la Figura 8 es una vista en sección horizontal de la Fig. 7;

la Figura 9 es una vista superior de la porción de cabeza de la modalidad del dispositivo de la Fig. 4;

la Figura 10 es una vista en sección vertical de la Fig. 9 a lo largo del plano 10-10;

la Figura 11 es una vista en sección vertical de la Fig. 9 a lo largo del plano 11-11;

la Figura 12 es una vista en perspectiva frontal y lateral derecha de una segunda modalidad del cuello y cabeza de un dispositivo aplicador de acuerdo con la presente invención;

la Figura 13 es una vista en sección vertical de la Fig. 12 a lo largo del plano 13-13;

la Figura 14 es una vista lateral del cuello y cabeza de una tercera modalidad de un dispositivo aplicador de acuerdo con la presente invención;

la Figura 15 es una vista en sección horizontal de la Fig. 14 a lo largo del plano 15-15;

la Figura 16 es una vista en sección horizontal de la Fig. 14 a lo largo del plano 16-16;

la Figura 17 es una vista superior de la porción de cabeza de la modalidad del dispositivo de la Fig. 14;

la Figura 18 es una vista en sección vertical de la Fig. 17 a lo largo del plano 18-18;

la Figura 19 es una vista terminal de la porción de cabeza de la modalidad del dispositivo de la Fig. 14;

la Figura 20 es una vista en sección vertical de la Fig. 19 a lo largo del plano 20-20;

la Figura 21 es una vista en corte de la unidad base con la que se puede usar un dispositivo aplicador de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los términos “fluido (s)” y “líquido (s)” se usan indistintamente en la presente descripción. Como se usa en la presente descripción, los fluidos o líquidos pueden incluir otros gases o partículas y/o sólidos arrastrados en estos.

Los términos “movimiento alternante de líquido(s)” y “alternancia de líquido(s)” se usan de modo intercambiable en la presente descripción. Como se usa en la presente descripción, ambos términos significan alternar la dirección del flujo del(os) líquido(s) hacia adelante y hacia atrás sobre las superficies de la cavidad bucal de un mamífero desde una primera dirección de flujo a una segunda dirección de flujo que es opuesta a la primera dirección de flujo.

Por “componente de limpieza”, se entiende un componente que limpia y/o trata los dientes, las encías y otros tejidos bucales. Por “fluido de limpieza”, se entiende un fluido que limpia y/o trata los dientes, las encías y otros tejidos bucales.

“Ajuste o sellado efectivo” significa que el nivel de sellado entre el dispositivo para dirigir el líquido hacia y alrededor de la pluralidad de superficies en la cavidad bucal, es tal que la cantidad de líquido que se fuga del dispositivo hacia la cavidad bucal durante el uso es lo suficientemente baja como para reducir o minimizar la cantidad de líquido usado y mantener la comodidad del usuario, por ejemplo, para evitar que este se ahogue o haga arcadas. Sin tener la intención de limitar su significado, se entiende por

hacer arcadas una contracción muscular reflexiva (es decir, un movimiento no intencional) de la parte posterior de la garganta provocada por el estímulo de la parte posterior del paladar blando, la pared de la faringe, el área tonsilar o base de la lengua, que se produce como un movimiento protector que impide a objetos extraños entrar en la faringe y en las vías respiratorias. Existe variabilidad en el reflejo de arcadas entre los individuos, por ejemplo, en relación a qué áreas de la boca lo estimulan. Además de las causas físicas de las arcadas, puede haber un elemento psicológico que las producen, por ejemplo, la gente que tiene miedo de ahogarse puede sentir arcadas fácilmente cuando se les coloca algo en la boca.

Como se usa en la presente descripción, el término “medios de transporte del líquido” incluye estructuras a través de las cuales el líquido puede viajar o ser transportado a través de los sistemas y dispositivos descritos en la presente descripción e incluye, sin limitación, pasos, conductos, tubos, puertos, bocas, canales, lúmenes, tuberías y distribuidores. Tales medios de transportación de líquidos se pueden usar en dispositivos para proporcionar alternancia de líquidos y dispositivos de direccionamiento de líquidos hacia y alrededor de las superficies de la cavidad bucal. Tales medios de transporte proporcionan, además, líquido al dispositivo para dirigir los líquidos y proporcionan líquido a los medios de alternancia a partir de un depósito que contiene líquido. Los medios de transportación pueden proporcionar, además, el líquido de una unidad base a un reservorio de líquido que se encuentra dentro del dispositivo. En la presente descripción se describen métodos, dispositivos y sistemas útiles para proporcionar un efecto beneficioso a la cavidad bucal de un mamífero, por ejemplo, un ser humano.

Los métodos implican poner en contacto una pluralidad de superficies de la cavidad bucal con un líquido que es efectivo para proporcionar el efecto beneficioso deseado a la cavidad bucal. En tales métodos, la alternancia del (de los) líquido(s) sobre la pluralidad de superficies de la cavidad bucal se puede proporcionar en condiciones efectivas para proporcionar el efecto beneficioso deseado a la cavidad bucal. El contacto de la pluralidad de superficies a entrar en contacto con el líquido puede llevarse a cabo de manera sustancialmente simultánea. “De manera sustancialmente simultánea”, significa que, aunque no toda la pluralidad de superficies de la cavidad bucal entra necesariamente en contacto con el líquido al mismo tiempo, la mayoría de las superficies se ponen en contacto simultáneamente, o dentro de un período de tiempo corto.

Las condiciones para proporcionar el efecto beneficioso deseado en la cavidad bucal pueden variar de acuerdo con el ambiente, las circunstancias y el efecto particular buscado. Las diferentes variables son interdependientes ya que crean una velocidad específica del líquido. El requerimiento de velocidad puede ser una función de la formulación en algunas modalidades. Por ejemplo, con el cambio en la viscosidad, los aditivos, por ejemplo, los abrasivos, los diluyentes, etc., y las propiedades de flujo generales de la formulación, los requerimientos de velocidad de los chorros pueden cambiar para producir el mismo nivel de eficacia. Los factores que pueden considerarse a fin de proporcionar las condiciones apropiadas para conseguir el efecto beneficioso particular buscado incluyen, sin limitarse a, la velocidad y/o índice de flujo y/o presión de la corriente del líquido, la pulsación del líquido, la geometría del aerosol o el patrón del aerosol del líquido, la temperatura del líquido y la frecuencia del ciclo alternante del líquido.

Las presiones del líquido, es decir la presión del distribuidor justo antes de la salida a través de los chorros, pueden ser de aproximadamente 3,45 kPa a aproximadamente 206,8 kPa (de aproximadamente 0,5 psi a aproximadamente 30 psi), o de aproximadamente 20,7 a aproximadamente 103,4 kPa o aproximadamente 34,5 kPa (de aproximadamente 3 a aproximadamente 15 psi, o kPa o aproximadamente 5 psi). El flujo de líquido puede ser de aproximadamente 15 ml/s a aproximadamente 25 ml/s. Se debe destacar que mientras más grandes y mayor cantidad de chorros existan, mayor será el índice de flujo requerido a una presión/velocidad dada. La frecuencia de pulso (unido a la longitud de pulso y suministro (ml/pulso), puede ser de aproximadamente 0,5 Hz a aproximadamente 50 Hz, o de aproximadamente 5 Hz a aproximadamente 25 Hz. El ciclo de tarea de pulso de entrega puede ser desde aproximadamente 10 % a 100 %, o desde aproximadamente 40 % a aproximadamente 60 %. Se observa que al 100 % no hay pulso, pero, en cambio, hay un flujo de líquido continuo. El volumen de pulso de suministro (volumen total a través de todos los chorros/tobera) puede ser de aproximadamente 0,2 ml a aproximadamente 120 ml, o de aproximadamente 0,5 ml a aproximadamente 15 ml. La velocidad del pulso de chorro puede ser de aproximadamente 4 cm/s a aproximadamente 400 cm/s, o de aproximadamente 20 cm/s a aproximadamente 4,06 m/s (160 pulgadas/s). El ciclo de tarea al vacío puede ser de aproximadamente 10 % a 100 %, o de aproximadamente 50 % a 100 %. Se observa que el vacío siempre está encendido. La proporción de suministro volumétrico a vacío puede ser de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:20, o de aproximadamente 1:1 a 1:10. Una vez que se tiene el beneficio de esta información, una persona con experiencia

en la materia reconocerá que los varios factores se pueden controlar y seleccionar, en dependencia de las circunstancias particulares y el beneficio deseado que se busca.

El(los) líquido(s) incluirá(n) al menos un ingrediente, o agente, efectivo para proporcionar el efecto beneficioso buscado, en una cantidad efectiva para proporcionar el efecto beneficioso cuando entre en contacto con las superficies de la cavidad bucal. Por ejemplo, el líquido puede incluir, sin limitarse a, un ingrediente seleccionado del grupo que consiste en un agente de limpieza, un agente antimicrobiano, un agente de mineralización, un agente desensibilizante y un agente blanqueador. En ciertas modalidades se puede usar más de un líquido en una sola sesión. Por ejemplo, se puede aplicar una solución de limpieza a la cavidad bucal, seguida de una segunda solución que contenga, por ejemplo, un agente blanqueador o un agente antimicrobiano. Las soluciones además pueden incluir una pluralidad de agentes para lograr más de un beneficio con una sola aplicación. Por ejemplo, la solución puede incluir tanto un agente de limpieza como un agente para aliviar una afección perjudicial, como se explica más abajo. Además, una solución simple puede ser efectiva para proporcionar más de un efecto beneficioso a la cavidad bucal. Por ejemplo, la solución puede incluir un solo agente que limpia la cavidad bucal y actúa como un antimicrobiano, o que limpia la cavidad bucal y blanquea los dientes.

Los líquidos útiles para mejorar el aspecto cosmético de la cavidad bucal pueden incluir un agente blanqueador para blanquear los dientes de la cavidad. Dichos agentes blanqueadores pueden incluir, sin limitarse a, peróxido de hidrógeno y peróxido de carbamida, u otros agentes capaces de generar peróxido de hidrógeno

cuando se aplica a los dientes. Dichos agentes se conocen dentro de la materia relacionada con los productos blanqueadores de cuidado bucal tales como enjuagues, pastas de dientes y tiras blanqueadoras. Otros agentes blanqueadores pueden incluir abrasivos tales como sílice, bicarbonato de sodio, alúmina, apatitas y biovidrio.

Se destaca que, aunque los abrasivos pueden servir para limpiar y/o blanquear los dientes, algunos abrasivos pueden servir, además, para mejorar la hipersensibilidad de los dientes provocada por la pérdida del esmalte y la exposición de los túbulos de los dientes. Por ejemplo, el tamaño de la partícula, por ejemplo el diámetro, de ciertos materiales, por ejemplo, el biovidrio, puede ser efectivo para bloquear los túbulos expuestos, y así reducir la sensibilidad de los dientes.

En algunas modalidades el líquido puede comprender una composición antimicrobiana que contiene un alcohol que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. El líquido puede ser una composición de enjuague bucal antimicrobiana, particularmente una que tenga un contenido de etanol reducido o que esté sustancialmente libre de etanol, con lo cual se proporciona un alto nivel de eficacia en la prevención de la placa, la enfermedad de las encías y el mal aliento. Se destaca que los alcoholes que tienen de 3 a 6 átomos de carbono son alcoholes alifáticos. Un alcohol particularmente alifático que tiene 3 carbones es el 1-propanol.

En una modalidad el líquido puede comprender una composición antimicrobiana que comprende (a) una cantidad efectiva antimicrobiana de timol y uno o más otros aceites

esenciales, (b) de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 70,0 % v/v, o aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 30 % v/v, o aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % v/v, o aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 8 % v/v, de un alcohol que tiene 3 a 6 átomos de carbono y (c) un vehículo. El alcohol puede ser 1-propanol. El vehículo líquido puede ser acuoso o no acuoso, y puede incluir agentes espesantes o agentes gelificantes para proporcionar a las composiciones una consistencia particular. El agua y las mezclas de agua/etanol son los vehículos preferidos.

Otra modalidad del líquido es una composición antimicrobiana que comprende (a) una cantidad efectiva antimicrobiana de un agente antimicrobiano, (b) de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 70 % v/v, o aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 30 % v/v, o aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 8 % v/v, de propanol y (c) un vehículo. La composición antimicrobiana de esta modalidad exhibe una cinética del sistema de suministro inesperadamente superior comparado con sistemas etanólicos de la materia anterior. Los agentes antimicrobianos ejemplares que se pueden emplear incluyen, sin limitarse a, aceites esenciales, cloruro de cetilpiridinio (CPC), clorhexidina, hexetidina, quitosana, triclosán, bromuro de domifén, fluoruro estañoso, pirofosfatos solubles, óxidos metálicos que incluyen, pero sin limitarse a, óxido de zinc, aceite de menta piperita, aceite de salvia, sanguinaria, dihidrato dicálcico, áloe vera, polioles, proteasa, lipasa, amilasa, y las sales metálicas que incluyen, pero sin limitarse al citrato de zinc, y similares. Un aspecto particularmente preferido de esta modalidad se dirige a una composición bucal antimicrobiana, por ejemplo, un enjuague bucal que tiene

aproximadamente 30 % v/v o menos, o aproximadamente 10 % v/v o menos, o aproximadamente 3 % v/v o menos, de 1-propanol.

Aún otra modalidad del líquido es una composición para enjuague bucal antimicrobiana con contenido reducido de etanol que comprende(a) una cantidad efectiva de timol antimicrobiano y uno o más de otros aceites esenciales; (b) de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 30,0 % v/v, o aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % v/v, o aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 8 % v/v, de un alcohol que tiene 3 a 6 átomos de carbono; (c) etanol en una cantidad de aproximadamente 25 % v/v o menos; (d) al menos un surfactante; y (e) agua. Preferentemente, la concentración de etanol y alcohol que tiene 3 a 6 átomos de carbono no es mayor que 30 % v/v, o no es mayor que 25 % v/v, o no es mayor que 22 % v/v.

Aún en otra modalidad, el líquido es una composición de enjuague bucal antimicrobiano libre de etanol que comprende (a) una cantidad de timol antimicrobiana efectiva y uno o más aceites esenciales; (b) desde aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 30,0 % v/v, o aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % v/v, o aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 8 %, de un alcohol que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; (c) al menos un surfactante; y (d) agua.

El alcohol que tiene 3 a 6 átomos de carbono se selecciona, preferentemente, del grupo que consiste en 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, terc-butanol y los dioles correspondientes. Se prefiere el 1-propanol y 2-propanol, el 1-propanol es el más preferido.

Además de mejorar, generalmente, la higiene bucal de la cavidad bucal al limpiar, por ejemplo, al eliminar o interrumpir la acumulación de la placa, las partículas de comida, la capa de microorganismos, etc., las invenciones son útiles para aliviar las afecciones perjudiciales dentro de la cavidad bucal y mejorar el aspecto cosmético de la cavidad bucal, por ejemplo el blanqueo de los dientes. Las afecciones perjudiciales pueden incluir, sin limitarse a, caries, gingivitis, inflamación, síntomas asociados con la enfermedad periodontal, halitosis, sensibilidad de los dientes y las infecciones fúngicas. Los líquidos como tales pueden estar en varias formas, siempre que tengan las características de flujo adecuadas para el uso en los dispositivos y métodos de la presente invención. Por ejemplo, los líquidos pueden seleccionarse del grupo que consiste en soluciones, emulsiones y dispersiones. En ciertas modalidades el líquido puede comprender un particulado, por ejemplo un abrasivo, dispersado en una fase líquida, por ejemplo, una fase acuosa. En tales casos, el abrasivo se dispersaría sustancialmente homogéneamente en la fase acuosa a fin de que se pueda aplicar a las superficies de la cavidad bucal. En otras modalidades se puede usar una emulsión de agua en aceite o aceite en agua. En tales casos, el líquido comprenderá una fase de aceite discontinua sustancialmente dispersada homogéneamente dentro de una fase acuosa continua, o una fase acuosa discontinua sustancialmente dispersada homogéneamente en una fase de aceite continua, como sea el caso. En aún otras modalidades, el líquido puede ser una solución mediante la cual se disuelve el agente en un portador, o donde el propio portador puede considerarse como el agente para proporcionar el efecto beneficioso deseado, por ejemplo, un alcohol o una mezcla de alcohol/agua, usualmente, que contiene otros agentes disueltos.

