

POSS
HERF
RUIZ

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-122453-00009-0000

Fecha: 2015-11-10 15:33:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: ~~219~~ - 220

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-268313-00000-0000

Fecha: 2015-11-10 15:33:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: ~~219~~ - 220

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DIVISIONAL

JK

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: MOLECULAS DE UNION PARA BCMA Y CD3

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL:

C07K 16/28 (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 ALEMANI

74. APODERADO: HELENA CAMARGO WILLIAMSON

22. BOGOTÁ D.C., NOVIEMBRE 10 DE 2015



No. 14-122453- -00009-0000

Fecha: 2015-11-10 15:33:07 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 218 - 220



No. 15-268313- -00000-0000

Fecha: 2015-11-10 15:33:08 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 218 - 220

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite**Conversión****División****Fusión**

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Registro de Diseño Industrial



Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitantePersona Natural ☐Persona Jurídica ☒

AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa

Micro ☐Pequeña ☐Mediana ☐Otra ☐

Documento de identificación:

☐ C.C.☐ C.E.☐ NIT☐ Otro

Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Alemania.		
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico



Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:CAMARGO WILLIAMSON HELENA

Apellidos y Nombre

35.455.268 de Bogotá

Documento de identificación

76985

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 7 No. 71 – 52 Torre A Piso 5		
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
helenacamargo@phrlegal.com	3257300	3257313

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente _____ _____ _____ De: _____ A: _____	Expediente: Inicial: 2014-122453 De: _____ A: _____	Expediente _____ _____ _____ De: _____ A: _____

5. Comprobante de Pago No _____ Fecha _____

6. Anexos

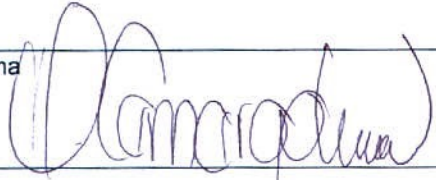
- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
- ☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- ☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

Nombre y apellidos

HELENA CAMARGO WILLIAMSON

Firma



C.C

35.455.268 de Bogotá

Tarjeta Profesional

76985

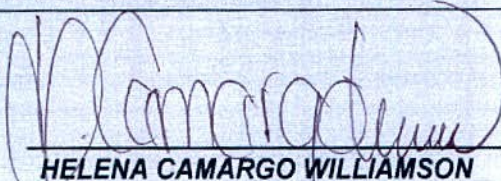
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2012/072699	Fecha 15/11/2012
Publicación Internacional No.		WO 2013/072406 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	No. TELÉFONO
CIUDAD		81477 Munich	CORREO ELECTRÓNICO
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN ALEMANIA
2. DIRECCIÓN		Binger Strasse 173	No. TELÉFONO
CIUDAD		55216 Ingelheim am Rhein	CORREO ELECTRÓNICO
DEPARTAMENTO/ESTADO			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:			

4

8 DATOS INVENTOR (ES)			
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. ALEMANIA 2. ALEMANIA 3. ALEMANIA 4. ALEMANIA 5. ALEMANIA 6. ALEMANIA 7. ALEMANIA 8. ALEMANIA 9. ALEMANIA 10. ALEMANIA		1. Munich 2. Munich 3. Munich 4. Munich 5. Munich 6. Munich 7. Ingelheim am Rhein 8. Ingelheim am Rhein 9. Ingelheim am Rhein 10. Ingelheim am Rhein	1. Staffelseestr. 2 – 81477 2. Staffelseestr. 2 – 81477 3. Staffelseestr. 2 – 81477 4. Staffelseestr. 2 – 81477 5. Staffelseestr. 2 – 81477 6. Staffelseestr. 2 – 81477 7. Binger Strasse 173 – 55216 8. Binger Strasse 173 – 55216 9. Binger Strasse 173 – 55216 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 CAMARGO WILLIAMSON		NOMBRES HELENA	IDENTIFICACIÓN C.C 35.455.268 de Bogota T.P 76985
DIRECCIÓN	CARRERA 7 N° 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 2. ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA 3. ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA 4. ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA 5. ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA 6. ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA 7. ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA		1. US 61/560,144 2. US 61/560,149 3. US 61/560,162 4. US 61/560,178 5. US 61/560,183 6. US 61/651,474 7. US 61/651,486	1. 15/11/2011 2. 15/11/2011 3. 15/11/2011 4. 15/11/2011 5. 15/11/2011 6. 24/05/2012 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 invento 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 medianas 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.	