En la presente descripción se describen dispositivos, por ejemplo, dispositivos para el cuidado bucal, por ejemplo, un aparato de limpieza dental, adecuado para el uso doméstico y adaptado para dirigir el líquido a una pluralidad de superficies de un diente y/o el área gingival, así como los métodos y sistemas que usan tales dispositivos. En ciertas modalidades, las superficies de la cavidad bucal a ser contactadas entran en contacto con el líquido sustancialmente de manera simultánea. Como se usa en la presente descripción, la referencia al área gingival incluye, sin limitarse a, una referencia a la bolsa subgingival. El líquido apropiado se puede dirigir a una pluralidad de superficies de los dientes y/o del área gingival sustancialmente de manera simultánea en una acción alternativa en condiciones efectivas para proporcionar la limpieza, y/o la mejora general del aspecto cosmético de la cavidad bucal y/o el alivio de una afección perjudicial de los dientes y/o el área gingival, con lo cual se proporciona una higiene bucal generalmente mejorada de los dientes y/o del área gingival. Por ejemplo, uno de estos dispositivos limpia los dientes y/o el área gingival y elimina la placa por medio del uso de un líquido de limpieza apropiado al alternar el líquido hacia delante y hacia atrás sobre las superficies frontales y posteriores y las áreas interproximales de los dientes, con lo cual se crea un ciclo de limpieza a la vez que se minimiza la cantidad de líquido de limpieza usado.

Los dispositivos que proporcionan la alternancia del líquido comprenden un medio para controlar la alternancia del líquido. Los medios de control incluyen medios de transportación del líquido desde y hacia el dispositivo de direccionamiento del líquido hacia la pluralidad de superficies de la cavidad bucal. En ciertas modalidades los

medios para proporcionar la alternancia del líquido comprenden una pluralidad de puertos para recibir y descargar el líquido, una pluralidad de pasos, o conductos, a través de los cuales el líquido se transporta, y medios para cambiar la dirección de flujo de líquido para proporcionar la alternancia del líquido, como se describe en mayor detalle en la presente descripción más abajo. Se puede controlar los medios de control a través de un circuito lógico y/o un circuito controlado mecánicamente.

En ciertas modalidades los dispositivos para proporcionar la alternancia pueden incluir un medio para unir o conectar el dispositivo con un reservorio que contiene el líquido. El reservorio se puede unir al dispositivo de manera que sea desmontable. En este caso, el reservorio y el dispositivo pueden comprender los medios para unir uno al otro. Después de la finalización del proceso se puede desechar el reservorio y sustituirlo por un reservorio diferente, o se puede rellenar y usar otra vez. En otras modalidades el dispositivo alternante incluirá un reservorio integrado con el dispositivo. En modalidades en donde el dispositivo se puede unir a una unidad base, como se describe en la presente descripción, el reservorio, ya sea integrado con el dispositivo o unido de manera desmontable al dispositivo, se puede rellenar desde un reservorio de suministro que forma parte de la unidad base. En donde se use una unidad base, el dispositivo y la unidad base comprenderán medios para unirse el uno al otro.

El dispositivo comprenderá una fuente de alimentación para accionar los medios para alternar los líquidos. La fuente de alimentación puede estar integrada al dispositivo, por ejemplo, en el mango del dispositivo, por ejemplo baterías, ya sean recargables o

desechables. En donde se emplea una unidad base, la base puede incluir medios para proporcionar la alimentación del dispositivo. En otras modalidades la unidad base puede incluir medios para recargar las baterías recargables integradas dentro del dispositivo.

El dispositivo también puede incluir un temporizador para la limpieza de las secciones de los dientes, las encías, o la cavidad bucal. Cuando el tiempo termine, el dispositivo deja de bombear como un indicador para pasar a la siguiente sección. La alimentación se reinicia entonces por el usuario. Esto puede minimizar la posibilidad de que el usuario mueva el dispositivo fuera de la zona que se limpia y/o trata durante el funcionamiento del dispositivo.

Los dispositivos para proporcionar la alternancia de los líquidos incluirán medios para unir los medios de alternancia a un dispositivo de direccionamiento del líquido hacia la pluralidad de superficies de la cavidad bucal, por ejemplo, el aplicador de líquido de acuerdo con la invención. En ciertas modalidades, el aplicador proporciona un contacto sustancialmente simultáneo de la pluralidad de superficies de la cavidad bucal con el líquido. Los medios de unión pueden proporcionar la unión removible del aplicador al dispositivo. Los medios de unión pueden ser en la forma de una estructura de desconexión rápida. En tales modalidades, varios usuarios pueden usar su propio aplicador con un solo medio de alternancia. Los dispositivos para proporcionar la alternancia como se describieron anteriormente pueden contenerse dentro de una cubierta que contiene, además, otros componentes del dispositivo de

manera que proporcione un dispositivo adecuado para proporcionar el líquido al aplicador, como se describe en la presente descripción más abajo.

Los dispositivos para dirigir líquido sobre la pluralidad de superficies de la cavidad bucal de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, el aplicador de líquido, comprenden un mango, un cuello, y una cabeza. Se hace notar que los términos dispositivo para dirigir líquido, aplicador de líquido y dispositivo de aplicación de líquido se usan indistintamente en la presente descripción.

El mango del aplicador de líquido incluye un primer y segundo puertos situados en un extremo proximal del mango para recibir el líquido de la fuente, ya sea desde una unidad de depósito de la base, o los medios de alternancia. Los puertos pueden interactuar con la fuente de líquido a través de, por ejemplo, mangueras, conductos u otros medios adecuados para transportar el líquido desde la fuente de líquido al aplicador de fluido. El mango incluye, además, un primer y segundo canales para transportar el líquido a través del mango y a las porciones de cuello y cabeza del aplicador de líquido. Los primer y segundo canales se conectan a los primer y segundo puertos, respectivamente, en el extremo proximal del mango y se extienden longitudinalmente a través del mango al cuello del aplicador.

El cuello del aplicador de líquido incluye los primer y segundo canales para transportar el fluido dispuesto dentro y que se extienden longitudinalmente a través de este a la cabeza del aplicador de líquido. Los canales entonces, terminan en un

alimentador de distribuidor que conecta los canales de fluido con su respectivo distribuidor de fluido situado en la cabeza del aplicador.

La cabeza incluye un componente de limpieza que comprende una cámara para mantener el líquido próximo a la pluralidad de superficies, es decir, cámara para el líquido de contacto (LCC). “Próximo” significa que el líquido se mantiene en contacto con las superficies. El LCC se define por el espacio delimitado por las membranas de sellado proximal y distal, las primera y segunda paredes laterales interiores que se extienden longitudinalmente entre la primera y segunda membranas de sellado, y una pared interior base que se extiende horizontalmente entre la base de las primera y segunda paredes laterales interiores y longitudinalmente entre las membranas de sellado proximal y distal. Cada primera y segunda paredes laterales interiores del componente de limpieza incluye una pluralidad de aberturas, o ranuras, a través de las cuales se dirige el líquido para ponerlo en contacto con la pluralidad de superficies de la cavidad bucal.

La cabeza del aplicador de líquido incluye, además, un primer distribuidor para contener una primera porción de líquido y proporcionar la misma a la LCC través de las aberturas de la primera pared lateral interior, un segundo distribuidor para contener una segunda porción de líquido y proporcionar la misma a la LCC través de las aberturas de la segunda pared lateral interior, un primer puerto para el transporte de la primera porción de líquido hacia y desde el primer distribuidor, y un segundo puerto para transportar el segunda porción de líquido hacia y desde el segundo distribuidor.

El diseño del componente de limpieza se puede optimizar para lograr la efectividad máxima en relación con el tamaño, forma, y grosor, materiales, volumen creado alrededor de los dientes/encías, colocación y diseño de la tobera en relación con la cavidad bucal y los dientes junto con el distribuidor y el sello del borde gingival para proporcionar comodidad y minimizar el reflejo de arcadas por parte del usuario. La combinación de los elementos antes mencionados proporciona un contacto efectivo de los dientes y el área gingival con el líquido.

El componente de limpieza proporciona un ambiente controlado y aislado con un volumen conocido, es decir la LCC, para poner en contacto los dientes y/o el área gingival con los líquidos y, después, eliminar los líquidos usados, así como los desechos, la placa, etc., de la LCC sin exponer toda la cavidad bucal al líquido, los residuos, etc. Esto disminuye la potencial ingestión de los líquidos. El componente de limpieza además permite regímenes de flujo y presión de líquidos aumentados sin ahogar las toberas individuales cuando se requieren regímenes de flujo significativos para proporcionar la limpieza adecuada, por ejemplo. El componente de limpieza permite, además, regímenes de flujo y cantidades de líquidos reducidos cuando se requiera, ya que sólo el área dentro de la LCC entra en contacto con el líquido, no toda la cavidad bucal. El componente de limpieza además permite el suministro controlado y la duración del contacto del líquido sobre, a través y alrededor de los dientes y del área gingival, con lo cual se permiten concentraciones aumentadas de líquidos en el área que entra en contacto con el líquido, lo que proporciona un control y suministro más efectivos del líquido.

El número y la posición de las aberturas, mencionadas, además, en la presente descripción como ranuras, chorros o toberas, contenidas dentro de las paredes interiores del componente de limpieza a través del cual se dirige el líquido variarán y se determinarán en base a las circunstancias y el ambiente de uso, el usuario particular y el efecto beneficioso buscado. La geometría en sección transversal de las aberturas puede ser circular, elíptica, trapezoidal, o pueden tener cualquier otra forma que proporcione un contacto efectivo de las superficies de la cavidad bucal con el líquido. Se puede diseñar la posición y el número de aberturas para dirigir los chorros de líquido en una variedad de patrones de aerosol efectivos para proporcionar el efecto beneficioso deseado. Los diámetros iniciales pueden ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 mm, o de aproximadamente 0,2 mm a aproximadamente 0,8 mm, o aproximadamente 0,5 mm, para proporcionar una limpieza y cobertura y velocidades de chorro medias efectivas.

La colocación de las aberturas y la dirección/ángulos óptimos permiten la cobertura de sustancialmente todas las superficies de los dientes en el área de la cavidad bucal que deberá entrar en contacto con el líquido, que incluye, pero sin limitarse a, las superficies interdentales, superiores, laterales, posteriores, y de las bolsas gingivales. En modalidades alternas las aberturas podrían ser de tamaños y formas diferentes para proporcionar diferentes tipos de limpieza, cobertura y patrones de aerosol, para ajustar velocidades, densidad y patrones de abanico (cono total, abanico, parcial, cono, chorro), o debido a consideraciones de formulación. El componente de limpieza puede ser un material elastomérico, tal como el acetato de etilenvinilo (EVA), elastómero termoplástico (TPE), o silicona, para permitir el movimiento de las paredes interiores y proporcionar

una mayor área de cobertura de los chorros con una mecánica mínima, con lo cual se reducen los requerimientos de flujo volumétrico para lograr un rendimiento optimizado y/o gingiva, mientras se proporciona un material y/o gingiva más suave y más flexible para proteger los dientes si los dientes entran en contacto directo. Una membrana flexible puede proporcionar, además, un acoplamiento aceptable en una amplia gama de usuarios, debido a su capacidad para ajustarse a los dientes y/o encías, y actuar como una membrana de goma de sellado flexible para proporcionar un sello efectivo. Alternativamente, el componente de limpieza se podría hacer de un material rígido o semirrígido, tal como, pero sin limitarse a, un termoplástico.

En una modalidad alterna, el componente de limpieza podría incluir, además, elementos abrasivos, como filamentos, texturas, elementos pulidores, aditivos (sílice, etc.), y otros elementos geométricos que se podrían usar para otros requerimientos de tratamiento y/o limpieza así como garantizar la distancia mínima entre los dientes y el componente de limpieza para, pero sin limitase al, tratamiento, limpieza, y colocación. El componente de limpieza puede crearse a través de una variedad de métodos tales como, pero sin limitarse a, mecanizado, moldeo por inyección, moldeo por soplado, extrusión, moldeo por compresión, y/o formación de vacío. El material para el distribuidor sería un termoplástico semirígido, que proporciona la rigidez necesaria para no colapsar o estallar durante el flujo controlado de los líquidos, pero proporciona cierta flexibilidad cuando se ajusta dentro de la boca del usuario para la inserción del componente de limpieza, posición de sellado y retiro. Para minimizar la complejidad de la fabricación, el número de componentes y el costo del instrumental, se crea el distribuidor dual cuando se ensambla

con la LCCM. El distribuidor podría tener, además, componentes múltiples para proporcionar “una sensación” externa más suave a los dientes/encías al usar un material elastomérico de inferior durómetro, tal como, pero sin limitarse a, un elastómero termoplástico compatible (TPE). El distribuidor se podría crear a través de una variedad de métodos tales como, pero sin limitarse a, maquinado, moldeado por inyección, moldeado por soplado, moldeado, por compresión, o formación al vacío.

Los dispositivos de la invención comprenden, además, un primer puerto para transportar el líquido desde y/o hacia el primer distribuidor y un segundo puerto para transportar el líquido desde y hacia el segundo distribuidor, y medios para proporcionar un sellado efectivo de los medios de direccionamiento dentro de la cavidad bucal, es decir, un sellado gingival y/o de los dientes. En ciertas modalidades, el primer y segundo puertos pueden servir tanto para transportar el líquido desde y hacia el primer y segundo distribuidores como para unir el aplicador a los medios para proporcionar el líquido al aplicador. En otras modalidades los medios de direccionamiento pueden incluir además medios para unir los medios de direccionamiento a los medios para proporcionar el líquido a los medios de direccionamiento.

La Figura 1 es una figura esquemática de una modalidad de un sistema que usa dispositivos de acuerdo con la presente invención. La figura muestra el sistema **200**, con los componentes, que incluyen: medios para proporcionar la alternancia **202** de líquido en la cavidad bucal, medios para dirigir el líquido hacia diferentes superficies de la cavidad bucal, en este caso se muestra como el aplicador de líquido **100**, y el

reservorio de suministro de líquido **290**. Los medios para proporcionar la alternancia **202** de los líquidos pueden incluir, en esta modalidad, un dispositivo de suministro/recolección **210**, regulador de flujo alternante **230**, los tubos **212**, **216**, y **292** para transportar el líquido a través del sistema y las válvulas de flujo de líquido de una sola vía **214**, **218** y **294**. Los tubos **232** y **234** proporcionan el transporte del líquido desde el regulador de flujo alternante **230** hacia el aplicador de líquido **100**.

En algunas modalidades el dispositivo de suministro/recolección **210** puede ser una bomba de pistón. El reservorio de suministro de líquido **290** puede ser de vidrio, plástico o metal. El reservorio de suministro de líquido **290** puede ser integral con el sistema **200** y ser rellenable. En algunas modalidades el reservorio de suministro de líquido **290** puede ser un suministro de líquido reemplazable, tal como un cartucho de un único o de múltiples usos, conectado de manera desmontable al sistema **200**.

En algunas modalidades, el reservorio de suministro de líquido **290** y/o los tubos **212**, **292**, pueden incluir una fuente de calor para precalentar el líquido antes de dirigirlo hacia el aplicador **100** para su aplicación a las superficies de la cavidad bucal. La temperatura debe mantenerse dentro de un intervalo efectivo para proporcionar eficacia y comodidad al usuario durante su uso.

El aplicador **100**, que se describe en detalle en la presente descripción más abajo, puede conectarse de manera separable con los medios de alternancia **202** por medio de los tubos **232**, **234** y, además, con los medios de unión (no mostrados). Podría

tener uno o dos lados con filtros que se pueden limpiar fácilmente internamente para atrapar las partículas de alimentos. Cuando se coloca dentro de la cavidad bucal por ejemplo, sobre los dientes y las encías, el aplicador **100** forma un ajuste o sellado efectivo contra las encías, y dirige el líquido contra las superficies de la cavidad bucal, por ejemplo, las superficies de los dientes.

El líquido en el reservorio de suministro de líquido **290** fluye a través del tubo **292** hacia el dispositivo de suministro/recolección **210**. El flujo de líquido a través del tubo **292** se controla por una válvula de flujo de una sola vía **294**. Desde el dispositivo de suministro/recolección **210**, el líquido fluye a través del tubo **212** hacia el regulador de flujo alternante **230**. La válvula de flujo de una sola vía **214** controla el flujo de líquido a través del tubo **212**. El líquido fluye desde el regulador de flujo alternante **230** hacia el aplicador **100** ya sea a través del tubo **232** o **234**, en dependencia de la configuración de la dirección del flujo del regulador de flujo alternante 230. El líquido fluye desde el aplicador **100**, a través de ya sea el tubo **234** o **232** de regreso hacia el regulador de flujo alternante **230**, y desde el regulador de flujo alternante **230** hacia el dispositivo de suministro/recolección **210**, a través del tubo **216**. La válvula de flujo de una sola vía **218** controla el flujo de líquido a través del tubo **216**.

Las acciones del dispositivo de suministro/recolección **210** pueden controlarse por un circuito lógico, que puede incluir un programa para iniciar el ciclo de alternancia, un programa para ejecutar el ciclo de alternancia, es decir, para provocar que el líquido se alterne alrededor de los dientes, lo que proporciona el efecto beneficioso a la

cavidad bucal, por ejemplo, la limpieza de los dientes, un programa para vaciar el aplicador **100** al final del ciclo de alternancia, y un ciclo de autolimpieza para limpiar el sistema entre usos, o en tiempos de limpieza prefijados o automáticos.

Aunque no se muestra, un panel frontal con una serie de interruptores y luces indicadoras se puede incorporar además en el sistema **200**. Los interruptores pueden incluir, pero no se limitan a, encender/apagar, llenar el aplicador **100**, ejecutar el programa de alternancia, vaciar el sistema **200**, y limpiar el sistema **200**. Las luces indicadoras, o de la pantalla, incluyen, pero no se limitan a, encendido, carga, ejecución del programa de alternancia, vaciado del sistema, resultados de la limpieza o retroalimentación, y el ciclo de autolimpieza en operación. En las modalidades en donde el líquido se precalienta antes de dirigirse hacia el aplicador **100**, una luz de la pantalla podría usarse para indicar que el líquido está a la temperatura adecuada para su uso.

Uno método de usar el sistema **200** para limpiar los dientes es el siguiente. En el primer paso, el usuario coloca el aplicador **100** en la cavidad bucal alrededor de los dientes y la zona gingival a limpiar. El dispositivo de suministro/recolección **210** se activa para empezar a extraer el líquido de limpieza del reservorio de suministro de líquido **290** a través del tubo **292** y la válvula de flujo de una sola vía **294**. Una vez que el dispositivo de suministro/recolección **210** está suficientemente lleno, el dispositivo de suministro/recolección **210** se activa para comenzar a dispensar el líquido de limpieza hacia el aplicador **100** a través del tubo **212**, la válvula de flujo de una sola vía **214**, el regulador de flujo alternante **230**, y el tubo **232**. Se evitará que el líquido de limpieza

fluya a través de los tubos **226** y **292** por medio de las válvulas de flujo de una sola vía **218** y **294**, respectivamente. El dispositivo de suministro/recolección **210** se activa para empezar a extraer el líquido de limpieza del aplicador **100** a través del tubo **234**, después a través del regulador de flujo alternante **230**, después a través del tubo **216** y la válvula de flujo de una sola vía **218**. Se evitará que el líquido de limpieza fluya a través del tubo **212** por la válvula de flujo de una sola vía **214**. Si hay insuficiente líquido de limpieza para llenar adecuadamente el dispositivo de suministro/recolección **210**, puede extraerse líquido de limpieza adicional del reservorio de suministro de líquido **290** a través del tubo **292** y la válvula de flujo de una sola vía **294**. La dirección del flujo de líquido entonces se invierte. Para alternar el líquido de limpieza, las etapas 2 y 3 se repiten después de que la dirección del flujo se invierte, con lo cual se completa el ciclo del líquido de limpieza entre el dispositivo de suministro/recolección **290** y el aplicador **100**, por medio del uso de los tubos **234** y **232**, respectivamente. El ciclo de alternancia descrito continúa hasta que expira el tiempo requerido para la limpieza, o se completa el número deseado de ciclos. Se hace notar que puede haber un retraso entre la administración del fluido al aplicador **100** y la extracción del fluido del aplicador **100** (en cualquiera o ambas, direcciones), lo que permite un tiempo de permanencia donde se permite que el líquido entre en contacto con los dientes sin fluir.

La Figura 2 es una figura esquemática de una modalidad alternativa de un sistema que usa dispositivos de acuerdo con la presente invención. La figura muestra el sistema **400**, con los componentes que incluyen: medios para proporcionar alternancia de líquidos en la cavidad bucal **402**, reservorio de líquido **470**, reservorio de suministro de

líquido **490**, y medio para dirigir el líquido sobre diferentes superficies de la cavidad bucal, en este caso se muestra como el aplicador de líquido **100**. Los medios para proporcionar la alternancia **402** pueden incluir el dispositivo de suministro **410**, el dispositivo de recolección **420**, el regulador de flujo alternante **430**, los tubos **412**, **422a**, **422b**, **472**, **476**, y **492**, y las válvulas de flujo de solución de una sola vía **414**, **424a**, **424b**, **474**, **478**, y **494**. Los tubos **432** y **434** proporcionan el transporte del líquido desde el regulador de flujo alternante **430** hacia el aplicador de líquido **100**.

En la presente modalidad, el dispositivo de suministro **410** y el dispositivo de recolección **420** se alojan juntos como una bomba de pistón de acción doble, con un pistón común **415**. El reservorio de suministro de líquido **490** y el reservorio de líquido **470** pueden ser de vidrio, plástico o metal. El reservorio de suministro de líquido **490** puede ser integral con el sistema **400** y ser rellenable. En algunas modalidades el reservorio de suministro de líquido 490 puede ser una fuente de líquido reemplazable, conectado de manera desmontable al sistema **400**.

En algunas modalidades, cualquiera del reservorio de suministro de líquido **490**, el reservorio de líquido **470**, o los tubos **412**, **472**, **492**, pueden incluir una fuente de calor para precalentar la solución de limpieza antes de dirigirla hacia el aplicador **100** para su aplicación a los dientes. La temperatura debe mantenerse dentro de un intervalo efectivo para proporcionar comodidad al usuario durante su uso.

El aplicador **100** puede conectarse de manera separable con los medios de alternancia **402** por medio de los tubos **432**, **434** y, además, con los medios de unión (no mostrados).

El líquido en el reservorio de suministro de líquido **490** fluye a través del tubo **492** hacia el reservorio de líquido **470**. El líquido en el reservorio **470** fluye a través del tubo **472** hacia el dispositivo de suministro **410**. El flujo de líquido a través del tubo **472** se controla por una válvula de flujo de una sola vía **474**. Desde el dispositivo de suministro **410** el líquido fluye a través del tubo **412** hacia el regulador de flujo alternante **430**. La válvula de flujo de una sola vía **414** controla el flujo de líquido a través del tubo **412**. El líquido fluye desde el regulador de flujo alternante **430** hacia el aplicador de líquido **100** a través del tubo **432** o el tubo **434**, en dependencia de la dirección del flujo. El líquido fluye desde el aplicador de líquido **100**, a través del tubo **434** o el tubo **432**, nuevamente en dependencia de la dirección del flujo, de regreso hacia el regulador de flujo alternante **430**, y desde el regulador de flujo alternante **430** hacia el dispositivo de recolección **420**, a través de los tubos **422a** y **422b**. Las válvulas de flujo de una sola vía **424a** y **424b** controlan el flujo de líquido a través de los tubos. Finalmente, el líquido fluye desde el dispositivo de recolección **420** hacia el reservorio de líquido **470** a través de los tubos **476a** y **476b**. Las válvulas de flujo de una sola vía **478a** y **478b** controlan el flujo de líquido a través de los tubos.

Las acciones del dispositivo de suministro **410** y el dispositivo de recolección **420** se controlan por un circuito lógico, que puede incluir un programa para iniciar el ciclo de alternancia, un programa para ejecutar el ciclo de alternancia, es decir, para provocar

que la solución se alterne alrededor de la pluralidad de superficies de la cavidad bucal, con lo cual se proporciona un efecto beneficioso, un programa para vaciar el aplicador de líquido **100** al final del ciclo, y un ciclo de autolimpieza para limpiar el sistema entre usos, o en tiempos de limpieza preestablecidos o automáticos.

Uno método de usar el sistema **400** para limpiar los dientes es el siguiente. Antes de su uso, el líquido de limpieza en el reservorio de suministro de líquido **490** fluye a través del tubo **492** y la válvula de una sola vía **494** hacia el reservorio del líquido de limpieza **470**. En algunas modalidades el reservorio de suministro de líquido **490** se desconecta ahora del sistema **400**.

En el primer paso, el usuario coloca el aplicador de líquido **100** en la cavidad bucal alrededor de los dientes y la cavidad bucal a entrar en contacto. El proceso de limpieza es el siguiente:

El pistón **415** se activa para empezar a extraer el líquido de limpieza hacia el dispositivo de suministro **410** desde el reservorio del líquido de limpieza **470** a través del tubo **472** y la válvula de una sola vía **474**. Para lograr esto, el pistón **415** se traslada de derecha a izquierda (D a I en la Figura 3). Una vez que el dispositivo de suministro **410** está suficientemente lleno, el dispositivo de suministro **410** se activa para comenzar a dispensar el líquido de limpieza hacia el aplicador **100** a través del tubo **412**, la válvula de flujo de una sola vía **414**, el regulador de flujo alternante **430**, y el tubo **432**. Para lograr esto, el pistón **415** se traslada de izquierda a derecha (I a D en la Figura 3). El

movimiento de “I” a “D” del pistón **415** provoca que el dispositivo de recolección **420** comience a extraer el líquido de limpieza del aplicador **100** a través del tubo **434**, el regulador de flujo alternante **430**, el tubo **422a**, y la válvula de flujo de una sola vía **424a**. Se evitará que el líquido de limpieza fluya a través de los tubos **472** y **422a**, por medio de las válvulas de flujo de una sola vía **474** y **424b**. Cualquier exceso de líquido de limpieza en el dispositivo de recolección **420** se comenzará a dispensar hacia el reservorio de líquido de limpieza **470** a través del tubo **476b** y la válvula de una sola vía **478b**. Se evitará que el líquido de limpieza fluya a **422b** través del tubo por la **424b** válvula de flujo de una sola vía. Para reciclar la solución de limpieza, los pasos de entrega se repiten, se recicla el líquido de limpieza entre el depósito de la solución de limpieza **470** y el aplicador de líquido **100**. El proceso continúa ejecutándose hasta que expira el tiempo requerido para la limpieza, o se completa el número deseado de ciclos.

Cada modalidad que se describe en las Figs. 1 y 2 incluye un regulador de flujo alternante opcional (**230**, **430** en la Fig. 1, Fig. 2**,** respectivamente). Una figura en perspectiva y una vista diagramática de una modalidad de un regulador de flujo alternante de acuerdo con la presente invención se muestra en la Figura 3a y en la Figura 3b, respectivamente. Las figuras muestran el regulador de flujo alternante **710** con la tapa **720**, el disco desviador de flujo **730**, y la base **740**. La tapa **720** tiene los puertos de la tapa **722** y **724**. La base **740** tiene los puertos de la base **742** y **744**. El disco desviador de flujo **730** se dispone entre la tapa **720** y la base **740,** y tiene el panel **735** para desviar el flujo de líquido, y el dispositivo de ajuste de posición **732** en la forma de un engranaje.

La Figura 3c es una vista superior del regulador de flujo alternante **710** en su primera posición. En esta posición, el líquido de entrada, tal como el líquido en el tubo **212** de la Figura 1, entra en el regulador de flujo alternante **710** a través del puerto de la base **742**. El líquido sale del regulador de flujo alternante **710** a través del puerto de la tapa **722**, tal como el líquido en el tubo **232** de la FIG. 1. El líquido de retorno, tal como el líquido en el tubo **234** de la FIG. 1, reingresa al regulador de flujo alternante **710** a través del puerto de la tapa **724**. El líquido vuelve a salir del regulador de flujo alternante **710** a través del puerto de la base **744**, tal como el líquido en el tubo **216** de la Figura 1.

La Figura 3d es una vista superior del regulador de flujo alternante **710** en su segunda posición. En esta posición, el líquido de entrada, tal como el líquido en el tubo **212** de la Figura 1, entra en el regulador de flujo alternante **710** a través del puerto de la base **742**. El líquido sale del regulador de flujo alternante **710** a través del puerto de la tapa **724** tal como el líquido en el tubo **234** de la FIG. 1. El líquido de retorno, tal como el líquido en el tubo **232** de la FIG. 1, reingresa al regulador de flujo alternante **710** a través del puerto de la tapa **722**. El líquido sale del regulador de flujo alternante **710** a través del puerto de la base **744,** tal como el líquido en el tubo **216** de la Figura 1.

La alternancia del líquido en el aplicador de líquido **100** de la Figura 1 se logra al conmutar el regulador de flujo alternante **710** entre su primera y segunda posiciones. Se ha encontrado que el ancho del panel **735** en relación con los diámetros de los puertos de la tapa **722** y **724** y los puertos de la base **742** y **744** es crítico para el rendimiento del regulador de flujo alternante **710**. Si el ancho del panel **735** es igual o

mayor que cualquiera de los diámetros, entonces uno o más puertos de la tapa **722** y **724** o puertos de la base **742** y **744** se pueden bloquear o aislar, durante parte de la alternancia, lo que resulta en un rendimiento por debajo del óptimo o fallo del dispositivo. Se puede colocar un canal en el panel **735** para evitar esta condición.

El sistema de higiene bucal puede comprender varios componentes que incluyen, pero no se limitan a, una estación base, una unidad de medios para proporcionar la alternancia de líquido alrededor de la pluralidad de superficies dentro de la cavidad bucal, y el dispositivo para dirigir el líquido sobre la pluralidad de superficies de la cavidad bucal para tratamiento/limpieza, es decir, el aplicador de líquido. El sistema es adecuado para usar en el hogar y se adapta para dirigir el líquido sobre una pluralidad de superficies de un diente. El dispositivo limpia los dientes y elimina la placa por medio del uso de la solución de limpieza que se puede alternar de un lado a otro y crea un ciclo de limpieza y minimiza la solución de limpieza usada. La estación base puede cargar una batería recargable, sostener los reservorios del líquido, alojar los componentes de diagnóstico, proporcionar retroalimentación al usuario, y limpiar potencialmente el aplicador.

Los medios para proporcionar la alternancia tendrán una bomba energizada que llevará líquido desde el depósito al aplicador de líquido. La dirección del flujo puede alternarse con válvulas de control de líquido, por una bomba especializada (que invierte su dirección, etc.), válvulas de retención reversibles, u otros medios similares. El tiempo del ciclo y la velocidad del flujo para cada etapa del ciclo serán variables y en algunas modalidades, se personalizará para cada usuario individual.

El tercer componente principal del aparato es el dispositivo para dirigir líquido a la pluralidad de superficies en la cavidad bucal para tratamiento/limpieza, es decir, el aplicador de líquido. Las Fig. 4 a la 11 muestran una primera modalidad de un dispositivo de aplicación de líquido. La Fig. 4 es una vista en perspectiva frontal y lateral derecha de una primera modalidad de un dispositivo aplicador de líquido **100** de acuerdo con la presente invención. La Fig. 5 es una vista superior del aplicador de líquido **100** de la Fig. 4, mientras la Fig. 6 es una vista lateral del aplicador de líquido **100** de la Fig. 4. Las figuras muestran el aplicador **100** con el mango **120**, el cuello **130**, y la cabeza **140**. El primer puerto **122** y el segundo puerto **124** para recibir líquido desde el depósito de líquido se sitúan en el extremo proximal **121** del mango **120**, y se conectan a los primer y segundo canales (no se muestra) provenientes del extremo proximal **121.** El componente de limpieza **150** se dispone en el revestimiento de la cabeza **140**.

La Figura 7 es una vista lateral del cuello **130** y la cabeza **140** del aplicador de líquido **100** de la Fig. 4. La figura muestra el componente de limpieza **150** dispuesto en el frente de la cabeza **140**. La membrana de sellado proximal **152** y la membrana de sellado distal **154** se sitúan en los extremos del componente de limpieza **150**. La Fig. 8 es una vista en sección horizontal de la Fig. 7 a lo largo del plano 8-8. La figura muestra el primer canal de fluido **142** y el segundo canal de fluido **144** dispuestos en el cuello **130** y la cabeza **140**. El primer canal de fluido **142** termina en el primer alimentador de distribuidor **146**, que conecta el primer canal de fluido **142** a un primer distribuidor de fluido (no se muestra) en el componente de limpieza **150**. El segundo canal de fluido **144** termina en

el segundo alimentador de distribuidor **148**, que conecta el segundo canal de fluido **144** a un segundo distribuidor de fluido (no se muestra) en el componente de limpieza **150**.

Las Figs. de la 9 a la 11 son vistas del componente de limpieza **150**. La Fig. 9 es una vista superior del componente de limpieza **150**, que incluye la membrana de sellado proximal **152**, la membrana de sellado distal **154**, los elementos de limpieza **155**, la primera pared lateral **156a**, la segunda pared lateral **156b**, y la pared interior base **158**. Aunque las figuras muestran elementos de limpieza **155** situados en la primera pared lateral **156a**, la segunda pared lateral **156b**, y la pared interior base **158**, los elementos de limpieza **155** puede situarse en solo una pared lateral (**156a** o **156b**) o en solo la pared interior base **158**, o en cualquier combinación en otras modalidades. Además, la forma, tamaño, número y disposición de los elementos de limpieza **155** pueden optimizarse para una limpieza mejor.

La Fig. 10 es una vista en sección vertical de la Fig. 9 a lo largo del plano 10-10, y la Fig. 11 es una vista en sección vertical de la Fig. 9 a lo largo del plano 11-11. Las figuras muestran primero el alimentador de distribuidor **146** conectado al primer distribuidor de fluido **172**, y el segundo alimentador de distribuidor **148** conectado al segundo distribuidor de fluido **174**. El primer distribuidor de fluido **172** presenta las primeras toberas laterales **176a**, que pasan a través de la primera pared lateral **156a**, y las primeras toberas inferiores **178a**, que pasan a través de la pared interior base **158**. El segundo distribuidor de fluido **174** presenta las segundas toberas laterales **176b**, que pasan a través de la segunda pared lateral **156b**, y las segundas toberas inferiores **178b**, que pasan a través de la pared

interior base **158**. La cámara para el líquido de contacto (LCC) **160** se define por la primera pared lateral **156a**, la segunda pared lateral **156b**, la membrana de sellado proximal **152**, la membrana de sellado distal **154**, y la pared interior base **158**.