Resumen

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 3 de BCMA, y el segundo dominio de unión es capaz de unirse al complejo del receptor CD3 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 proceso 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.

Moléculas de unión para BCMA y CD3

La presente invención se refiere a una molécula de unión que es al menos biespecífica que
5 comprende un primer y un segundo dominio de unión, en donde el primer dominio de unión es
capaz de unirse al clúster de epítopes 3 del 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
10 ácido nucleico y una célula hospedadora transformada o transfectada con dicho vector. Además, la
invención provee un proceso 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.

BCMA (antígeno de maduración de células B, TNFRSF17, CD269) es una proteína de
transmembrana que pertenece a la súper familia de receptores TNF. BCMA es informado
15 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 descrita en Gras *et al.* es, debido a una translocación
20 cromosómica, una proteína de fusión entre BCMA y 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).

25 La expresión de BCMA está restringida al linaje de células B y está presente principalmente en
células de plasma y plasmoblastos y en cierta medida en células B de memoria, pero está
virtualmente ausente en células B periféricas y naive. BCMA se expresa también en células de
mieloma múltiple (MM). Junto con los miembros de su familia activador de membrana e interactor
de ligando ciclofilina (TACI) y el factor de activación de células B de la familia de receptores TNF
30 (BAFF-R), BCMA regula diferentes aspectos de la inmunidad humoral, del desarrollo y
homeostasis de las células. La expresión de BCMA aparece más bien tarde en la diferenciación de
la célula B y contribuye a la sobrevivencia a largo plazo de los plasmoblastos y células plasmáticas en
la médula ósea. La delección dirigida del gen de BCMA en ratones no afecta la generación de
células B maduras, la calidad y magnitud de respuestas inmunológicas humorales, la formación de
35 centros germinales ni 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 sobrevivencia (O'Connor *et al.*, 2004).

En línea con estos hallazgos, BCMA también respalda el crecimiento y supervivencia 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 translocaciones cromosómicas entre otras 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 supervivencia relativa de 5 años para MM fue aproximadamente 34% destacando que MM es una enfermedad difícil de tratar donde no hay actualmente opciones curativas.

Promisorios nuevos tratamientos tales como la quimioterapia y trasplante de células madre comienzan a estar 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 frecuentemente 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 quimioterapia de altas dosis 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 algunos pacientes. Se pueden llevar a cabo como terapia inicial en los pacientes recién diagnosticados o en el momento de la recaída. A veces, en ciertos pacientes, 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 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 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 en los pacientes.

Ryan *et al.* (Mol. Cancer Ther 2007; 6 (11)) informaron la generación de un anticuerpo antagonista específico para BCMA que previene la activación de NF- κ B 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 líneas celulares de mieloma múltiple, *in vitro*, que fue significativamente potenciada mediante ingeniería Fc.

Otros enfoques en la lucha contra los tumores presentes en la sangre o trastornos autoinmunes se centran en la interacción entre BAFF y APRIL, es decir, ligandos de la súper familia de ligandos 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 estos dos ligandos y prevenir la activación del receptor. Atacicept está actualmente en fase de ensayos clínicos para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (SLE, fase III), esclerosis múltiple (MS, fase II) y artritis reumatoidea (RA, fase II), así como en ensayos clínicos fase I para el tratamiento de la neoplasia de células B, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma no Hodgkin (NHL) 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 de 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 son utilizados en 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.

- 5 En consecuencia, se proporcionan en la presente medios y métodos para la solución de este problema en la forma de una molécula de unión 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.

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

- 10 (a) el primer dominio de unión es capaz de unirse al clúster de epítopes 3 de BCMA (CQLRCSSNTPPLTCQRYC) (SEQ ID NO:1016); 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 representada en SEQ ID NO: 1002.

15 ***

Hay que señalar que, como se utiliza en la presente memoria, 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 "toda o cualquier otra combinación de los elementos conectados por dicho término".

El término "alrededor" o "aproximadamente" como se utiliza en la presente significa dentro de $\pm 20\%$, preferiblemente dentro de $\pm 15\%$, más preferiblemente dentro de $\pm 10\%$, y aún más preferiblemente dentro de $\pm 5\%$ 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 "comprenden", y variaciones tales como "comprende" y "que comprende", se entenderá que implican la inclusión de un número entero o etapa establecidos 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".