Se entiende que la configuración de las primeras toberas laterales **176a**, las segundas toberas laterales **176b**, las primeras toberas inferiores **178a**, y las segundas toberas inferiores **178b** en las Figs. de la 4 a la 11 son sólo una modalidad de configuración de tobera. La configuración de las toberas, así como también la geometría de las aberturas de tobera, pueden cambiar.

La membrana de sellado proximal **152** y la membrana de sellado distal **154** proporcionan un mecanismo de sellado flexible y universal para minimizar las fugas hacia la cavidad bucal mientras se redirige el flujo hacia y alrededor de los dientes, para maximizar el área de tratamiento/limpieza para llegar a los lugares de difícil acceso (HTRP, por sus siglas en inglés). La membrana puede proporcionar una función de elasticidad a través del eje longitudinal del lumen para formarse alrededor de los dientes y las encías.

La pared interior base **158** proporciona la flexibilidad requerida para el ajuste o sellado efectivo dentro de la cavidad bucal y permite el redireccionamiento y el flujo de fluidos de regreso hacia los dientes y/o superficies gingivales. La pared interior base **158** puede ser una membrana flexible para proporcionar un sello efectivo.

En una modalidad de una operación, el líquido entra en el primer canal de fluido **142** a través del primer puerto **122** por presión y a continuación, pasa a través del primer distribuidor de fluido **172** y entra en la LCC **160** a través de las primeras toberas laterales **176a** y las primeras toberas inferiores **178a**. Se crea un vacío en el segundo puerto **124** para extraer el líquido a través de las segundas toberas laterales **176b** y las segundas toberas inferiores **178b**, dentro del segundo distribuidor **174** a través del segundo canal de fluido **144** y finalmente dentro del segundo puerto **124**. En esta modalidad, los chorros de líquido primero se dirigen a las superficies delanteras de los dientes y/o los dientes y/o el área gingival de un lado de la LCC **160**, dirigidos a través de, entre y alrededor de las superficies de los dientes y/o área gingival del otro lado de la LCC **160** y en el segundo distribuidor para proporcionar una limpieza o tratamiento de la superficie interdental, línea de las encías y/o área gingival. Después se invierte el flujo en los distribuidores. El líquido de limpieza entra en segundo canal de fluido **144** a través del segundo puerto **124** por presión y, después, pasa a través del segundo distribuidor de fluido **174** y entra en la LCC **160** a través de las segundas toberas laterales **176b** y las segundas toberas inferiores **178b**. Un vacío se succiona en el primer puerto **122** para succionar el líquido a través de las primeras toberas laterales **176a** y las primeras toberas inferiores **178a**, dentro del primer distribuidor de fluido **172**, a través del primer canal de fluido **142** y finalmente dentro del primer puerto **122**. En la segunda parte de esta modalidad, los chorros de líquido se dirigen desde el segundo distribuidor en las segundas superficies de los dientes y/o el área gingival, y se dirigen a través de, entre, y alrededor de las superficies de los dientes y/o el área gingival. La alternancia de presión/vacío a través de un número de ciclos crea un flujo turbulento, repetible y reversible para proporcionar la

alternancia del líquido sobre la pluralidad de superficies de la cavidad bucal para contactar sustancialmente al mismo tiempo las superficies de la cavidad bucal con el líquido, y proporcionar, de esta manera, el efecto beneficioso deseado.

En otra modalidad, puede ser preferible suministrar el líquido a través de uno o ambos distribuidores simultáneamente, mediante la inundación de la LCC **160**, mediante el sumergimiento de los dientes y encías por un período de tiempo y después mediante la evacuación de la LCC **160** después de un período de tiempo determinado a través de uno o ambos distribuidores. Aquí, el líquido de limpieza o tratamiento entra al primer puerto **122** y al segundo puerto **124**, pasa de manera simultánea a través del primer canal de fluido **142**, el segundo canal de fluido **144**, el primer alimentador de distribuidor **146**, el segundo alimentador de distribuidor **148**, el primer distribuidor de fluido **172**, y el segundo distribuidor de sonido **174** por presión y luego entra a la LCC **160** de manera simultánea a través de la primeras toberas laterales **176a**, las segundas toberas laterales **176b**, las primeras toberas inferiores **178a**, y las segundas toberas inferiores **178b**. Para evacuar la LCC **160**, un vacío se succiona simultáneamente a través del primer puerto **122** y el segundo puerto **124**. El líquido de limpieza o tratamiento se succiona a través de las primeras toberas laterales **176a** y las primeras toberas inferiores **178a**, dentro del primer distribuidor de fluido **172**, y a través de las segundas toberas laterales **176b** y las segundas toberas inferiores **178b**, dentro del segundo distribuidor de fluido **174**.

Además, es posible suministrar las diferentes composiciones del líquido al primer distribuidor de fluido **172** y al segundo distribuidor de fluido **174**. Las diferentes

composiciones del líquido podrían combinarse después en la LCC **160** para mejorar la eficacia de la limpieza o los efectos del tratamiento.

Aunque la modalidad de las Figs. de la 4 a la 11 muestran un solo componente de limpieza **150** en la cabeza **140**, se entiende que un segundo componente de limpieza que es similar al componente de limpieza **150** puede disponerse sobre la cara opuesta de la cabeza **140**. El segundo componente de limpieza proporcionaría un contacto sustancialmente simultáneo de una pluralidad de superficies de ambas secciones superior e inferior de la cavidad bucal.

Las figuras 12 y 13 muestran una segunda modalidad de un dispositivo de aplicación de líquido de la presente invención. La Fig. 12 es una vista superior en perspectiva posterior del cuello **1130** y la cabeza **1140** de un dispositivo de aplicación de líquido de acuerdo con la presente invención. La figura muestra el primer canal de fluido **1142** y el segundo canal de fluido **1144** dispuesto en el cuello **1130**. El componente de limpieza **1150** se dispone en el revestimiento de la cabeza **1140**.

La Fig. 13 es una vista en sección vertical de la Fig. 12 a lo largo del plano 13-13. Las figuras muestran primer canal de fluido **1142** conectado al primer alimentador de distribuidor **1146**, que se conecta al primer distribuidor de fluido **1162** en el componente de limpieza **1150**. El primer alimentador de distribuidor **1146** alimenta los primeros lúmenes líquidos **1156a**, **1156b**, **1156c**. Las figuras también muestran las primeras toberas **1166** en los primeros lúmenes líquidos **1156a**, **1156b**, **1156c**.

Aunque no se muestra en las figuras, el segundo canal de fluido **1144** conectado al segundo alimentador de distribuidor **1148**, que se conecta al segundo distribuidor de fluido **1164** en el componente de limpieza **1150**. El segundo alimentador de distribuidor **1148** alimenta los segundos lúmenes líquidos **1157a**, **1157b**, **1157c** y las segundas toberas **1168** en los primeros lúmenes líquidos **1157a**, **1157b**, **1157c**.

Se entiende que la disposición de las primeras toberas **1166** y las segunda toberas **1168** son solo una modalidad de configuración de tobera. La disposición de las toberas, así como la geometría de las aberturas de la tobera pueden cambiar.

Las figuras 12 y 13 muestran el componente de limpieza **1150** con seis lúmenes líquidos (**1156a**, **1156b**, **1156c**, **1157a**, **1157b**, y **1157c**). En otras modalidades, el componente de limpieza **1150** puede formare con dos, tres, cuatro, cinco, siete, ocho, nueve, diez, o aún más lúmenes líquidos.

El diseño multilumen ofrece lúmenes bidireccionales o dedicados para el flujo y el vacío que se autorrefuerzan y, por lo tanto, no colapsan bajo el vacío o se rompen bajo presión mientras están en uso, lo que maximiza la integridad estructural, mientras minimizan el tamaño de toda el componente de limpieza **1150** para la comodidad del usuario durante la inserción, el uso, y el retiro. Esta disminución en el tamaño sirve, además, para proporcionar un sellado efectivo mejorado del aplicador en la cavidad bucal.

Los múltiples lúmenes (**1156a**, **1156b**, **1156c**, **1157a**, **1157b**, **1157c**) como se conectan anteriormente forman secciones de bisagra de lumen. Esto puede resultar en el diseño multilumen que proporciona la conformidad en las direcciones X, Y y Z, debido a la flexibilidad de las secciones de bisagra del lumen entre cada lumen. Este diseño permite la conformidad efectiva y factible para una variedad de dientes y topografía de las encías de diferentes usuarios, y proporciona el sellado de las encías efectivo sin irritar las encías y permite el posicionamiento dinámico de los chorros de líquido de limpieza alrededor de cada uno de los dientes para obtener una acción de limpieza interdental y proximal. Los múltiples lúmenes se asocian además al primer distribuidor de fluido **1162** y al segundo distribuidor de fluido **1164**. Esto crea una unión flexible secundaria que proporciona dos grados adicionales de movimiento para el ajuste a las diferentes arquitecturas de mordida que se pueden encontrar.

La membrana de sellado proximal **1152** y la membrana de sellado distal **1154** proporcionan un mecanismo de sellado flexible y universal para minimizar las fugas hacia la cavidad bucal mientras se redirige el flujo hacia y alrededor de los dientes, para maximizar el área de tratamiento/limpieza para llegar a los lugares de difícil acceso (HTRP, por sus siglas en inglés). La membrana puede proporcionar una función de elasticidad a través del eje longitudinal del lumen para formarse alrededor de los dientes y las encías.

Los lúmenes **1156a**, **1156b**, **1156c**, **1157a**, **1157b**, y **1157c**, proporcionan la flexibilidad requerida para el ajuste o sellado efectivo dentro de la cavidad bucal y

permite el redireccionamiento y el flujo de fluidos de regreso hacia los dientes y/o superficies gingivales.

En una modalidad de una operación de limpieza, el líquido de limpieza se bombea a través del primer canal de fluido **1142**, y entra al primer distribuidor de fluido **1162** a través del primer alimentador de distribuidor **1146**. El líquido entra en los primeros lúmenes líquidos **1156a**, **1156b**, y **1156c** a partir del primer distribuidor de fluido **1162**. El líquido de limpieza a continuación entra en la LCC **1160** a través de las primeras toberas **1166**. Un vacío se succiona en el segundo alimentador de distribuidor **1148** (no se muestra) para succionar el líquido de limpieza a través de las segundas toberas **1168** (no se muestra) dentro de los segundos lúmenes líquidos **1157a**, **1157b**, y **1157c**. El líquido entra en el segundo distribuidor de fluido **1164**, a continuación, fluye a través de segundo alimentador de distribuidor **1148**, y finalmente dentro del segundo canal de fluido **1144**.

En esta modalidad, los chorros del líquido de limpieza se dirigen desde el distribuidor **1162** hacia las primeras superficies frontales de los dientes y/o área gingival desde un lado de la LCC **1160**, y se dirigen a través de, entre y alrededor de las superficies de los dientes y/o área gingival desde el otro lado de la LCC hacia el segundo distribuidor **1164** para proporcionar una limpieza o tratamiento controlado interdental, de las líneas de las encías, de la superficie y/o área gingival.

Después se invierte el flujo en los distribuidores. El líquido de limpieza se bombea a través del segundo canal de fluido **1144**, y del segundo distribuidor **1164** a través del

alimentador de distribuidor **1148**. El líquido entra en los segundos lúmenes líquidos **1157a**, **1157b**, y **1157c** a partir del segundo distribuidor de fluido **1164**. El líquido de limpieza a continuación entra en la LCC **1160** a través de las segundas toberas **1168**. Un vacío se succiona en el primer alimentador de distribuidor **1146** para succionar el líquido de limpieza a través de las primeras toberas **1166**, dentro de los primeros lúmenes líquidos **1156a**, **1156b**, y **1156c**. El líquido entra en el primer distribuidor de fluido **1162**, a continuación, fluye a través del primer alimentador de distribuidor **1146**, y finalmente dentro del primer canal de fluido **1142**.

En la segunda parte de esta modalidad, los chorros del líquido de limpieza se dirigen hacia las segundas superficies de los dientes y/o área gingival, y se dirigen a través de, entre, y alrededor de las superficies de los dientes y/o área gingival. La alternancia de presión/vacío a través de un número de ciclos crea un flujo turbulento, repetible y reversible para proporcionar la alternancia del líquido sobre la pluralidad de superficies de la cavidad bucal para contactar sustancialmente al mismo tiempo las superficies de la cavidad bucal con el líquido, y proporcionar, de esta manera, el efecto beneficioso deseado.

En otra modalidad, puede ser preferible suministrar el líquido a través de ambos distribuidores simultáneamente, mediante la inundación de la LLC **1160**, mediante el sumergimiento de los dientes por un período de tiempo y, después, mediante la evacuación de la LCC **1160** después de un período de tiempo determinado a través de uno o ambos distribuidores. Aquí, el líquido de limpieza o tratamiento se bombea de

manera simultánea a través del primer canal de fluido **1142** dentro del primer distribuidor de fluido **1162** a través del primer alimentador de distribuidor **1146**, a través de segundo canal de fluido **1144** dentro del segundo distribuidor de fluido **1164** a través de segundo alimentador de distribuidor **1148**. El líquido, después, entra simultáneamente en los primeros lúmenes líquidos **1156a**, **1156b**, y **1156c** a partir del primer distribuidor de fluido **1162**, y los segundos lúmenes líquidos **1157a**, **1157b**, y **1157c** a partir del segundo distribuidor de fluido **1164**. El líquido de limpieza a continuación, entra en la LCC **1160** simultáneamente a través de las primeras toberas **1166** y las segundas toberas **1168**. Para evacuar la LCC **1160**, un vacío se succiona simultáneamente en el primer alimentador de distribuidor **1146** a través del primer canal de fluido **1142,** y el segundo alimentador de distribuidor **1148** a través del segundo canal de fluido **1144**. El líquido de limpieza o tratamiento se succiona simultáneamente a través de las primeras toberas **1166** y las segundas toberas **1168**, dentro del primer alimentador de distribuidor **1146** y el segundo alimentador de distribuidor **1148**.

Además, es posible suministrar las diferentes composiciones del líquido al primer alimentador de distribuidor **1146** y al segundo alimentador de distribuidor **1148**. Las diferentes composiciones del líquido podrían combinarse después en LCC **1160** para mejorar la eficacia de la limpieza o los efectos del tratamiento. En el diseño del distribuidor dual puede ser preferible suministrar cada distribuidor desde un reservorio de líquido de suministro separado, tal como en una configuración de la bomba de pistón de doble acción, donde una línea de suministro se conecta para abastecer al primer alimentador de distribuidor **1146** y la otra línea de suministro del pistón proporciona y remueve el líquido

del segundo alimentador de distribuidor **1148**, por ejemplo, cuando un distribuidor se abastece con líquido, el segundo distribuidor elimina el líquido, y viceversa.

En otras modalidades, las válvulas pueden colocarse en las entradas de los primeros lúmenes de líquido **1156a**, **1156b**, y **1156c** o en la entrada de los segundos lúmenes de líquido **1157a**, **1157b**, y **1157c** para proporcionar un funcionamiento mejorado y permitir que los lúmenes se acoplen en diferentes tiempos (en diferentes puntos en el ciclo de limpieza/tratamiento), en intervalos pulsados. A manera de ejemplo, en una modalidad, no todos los lúmenes se acoplan en la función de bombeo/vacío de líquido. En este caso, el primer lumen líquido **1156a** y el segundo lumen líquido **1157a**, que se dedican principalmente a las encías, solo se dedican a la función de vacío del líquido. Esto podría ayudar a prevenir que el líquido se fugue hacia la cavidad bucal. Las válvulas permiten, además, un flujo variable, lo que permite una disminución de la resistencia a la función de vacío del líquido, o permite un mayor bombeo, y por consiguiente una mayor velocidad del líquido, durante el suministro del líquido.

En aún otras modalidades, las primeras toberas interiores individuales **1166** o las segundas toberas **1168** pueden tener válvulas de una sola vía integradas, tales como válvulas de boca plana o válvulas cónicas, para permitir el flujo solo en una dirección desde dichas toberas particulares. Esto puede ser efectivo para aumentar el vacío relativo a la presión/suministro en la LCC **1160**.

La fabricación del diseño de multilumen para componentes de limpieza **1150** usa los procesos de fabricación y ensamblaje disponibles, tales como extrusión, inyección, vacío, soplado, o moldeado por compresión. Otras técnicas factibles incluyen las técnicas de construcción rápida de prototipos, tales como la impresión en 3 D y otras técnicas aditivas, así como técnicas sustractivas.

Un método de fabricación es crear cubiertas de componentes individuales por medio de la formación al vacío. Los métodos de bajo costo permiten la formación al vacío de estructuras de paredes muy delgadas. La geometría de los componentes se diseña para proporcionar las características de acoplamiento y la geometría estructural para permitir minimizar el tamaño de los componentes de limpieza **1150**. Cuando se ensamblan, los componentes fabricados forman los distribuidores necesarios y la estructura de flujo (distribuidores bidireccionales y/o dedicados) para proporcionar las características de rendimiento requeridas para dar a los dientes tratamiento /limpieza.

Los materiales para los lúmenes podrían estar en el intervalo de los materiales flexibles de poca dureza (25 shore A) a los materiales más duros, más rígidos (90 shore A), preferentemente, los que se encuentran entre 30 y 70 shore A.

Los materiales pueden ser silicona, elastómero termoplástico (TPE), polipropileno (PPS), polietileno (PE), polietileno tereftalato (PET), acetato de etilenvinilo (EVA), poliuretano (PU), o multicomponentes (combinación de materiales y durezas) para lograr el diseño y los atributos de rendimiento deseados.

Las primeras toberas **1166** y las segundas toberas **1168** podrían hacerse a través de una operación secundaria, tales como la perforación o punzonado, o formada durante el moldeo. Alternativamente, las primeras toberas **1166** las segundas toberas **1168** pueden insertarse en el componente de limpieza **1150** para proporcionar un mayor desgaste y o diferentes características de rendimiento de los chorros, y podrían combinarse con elementos de limpieza por fricción u otros componentes para mejorar el efecto de la limpieza y/o del tratamiento.

Aunque la modalidad de las Figs. 12 y 13 muestran un solo componente de limpieza **1150** en la cabeza **1140**, se entiende que un segundo componente de limpieza similar al componente de limpieza **1150** puede disponerse sobre la cara opuesta de la cabeza **1140**. El segundo componente de limpieza proporcionaría un contacto sustancialmente simultáneo de una pluralidad de superficies de ambas secciones superior e inferior de la cavidad bucal.

Las figuras de la 14 a la 20 muestran una tercera modalidad del dispositivo de aplicación de acuerdo con la presente invención. La Fig. 14 es una vista lateral del cuello **2130** y la cabeza **2140** del dispositivo. La figura muestra el componente de limpieza **2150** dispuesto en el frente de la cabeza **2140**. Las figuras muestran el componente de limpieza **2150** que comprende una membrana de sellado proximal **2152**, una membrana de sellado distal **2154**, una primera pared lateral **2156a**, una segunda pared lateral **2156b**, y una pared interior base **2158**. La Fig. 15 es una vista en sección horizontal de la Fig. 14 a lo largo del plano 15-15. La figura muestra el canal de suministro **2142** y el canal de vacío **2144**

dispuesto en el cuello **2130** y la cabeza **2140**. El alimentador de distribuidor **2146** conecta el canal de suministro **2142** al distribuidor de suministro **2162** en el componente de limpieza **2150**. Alimentador de distribuidor al vacío **2148** conecta el canal de vacío **2144** al distribuidor al vacío **2164** en el componente de limpieza **2150**. La Fig. 16 es una vista en sección horizontal de la Fig. 14 a lo largo del plano 16-16. La figura muestra el alimentador de distribuidor de suministro **2146** conectado al distribuidor de suministro **2162**, y el alimentador de distribuidor al vacío **2148** conectado al distribuidor al vacío **2162**.

La figuras de la 17 a la 20 son vistas del componente de limpieza **2150**. La Fig. 17 es una vista superior del componente de limpieza **2150**, que incluye la membrana de sellado proximal **2152**, la membrana de sellado distal **2154**, los elementos de limpieza **2155**, la primera pared lateral **2156a**, la segunda pared lateral **2156b**, y la pared interior base **2158**. Aunque las figuras muestran elementos de limpieza **2155** situados en la primera pared lateral **2156a**, la segunda pared lateral **2156b**, y la pared interior base **2158**, los elementos de limpieza **2155** pueden situarse en una sola pared (**2156a**, por ejemplo), o en cualquier combinación de las paredes laterales (**2156a** y **2156b**) y la pared interior base **2158** en otras modalidades. Además, la forma, tamaño, número y disposición de los elementos de limpieza **155** pueden optimizarse para una limpieza mejor.

La Fig. 18 es una vista en sección vertical de la Fig. 17 a lo largo del plano 18-18. La figura muestra la cámara para el líquido de contacto (LCC) **2160**, que se define por la membrana de sellado proximal **2152**, la membrana de sellado distal **2154**, la primera pared lateral **2156a**, la segunda pared lateral **2156b**, y la pared interior base **2158**. La

figura muestra, además, que el canal de suministro **2142** se conecta al alimentador de distribuidor de suministro **2146**, que se conecta al distribuidor de suministro **2162**. Aunque no se muestra, el canal de vacío **2144** se conecta al alimentador de distribuidor al vacío **2148**, que se conecta al distribuidor al vacío **2164**. El fluido sale fuera del distribuidor de suministro **2162** a través de las toberas de suministro **2168a**. El fluido entra en el distribuidor al vacío **2164** a través de las toberas al vacío **2168b**.

La Figura 19 es una vista terminal del componente de limpieza **2150**. La Fig. 20 es una vista en sección vertical de la Fig. 19 a lo largo del plano 20-20. Las figuras muestran canal de suministro **2142** conectado al alimentador de distribuidor de suministro **2146**, que se conectan al distribuidor de suministro **2162** en el componente de limpieza **2150**. El distribuidor de suministro **2162** alimenta las toberas de suministro **2168a**. El canal de vacío **2144** se conecta al alimentador de distribuidor al vacío **2148**, que se conecta al distribuidor al vacío **2164** en el componente de limpieza **2150**. El distribuidor al vacío **2164** extrae fluido de las toberas al vacío **2168b**.

La Fig. 20 muestra toberas de suministro **2168a** situadas en la región central de componente de limpieza **2150**, mientras que las toberas al vacío **2168b** se sitúan periféricamente a las toberas de suministro **2168a**. Se espera que esta disposición de tobera resulte en un flujo constante de líquido de limpieza a través de la LCC **2160**. Se entiende que en la disposición de toberas de suministro **2168a** y toberas al vacío **2168b** son solo una modalidad de configuración de tobera. La disposición de las toberas, así como la geometría de las aberturas de tobera pueden cambiar.

La membrana de sellado proximal **2152** y la membrana de sellado distal **2154** proporcionan un mecanismo de sellado flexible y universal para minimizar las fugas hacia la cavidad bucal mientras se redirige el flujo hacia y alrededor de los dientes, para maximizar el área de tratamiento/limpieza para llegar a los lugares de difícil acceso (HTRP, por sus siglas en inglés). La membrana puede proporcionar una función de elasticidad a través del eje longitudinal del lumen para formarse alrededor de los dientes y las encías.

La pared interior base **2158** proporciona la flexibilidad requerida para el ajuste o sellado efectivo dentro de la cavidad bucal y permite el redireccionamiento y el flujo de fluidos de regreso hacia los dientes y/o superficies gingivales.

En una modalidad de una operación de limpieza, el líquido de limpieza se bombea a través del canal de suministro **2142**, y entra al distribuidor de suministro **2162** a través del alimentador de distribuidor de suministro **2146**. El líquido de limpieza entonces entra a la LCC **2160** a través de las toberas de suministro **2168a**. Un vacío se succiona en una alimentador de distribuidor al vacío **2148** para succionar el líquido de limpieza a través de toberas al vacío **2168b**, dentro del distribuidor al vacío **2164**, después, fluye a través del alimentador de distribuidor al vacío **2148** y, finalmente, en el canal de vacío **2144**.

En esta modalidad, chorros de líquido de limpieza se dirigen simultáneamente a partir del distribuidor de suministro **2162** a ambas superficies de los dientes y/o el área gingival en la LCC **2160** para proporcionar una limpieza o tratamiento controlada de la línea de las encías, la superficie y/o área gingival.

En otra modalidad, puede ser preferible suministrar el líquido a través de ambos distribuidores simultáneamente, mediante la inundación de la LLC **2160,** mediante el sumergimiento de los dientes por un período de tiempo y, después, mediante la evacuación de la LCC **2160** después de un período de tiempo determinado a través de uno o ambos distribuidores. Aquí, el líquido de limpieza o tratamiento se bombea de manera simultánea a través del canal de suministro **2142** y el canal de vacío **2144**. El líquido entrará en la LCC **2160** de manera simultánea a través de las toberas de suministro **1268a** y las toberas al vacío **1268b**. Para evacuar la LCC **2160**, un vacío se succiona de manera simultánea en el canal de suministro **2142** y el canal de vacío **2144**. El líquido de limpieza o tratamiento se succiona de manera simultánea a través de las toberas suministro **1268a** y las toberas al vacío **1268b**.

Aunque la modalidad de las Figs. 14 a la 20 muestran un solo componente de limpieza **2150** en la cabeza **2140**, se entiende que un segundo componente de limpieza similar al componente **2150** puede disponerse sobre la cara opuesta de la cabeza **2140**. El segundo componente de limpieza proporcionaría un contacto sustancialmente simultáneo de una pluralidad de superficies de ambas secciones superior e inferior de la cavidad bucal.

Una modalidad de una unidad base que se usa con dispositivos de acuerdo con la presente invención se muestra en la Fig. 21. La Fig. 21 es una vista en corte del dispositivo **3000**, que muestra las relaciones espaciales entre los componentes de la sección de bombeo, la sección de vacío, y las secciones de bombeo y accionamiento. El volumen del cilindro **3412** es el volumen de la camisa del cilindro de vacío **3410** no

ocupado por los componentes de la sección de bombeo, la sección de vacío, y las secciones de bombeo y accionamiento, y sirve de reservorio del líquido en la modalidad mostrada. La operación general del dispositivo **3000** es como sigue:

El dispositivo **3000** está suficientemente lleno de líquido de limpieza. El líquido se encuentra, inicialmente, en el volumen del cilindro **3412** de la camisa del cilindro de vacío **3410**. El usuario inserta cualquier modalidad de un aplicador de líquido de acuerdo con la presente invención en su boca. El dispositivo **3000** se puede activar por medio de un sensor (sensor de presión, sensor de proximidad, etc.) o el usuario puede activar el dispositivo. Se inicia así el ciclo de limpieza.

En “el desplazamiento descendente” del vástago del pisón **3460**, el pistón de suministro **3130** succiona líquido de la parte inferior del volumen del cilindro **3412** hacia el volumen de suministro **3114**.

En el “desplazamiento ascendente” de la varilla del pistón **3460**, el pistón de suministro **3130** impulsa al líquido a través de puerto base **742** del regulador de flujo alternante **710**. El flujo de líquido a través del regulador de flujo alternante **710** se describió anteriormente con el uso de la Figura 3c y la Figura 3d. En resumen, cuando el regulador de flujo alternante **710** está en su primera posición (FIG. 3c), líquido entrante del volumen de suministro **3114** entra al regulador de flujo alternante **710** a través del puerto base **742**. El líquido sale del regulador de flujo alternante **710** a través del puerto de la tapa **722**, y fluye hacia el tubo de salida **3010b**. El líquido de retorno, que fluye hacia dentro a través del

tubo de salida **3010a** (no mostrado), entra de nuevo en el regulador de flujo alternante **710** a través del puerto de la tapa **724**. El líquido sale del regulador de flujo alternante **710** por el puerto base **744**. Cuando el regulador de flujo alternante **710** está en su segunda posición (FIG. 4d), líquido entrante del volumen de suministro **3114** entra al regulador de flujo alternante **710** a través del puerto base **742**. El líquido sale del regulador de flujo alternante **710** a través del puerto de la tapa **724**, y fluye hacia el tubo de salida **3010a**. El líquido de retorno, que fluye hacia adentro a través del tubo de salida **3010b**, entra de nuevo en el regulador de flujo alternante **710** a través del puerto de la tapa **722**. El líquido vuelve a salir del regulador de flujo alternante **710** a través del puerto de la base **744**. La alternancia del líquido de limpieza en el aplicador de líquido **100** de la Figura 1 se logra al conmutar el regulador de flujo alternante **710** entre su primera y segunda posiciones. La conmutación del regulador de flujo alternante **710** entre su primera y segunda posiciones se consigue mediante un engranaje de tornillo sinfín, que se vincula a la posición de ajuste **732** en el regulador de flujo alternante **710**. Aunque se muestra como si rotara continuamente, en esta modalidad, se debe entender que se puede accionar el regulador de flujo alternante **710** a través de medios separados, tal como otro motor. Además, el intervalo de tiempo para cambiar la posición del regulador de flujo alternante **710** de su primera a su segunda posición puede, en algunas modalidades estar entre aproximadamente 1 y aproximadamente 100 segundos, o entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10 segundos, y se puede variar en el curso de la limpieza/tratamiento.

En la presente modalidad, la sección de vacío del dispositivo **3000** es efectiva tanto durante el “desplazamiento ascendente” como durante el “desplazamiento

descendente" del vástago del pistón **3460**. El pistón de vacío **3270** tiene acción dual, y extrae líquido del aplicador de líquido **100** tanto en el desplazamiento ascendente como en el desplazamiento descendente del pistón de vacío **3270**. El líquido que fluye a través del puerto base **744** del regulador de flujo alternante **710** fluye a través de los volúmenes de vacío **3275a** o **3275b**. El volumen de vacío **3275a** es el volumen entre el disco extremo de vacío **3250** y el pistón de vacío **3270**. El volumen de vacío **3275b** es el volumen entre el disco extremo de vacío **3290** y el pistón de vacío **3270**. Durante el "desplazamiento ascendente" de la varilla del pistón **3460**, el líquido en el puerto base **744** se extrae hacia dentro del volumen de vacío **3275b** y, simultáneamente, se expulsa del volumen de vacío **3275a** hacia dentro del volumen del cilindro **3412**. Durante el "desplazamiento descendente" de la varilla del pistón **3460**, el líquido en el puerto base **744** se extrae hacia dentro del volumen de vacío **3275a** y, simultáneamente, se expulsa del volumen de vacío **3275b** hacia dentro del volumen del cilindro **3412**. Como se habrá podido apreciar, el pistón de vacío **3270**, en esta modalidad, es de acción dual, y succiona el líquido del aplicador **100** tanto en el desplazamiento ascendente como en el desplazamiento descendente del pistón de vacío **3270**. De esta manera, cuando el volumen de vacío **3275b** succiona el líquido hacia dentro desde el puerto base **744**, el líquido en el volumen de vacío **3275a** se bombea hacia el volumen del cilindro **3412**. Por el contrario, cuando el volumen de vacío **3275a** succiona líquido desde el puerto base **744**, el líquido en el volumen de vacío **3275b** se bombea hacia el volumen del cilindro **3412**. Durante el "desplazamiento descendente" de la varilla de pistón **3460**, el líquido en el volumen de vacío **3275a** se bombea hacia dentro del volumen del cilindro

3412. Durante el “desplazamiento descendente” de la varilla de pistón **3460**, el líquido en el volumen de vacío **3275b** se bombea hacia dentro del volumen del cilindro **3412**.

El ciclo continua con ciclos que comprenden tanto “desplazamientos ascendentes” como “desplazamientos descendentes” del vástago del pistón **3460**, con el movimiento del líquido a través del dispositivo **3000** como se describió anteriormente.

La relación del volumen total de los volúmenes de vacío **3275a** y **3275b** con el volumen de suministro **3114** puede estar en cualquier intervalo, por ejemplo 1:1, opcionalmente, aproximadamente 3:1 o mayor, o aproximadamente 4:1 o mayor. Debido a que el pistón de suministro **3130** solo entrega líquido en una “mitad” del ciclo de bombeo/aspiración, mientras que el pistón de vacío **3270** trabaja en las dos mitades del ciclo. El pistón de vacío de acción dual **3270** proporciona, además, vacío durante la mitad del desplazamiento en donde el pistón de suministro **3130** no suministra el líquido, con lo cual aumenta la oportunidad de recuperar el líquido del aplicador **100**, así como el líquido adicional limpio que se escapó del aplicador de líquido **100** a la cavidad bucal. Las pruebas han demostrado un mínimo de 3:1 de relación volumétrica del vacío del líquido respecto al suministro del líquido por desplazamiento, lo cual proporciona el vacío necesario para minimizar la fuga hacia la cavidad bucal desde el aplicador de líquido **100** cuando el aplicador tiene un sello del borde gingival, lo que puede ocurrir en modalidades de un diseño universal del aplicador de líquidos **100** (diseñado para ajustarse a una variedad de personas).

En algunas modalidades el pistón de vacío **3270** es de acción simple. Sin embargo, un pistón de vacío de acción dual **3270** puede mostrar algunas ventajas.

En algunas modalidades el volumen del cilindro **3412** puede tener un separador de aire para reducir la formación de espuma. Además, puede requerirse una abertura de respiradero de manera que el sistema de bombeo/vacío no se sobrepresurice y se bloquee/falle. Además puede haber una pared para dividir el volumen del cilindro **3412** en dos mitades, para reducir adicionalmente la posibilidad de salpicaduras del líquido fuera de la abertura de respiro.

Generalmente, el volumen del cilindro **3412** se purga ya que se suministra más líquido al volumen del cilindro **3412** desde el sistema de vacío del que se extrae del sistema de suministro. El exceso (de aire) se expulsa desde un respiradero en el volumen del cilindro **3412**. El respiradero podría usar una válvula, tal como una válvula paraguas, de manera que el aire pueda escapar, pero no entrar al reservorio a través de la misma abertura, o pudiera usar una válvula de 2 vías o un agujero del respiradero. Para reducir más aún la pérdida de líquido a través del respiradero, se puede usar una pared para dividir el volumen del cilindro **3412** en dos partes. Un lado contiene la línea de suministro, y el otro lado contiene el respiradero. Para optimizar la separación del aire y el líquido en el volumen del cilindro **3412**, se puede colocar un separador de aire en el reservorio, debajo de la línea de suministro. A medida que el líquido cae de la línea de suministro hacia el volumen del cilindro **3412**, pasa por un separador de aire, que puede ser una lámina sólida con agujeros. Esto permite que el líquido pase, mientras se elimina el aire arrastrado y

ayuda a separar los dos estados líquidos (líquido en comparación con gas). El separador de aire puede tener varios diseños, tal como un anaquel sólido angulado con agujeros, una rampa en espiral, una rampa en espiral con agujeros, dos o más niveles de anaqueles angulados con agujeros, rampas múltiples en espiral, similares a puntos de partida múltiples de roscas (tapas de botella, etc.), salientes colocados esporádicamente para que el líquido choque cuando caiga, lo cual ayuda en la separación.

En una modalidad, la base de la unidad es una unidad portátil autocontenida con una batería recargable, tiene una bomba de pistón accionada por motor para el suministro de líquido, tiene un mecanismo para regular el flujo de líquido, mantener la temperatura dentro de un intervalo específico, es modular en el diseño, y tiene una ergonomía bien adaptada a la mano del usuario. Cuando la pieza manual se encuentre en la estación de base, recargará la batería, rellenará los reservorios de líquidos en la pieza manual a partir de los que se encuentran en la estación base, e intercambiará las muestras y/o la información de diagnóstico con la estación base. Además, puede someterse a un proceso de limpieza.

Reivindicaciones

1. Un dispositivo para dirigir un líquido hacia una pluralidad de superficies de la cavidad bucal de un mamífero, el dispositivo comprende:

un mango, que comprende;

primer y segundo puertos para recibir el líquido en el mango, el primer y segundo puertos situados en un extremo proximal del mango; y

un primer y segundo canales para transportar el líquido, el primer y segundo canales conectados al primer y segundo puertos en el extremo proximal del mango y que se extienden longitudinalmente a través del mango;

un cuello, que comprende;

el primer y segundo canales para transportar el líquido que se extienden longitudinalmente a través del cuello; y

una cabeza, que comprende:

un componente de limpieza, el componente de limpieza comprende una cámara para mantener el líquido próximo a la pluralidad de superficies, la cámara definida por membranas de sellado proximal y distal, paredes laterales interiores primera y segunda que se extienden longitudinalmente entre la primera y segunda membranas de sellado, y una pared interior base que se extiende horizontalmente entre la primera y segunda paredes laterales interiores, y longitudinalmente entre las membranas de sellado proximal y distal, las primera y segunda paredes laterales interiores que comprenden una pluralidad de aberturas,

un primer distribuidor que contiene una primera porción del líquido y que proporciona la primera porción a la cámara a través de las aberturas de la primera pared lateral interior,

un segundo distribuidor que contiene una segunda porción del líquido y que proporciona la segunda porción a la cámara a través de las aberturas de la segunda pared lateral interior,

un primer puerto para transportar la primera porción de líquido hacia y/o desde el primer distribuidor; y

un segundo puerto para transportar la segunda porción de líquido hacia y/o desde el segundo distribuidor.

2. El dispositivo de la reivindicación 1, que comprende, además, medios para unir el dispositivo a los medios para proporcionar el líquido al dispositivo.

3. El dispositivo de la reivindicación 2, en donde los medios de unión comprenden una estructura de desconexión rápida para unir el dispositivo a los medios para proporcionar el líquido al dispositivo.

4. El dispositivo de la reivindicación 1, que comprende una pluralidad de primeros lúmenes conectados por el primer distribuidor y una pluralidad de segundos lúmenes posteriores conectados por el segundo distribuidor.

5. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el número, la posición y la geometría en sección transversal de las aberturas son efectivos para proporcionar un patrón del aerosol efectivo para proporcionar un efecto beneficioso a la cavidad bucal.

6. El dispositivo de la reivindicación 1, que comprende un segundo componente de limpieza para proporcionar sustancialmente el contacto simultáneo de una pluralidad de superficies de las secciones superior e inferior de la cavidad bucal.

7. El dispositivo de la reivindicación 5, en donde la geometría en sección transversal de las aberturas se selecciona de grupo que consiste en circular, elíptica y trapezoidal.

8. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde la pared base interior comprende una membrana flexible para proporcionar el sellado efectivo.

9. El dispositivo de la reivindicación 8, en donde comprende una membrana flexible de sellado de las encías para proporcionar el sellado efectivo.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Un dispositivo para dirigir un líquido hacia una pluralidad de superficies de la cavidad bucal, el dispositivo que incluye un mango, un cuello y una cabeza, en donde la cabeza incluye un componente de limpieza que incluye una cámara para mantener el líquido próximo a las superficies, en donde la cámara se define por las membranas de sellado delantera y posterior, las paredes laterales interiores y una pared interior base, y en donde las paredes laterales interiores cada una incluye una pluralidad de aberturas, el dispositivo incluye, además, un primer distribuidor y un segundo distribuidor, un primer puerto y un segundo puerto para el transporte de líquido; y medios para proporcionar un sellado efectivo del dispositivo dentro de la cavidad bucal.

FIG. 1

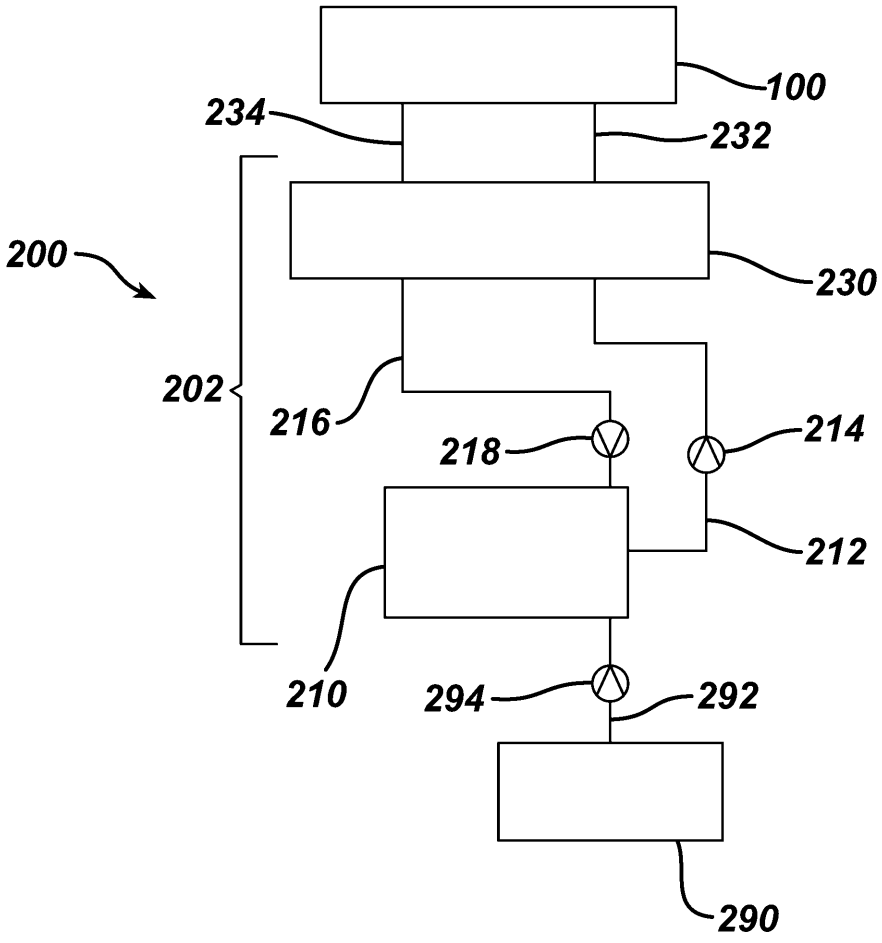
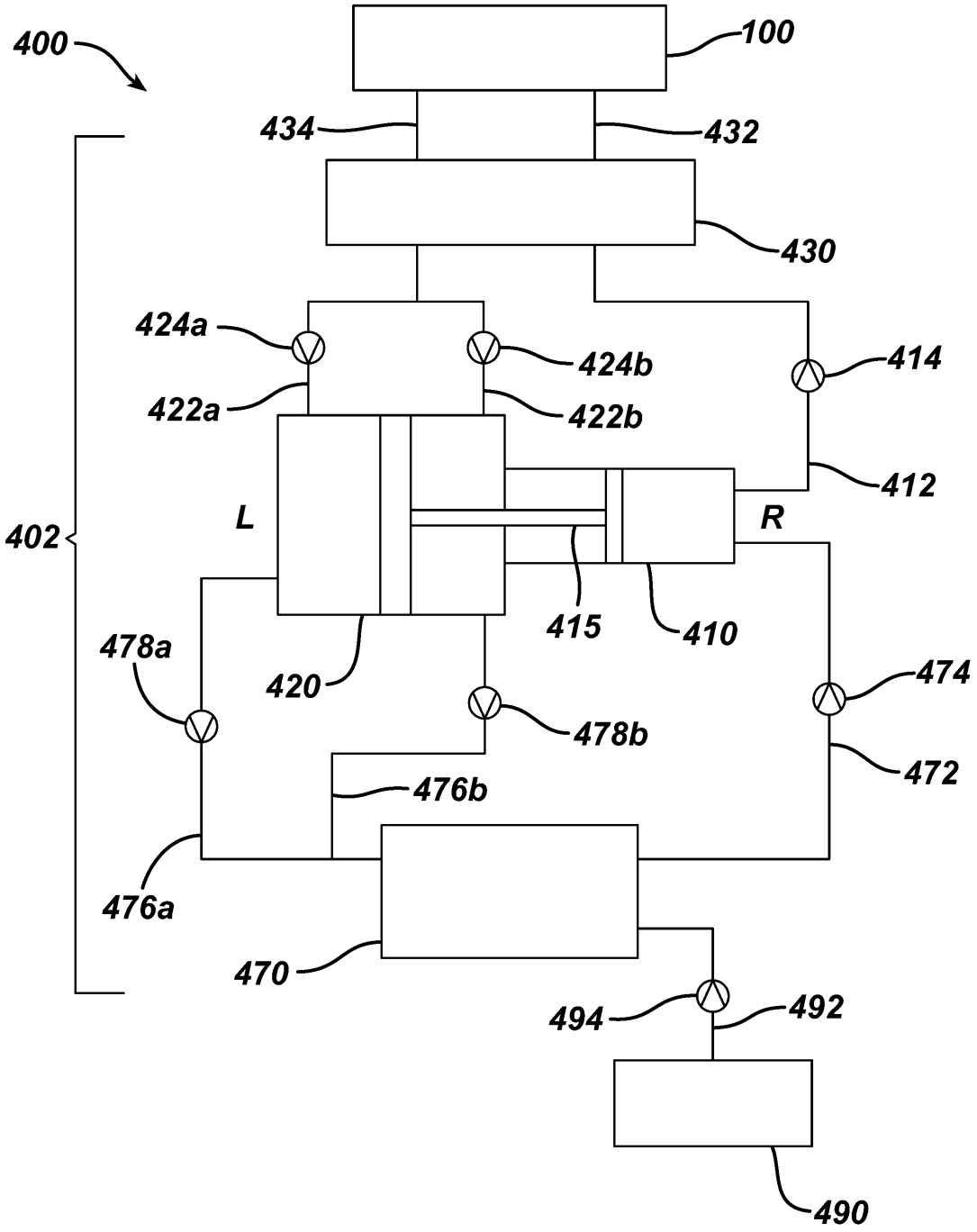


FIG. 2


400
100
434
432
430
424a
424b
414
422a
422b
412
L
R
402
415
410
478a
420
474
478b
472
476b
476a
470
494
492
490

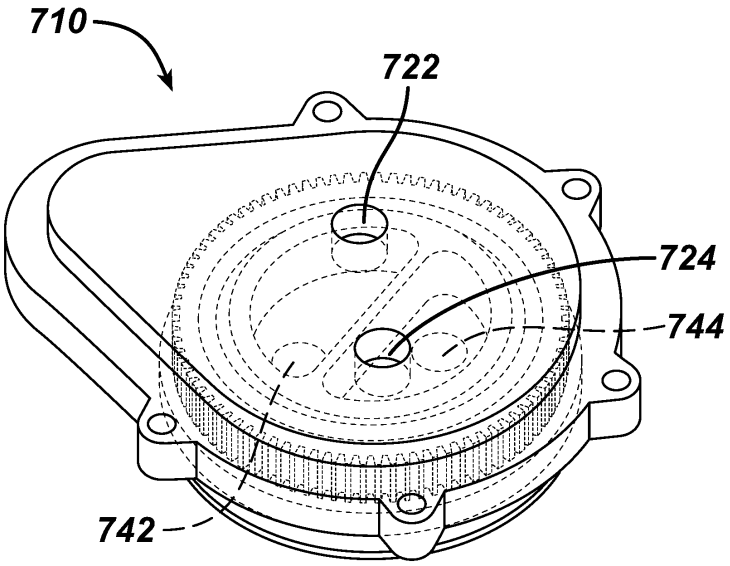

710
722
724
744
742

FIG. 3a

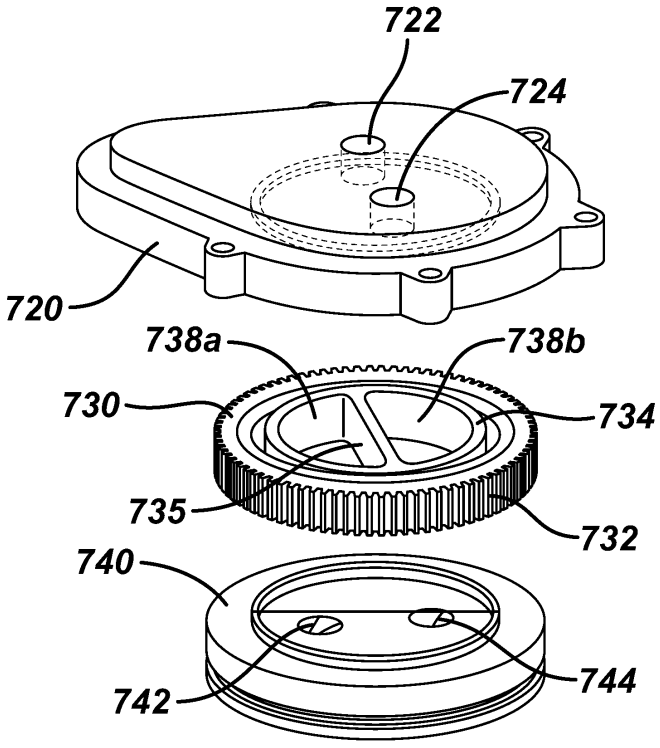

722
724
720
738a
738b
730
734
735
732
740
742
744

FIG. 3b

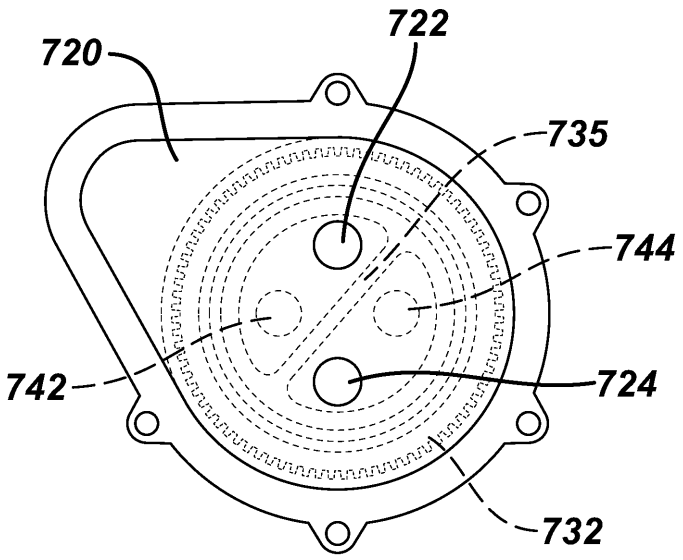


FIG. 3c

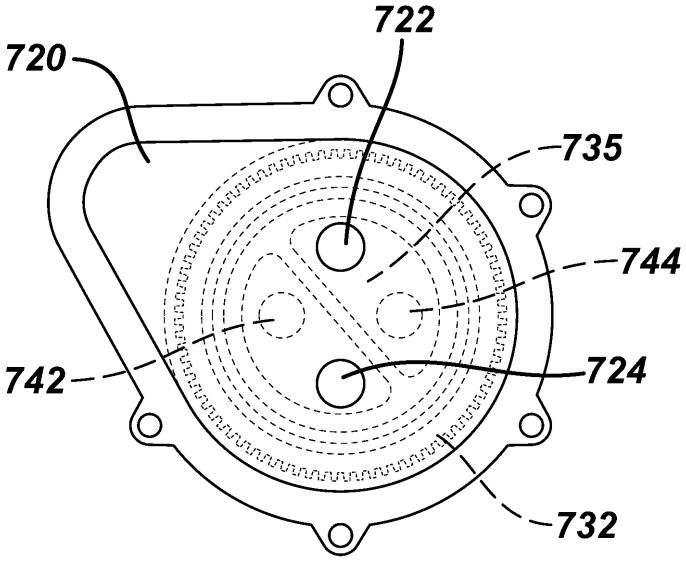


FIG. 3d

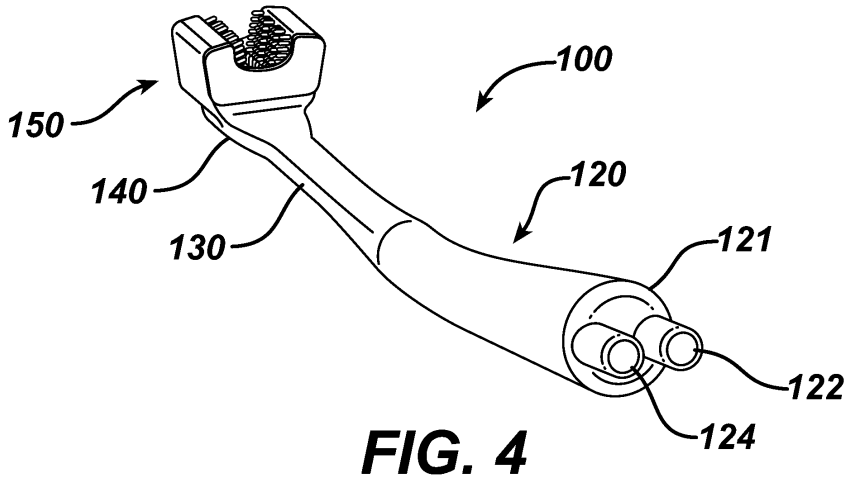


FIG. 4

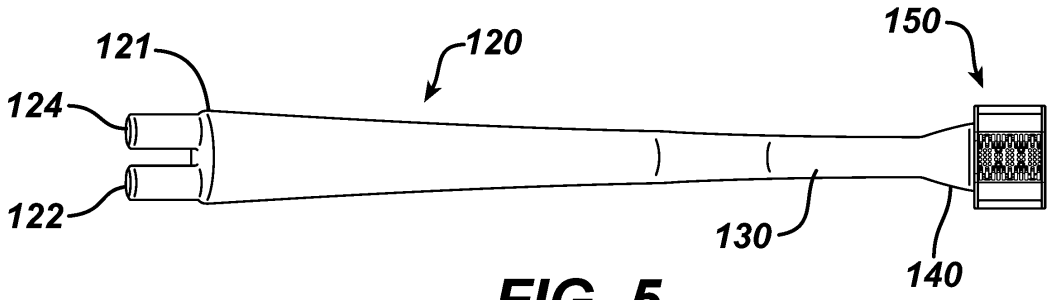


FIG. 5

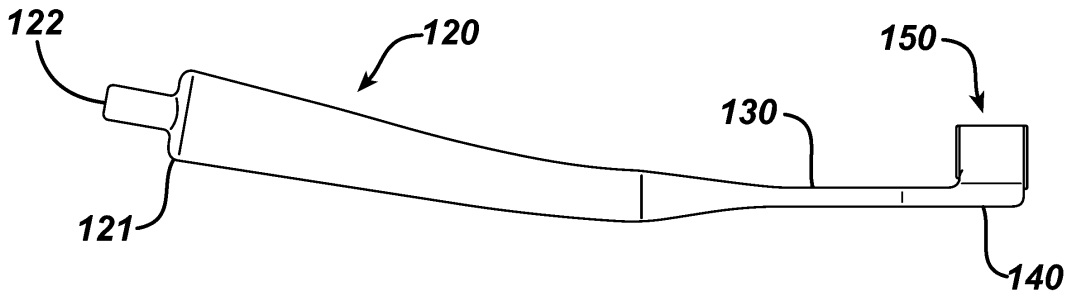


FIG. 6

FIG. 7

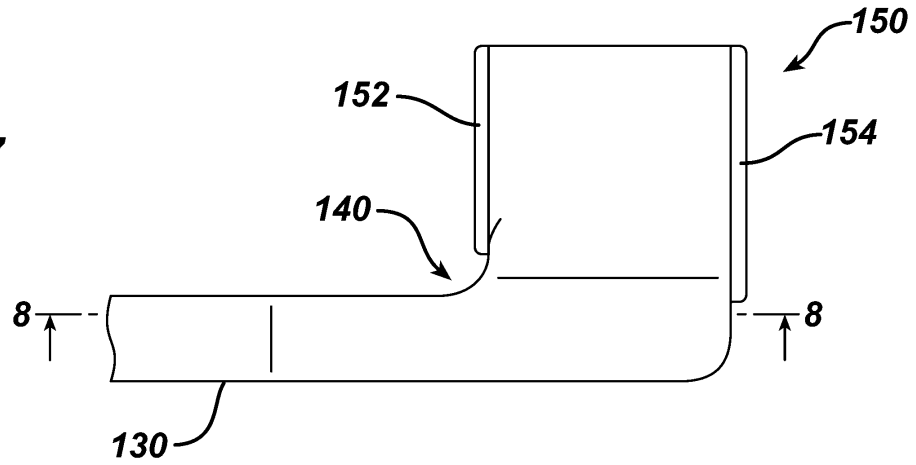


FIG. 8

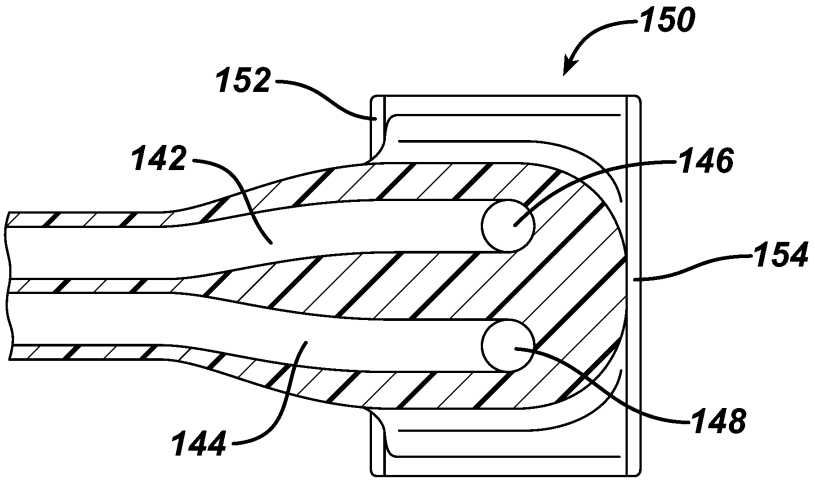
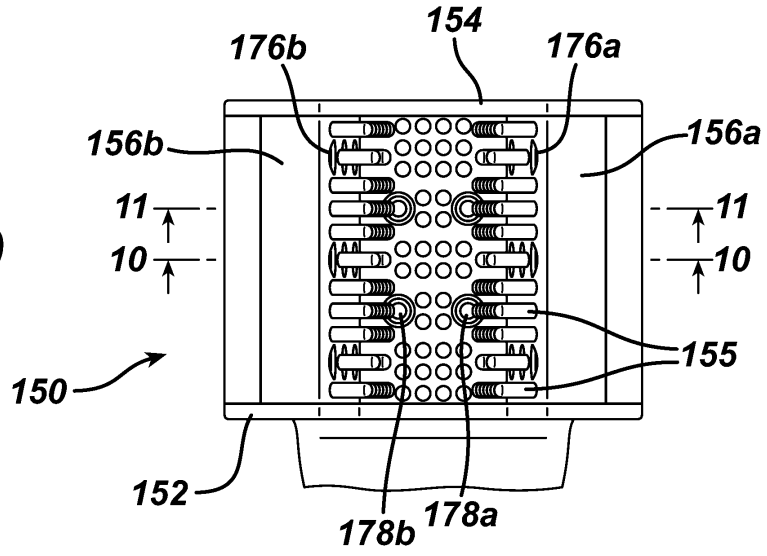


FIG. 9



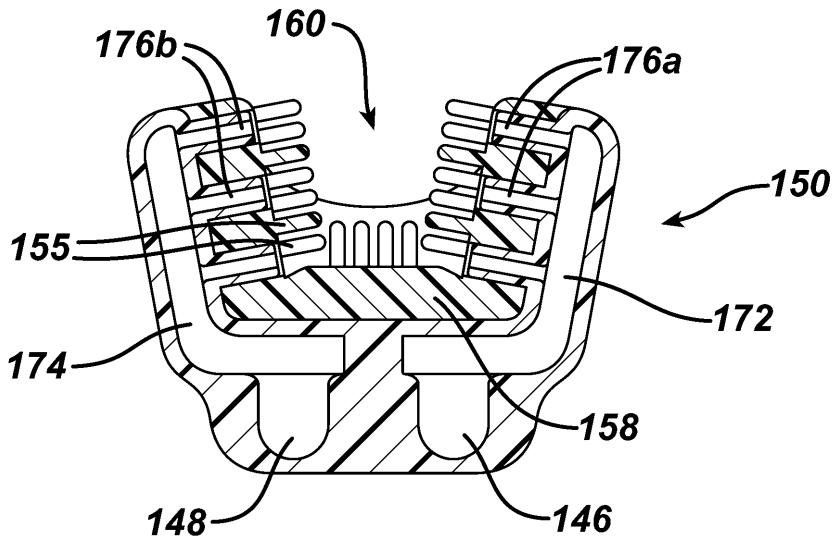

160
176b
176a
150
155
172
174
158
148
146

FIG. 10

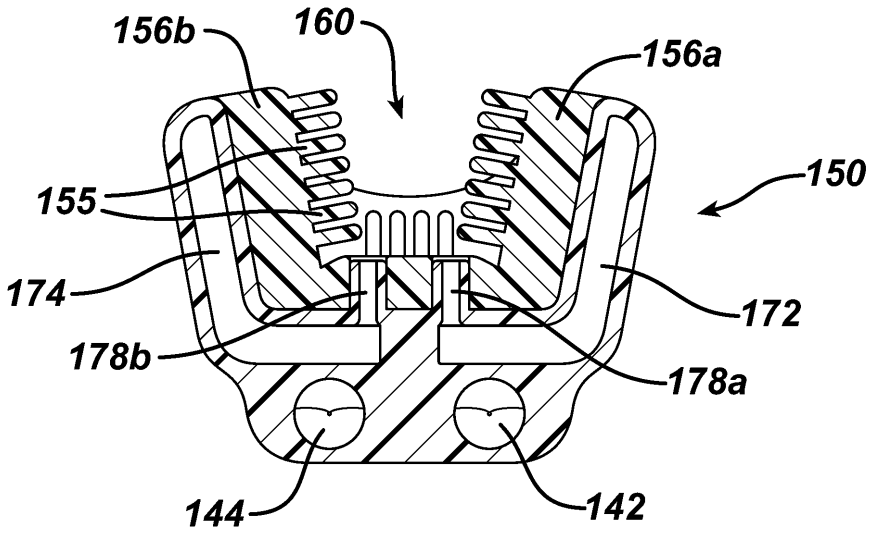

156b
160
156a
150
155
174
172
178b
178a
144
142

FIG. 11

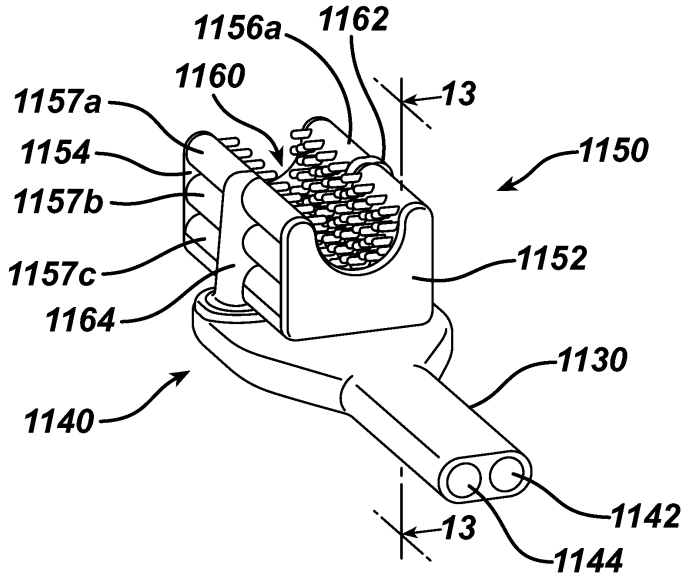

1156a
1162
1160
13
1157a
1154
1150
1157b
1152
1157c
1164
1130
1140
1142
13
1144

FIG. 12

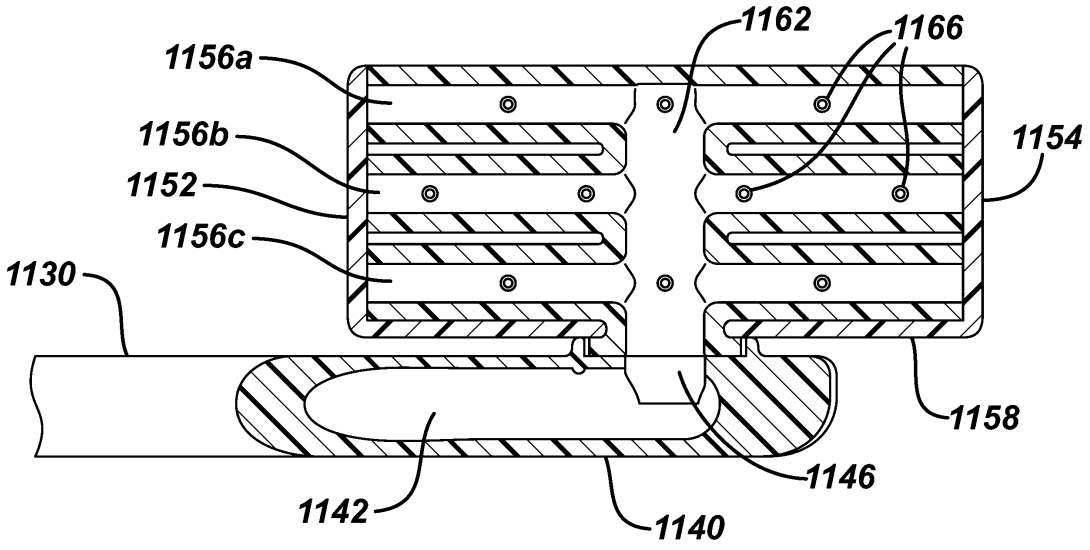

1162
1166
1156a
1156b
1154
1152
1156c
1130
1158
1146
1142
1140

FIG. 13

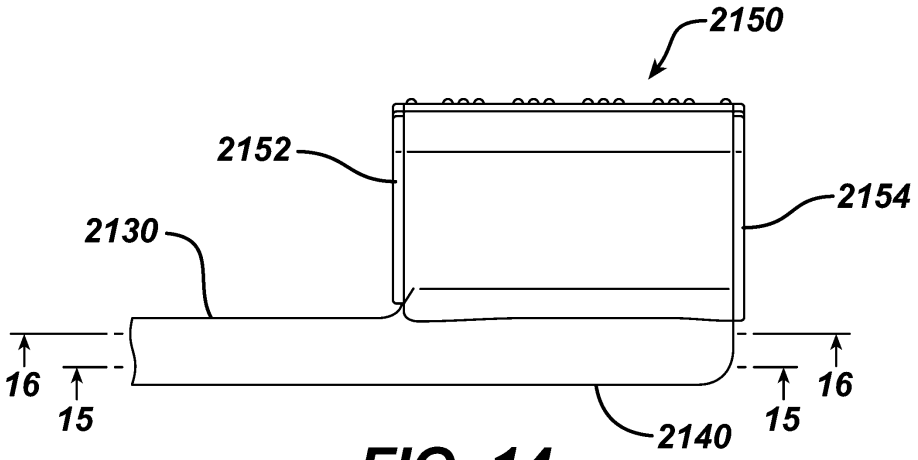


FIG. 14

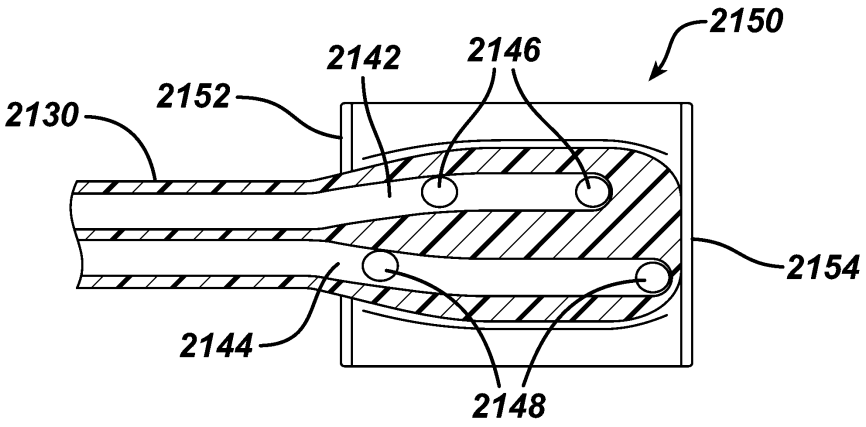


FIG. 15

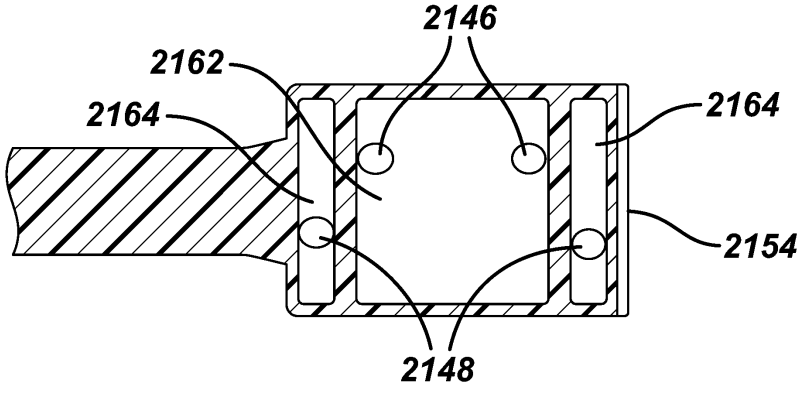


FIG. 16

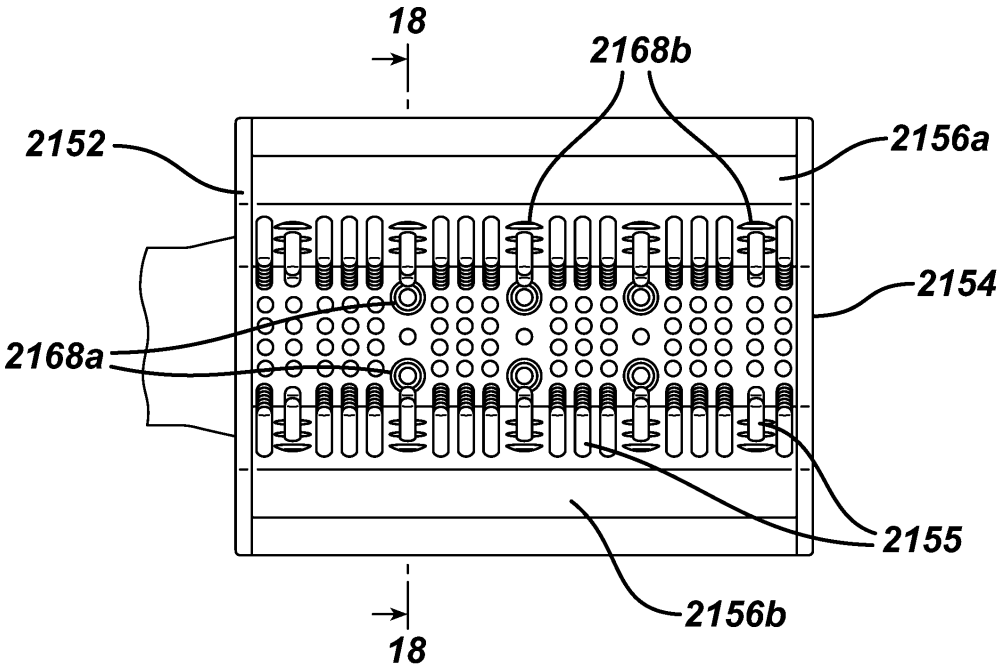

18
2168b
2152
2156a
2154
2168a
2155
2156b
18

FIG. 17

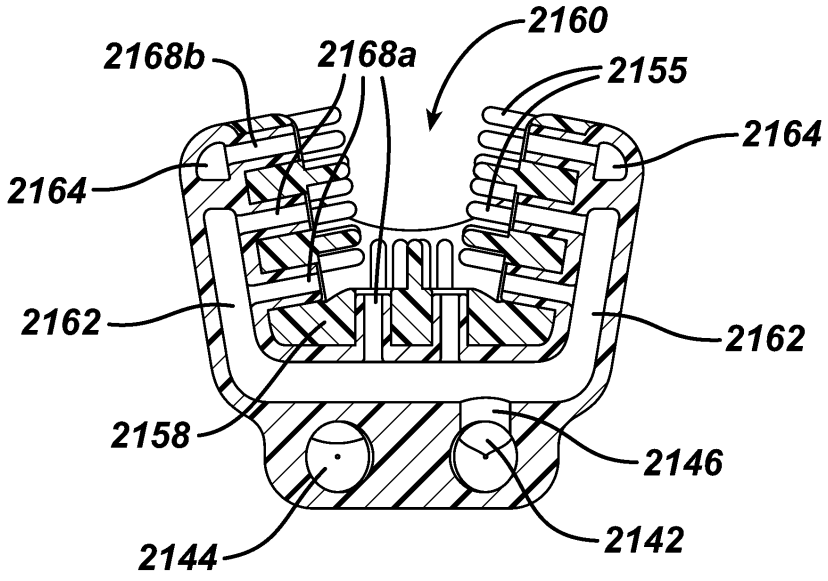

2160
2168b
2168a
2155
2164
2164
2162
2162
2158
2146
2144
2142

FIG. 18

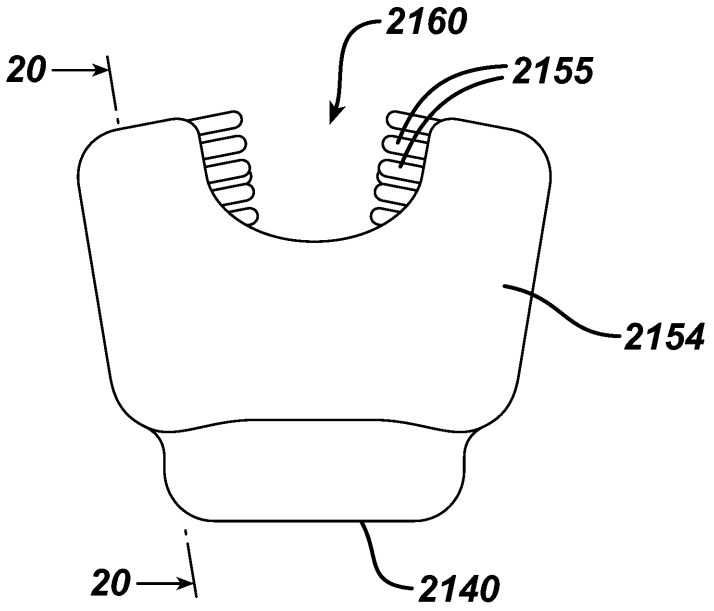

2160
20
2155
2154
20
2140

FIG. 19

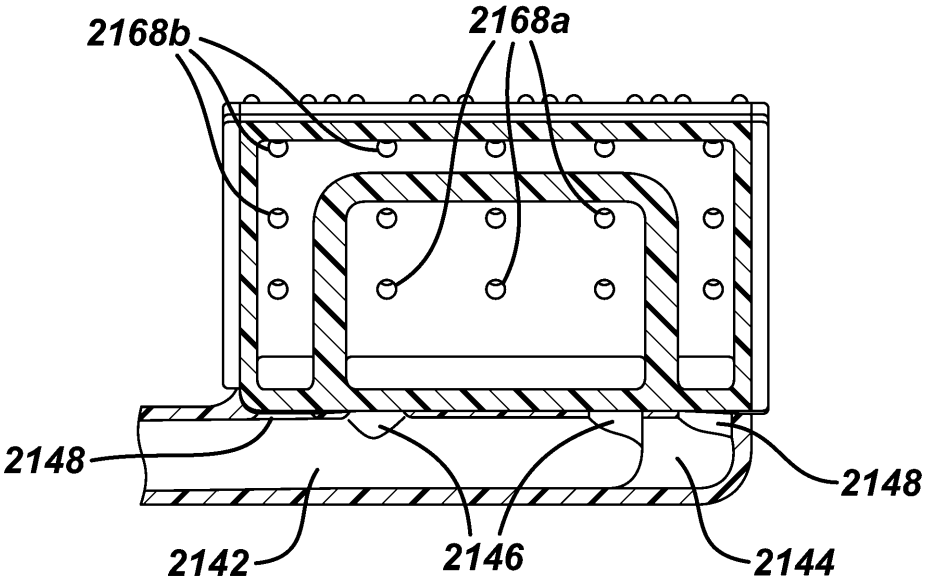

2168b
2168a
2148
2148
2142
2146
2144

FIG. 20

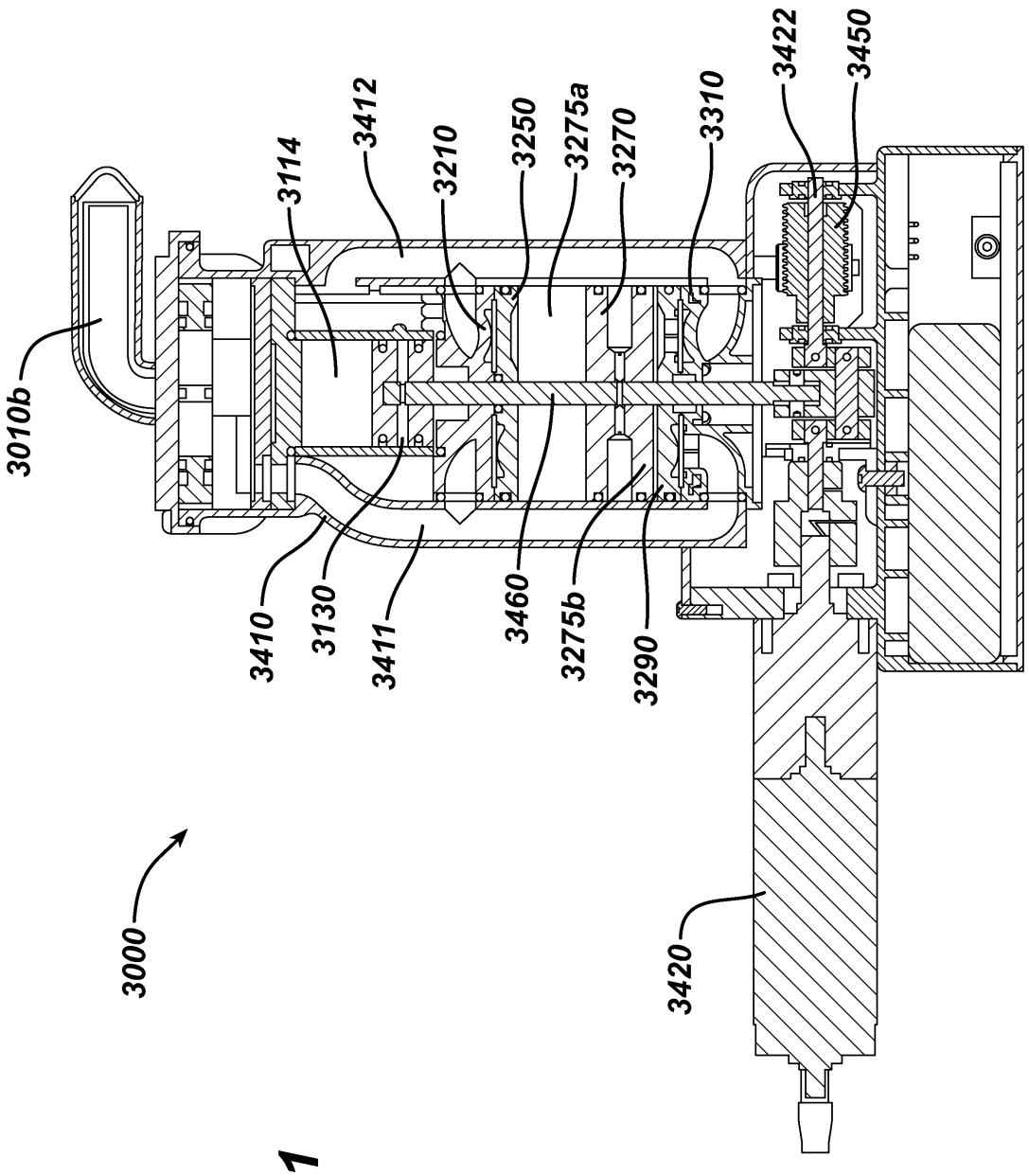

3000
3010b
3114
3412
3210
3250
3275a
3270
3310
3422
3450
3410
3130
3411
3460
3275b
3290
3420

FIG. 21

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
13 June 2013 (13.06.2013)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2013/085803 A1

(51) International Patent Classification:
A61C 17/02 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2012/067161

(22) International Filing Date:
30 November 2012 (30.11.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
13/314,257 8 December 2011 (08.12.2011) US

(71) Applicant: **MCNEIL-PPC, INC.** [US/US]; 199 Grandview Road, Skillman, New Jersey 08558 (US).

(72) Inventors: **FOUGERE, Richard J.**; 61 Hessian Run Road, Washington Crossing, Pennsylvania 18977 (US). **FUSI, Robert W., II**; 9 Sutton Farm Road, Flemington, New Jersey 08822 (US). **MCDONOUGH, Justin E.**; 11 Cider Mill Circle, Flemington, New Jersey 08822 (US).

(74) Agents: **JOHNSON, Philip S.** et al.; Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, New Jersey 08933 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i))*

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

(54) Title: ORAL CARE CLEANING AND TREATING DEVICE

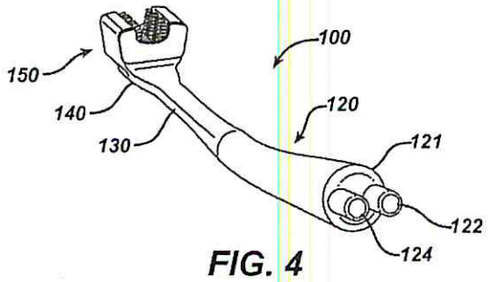


FIG. 4

(57) Abstract: A device for directing a liquid onto a plurality of surfaces of the oral cavity, the device including a handle, a neck, and a head, where the head includes a cleaning component including a chamber for maintaining the liquid proximate the surfaces, where the chamber is defined by front and rear sealing membranes, inner side walls and a base inner wall, and where the inner side walls each include a plurality of openings, the device further including a first manifold and a second manifold, a first port and a second port for conveying liquid; and means for providing an effective seal of the device within the oral cavity.

WO 2013/085803 A1

Clarke, Modet & C°
COLOMBIA

COLOMBIA

Carrera 11 Nº 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 ·Fax: (57 1) 6350824·Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales McNeil-PPC, Inc.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en 199 Grandview Road, New Jersey 08558, Estados Unidos de América.

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella) .
5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned JOEL A ROTHFUS

legal representative(s) of de McNeil-PPC, Inc.

an organization existing under the laws of NEW JERSEY, USA

and in present execution of its business activity, domiciled 199 Grandview Road, New Jersey 08558, United States of America.

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above- mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
5) To register domain names before the competent entity.
6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
7) To ratify or not the officious agency.
8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such sustitutions.

Granted and signed at NEW BRUNSWICK, NJ USA

on this 28th day of MAY of 2009

Firma / signature

JOEL A ROTHFUS, ASSISTANT SECRETARY

Yo, **DILIA RODRÍGUEZ D´ALEMAN**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, Colombia, atentamente informo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ**, domiciliada en Bogotá, identificada con la Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 y portadora de la tarjeta profesional No. 147.463 del CSJ, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.

Señor Superintendente,

DILIA RODRIGUEZ D´ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
TP 20824 CSJ

Acepto sustitución

SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ
C.C. No. 22.468.787
TP 147463 CSJ


PRESENTACION PERSONAL
El anterior escrito fue presentado ante el
NOTARIO ONCE (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.
personalmente por
quien exhibió la c.c.
y Tarjeta Profesional No.
C.S.J.
Firma
Fecha
20 SEP 2013
Nelson J. Sánchez García
NOTARIO (E)
REPÚBLICA DE COLOMBIA
Nelson J. Sánchez García
Notario (E)
DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0046936

Bogotá D.C., Mayo 05 de 2014 - 16:33:04

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 83.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596597584	05/05/2014	82.315.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

==========

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-********-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____