5 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 nuevas de la reivindicación.

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

15 El clúster de epítopes 3 está comprendido en 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
20 pueden variar, pero más probablemente por no más de aproximadamente 5 aminoácidos en cualquier extremo del dominio mencionado específicamente en la presente descripción. Un ECD de BCMA preferido se muestra en la SEQ ID NO: 1007.

25 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 receptor de células T (TCR) y con la cadena ζ para generar una señal de activación en los linfocitos T.

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

35 El término "molécula de unión" en el sentido de la presente descripción 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 preferiblemente polipéptidos. Tales polipéptidos pueden incluir partes proteicas y no proteicas (por ejemplo,
40 ligandos químicos o agentes 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, y en particular, el dominio Z de la misma (*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), neocarcinostatina, un dominio de fibronectina, un dominio repetido consenso de anquirina o tioredoxina (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.

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 pre-existente (monoclonal) dentro de un andamiaje, por ejemplo, un andamiaje como se describe en la presente.

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 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.

También está contemplado que la molécula de unión de la invención tenga, además de su función de 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 mediante el direccionamiento a 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.

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 epítipo 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), neocarcinostatina, un dominio de fibronectina, un dominio repetido consenso de anquirina o tioredoxina (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 requiera para unirse a/interactuar con un epítipo 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 por aquella parte de estos donantes que es responsable de la unión a 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 "epítipo" 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 "epítipo" es antigénico y de tal modo el término epítipo 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 epítipo 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 "epítipo lineal" es un epítipo donde una secuencia aminoácida primaria comprende el epítipo reconocido. Un epítipo 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 única secuencia. Un "epítipo conformacional" en contraste con un epítipo lineal, es un epítipo en donde la secuencia primaria de los aminoácidos que comprenden el epítipo no es el único componente que define el epítipo reconocido (por ejemplo, un epítipo donde la secuencia primaria de aminoácidos no es necesariamente reconocida por el dominio de unión). Normalmente, un epítipo conformacional comprende un número aumentado de aminoácidos con relación a un epítipo

14

lineal. Con respecto al reconocimiento de epítopos 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 la cadena principal polipeptídica que forman el epítipo conformacional se yuxtaponen permitiendo al anticuerpo reconocer al epítipo. Los métodos de determinación de la conformación de los epítopos incluyen, pero no se limitan a, cristalografía de rayos X, espectroscopia de resonancia magnética nuclear de dos dimensiones (2D-RMN) y marcado con sondas de spin y espectroscopia de resonancia paramagnética electrónica (EPR). Además, los ejemplos proporcionados describen un método adicional para comprobar si un determinado dominio de unión se une a uno o más clúster de epítipo(s) de una proteína dada, en particular, BCMA.

En un aspecto, el primer dominio de unión de la presente invención es capaz de unirse al clúster de epítopos 3 de BCMA humana, preferiblemente ECD de BCMA humana. En consecuencia, cuando el clúster de epítopos respectivo en la proteína BCMA humana se intercambia con el clúster de epítopos respectivo de un antígeno BCMA murino (resultando en un constructo que comprende BCMA humano, en el que el clúster de epítopos 3 se sustituye con clúster de epítopos 3 murino (véase la SEQ ID NO: 1011), 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 epítopos respectivo en la proteína BCMA humana, en el que la unión al clúster de epítopos respectivo en la proteína BCMA humana se establece en el 100%. Está contemplado que las mencionadas quimeras BCMA humana/BCMA murina se expresen en células CHO. También está contemplado que las quimeras BCMA humana/BCMA murina 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 epítopos respectivo de un antígeno BCMA no humano (por ejemplo murino) es descrito en los Ejemplos adjuntos, en particular en los Ejemplos 1-3. 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 referencias de estructura secundaria que muchos de los otros aminoácidos poseen. 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.

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 clúster 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).

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 del 30%, preferiblemente no más del 20%, más preferiblemente no más del 10%, particularmente preferiblemente no más de 9%, 8%, 7%, 6% o 5% con proteínas o antígenos distintos de BCMA o CD3, en donde la unión a BCMA o CD3, respectivamente, se establece que es 100%.

Se cree que la unión específica se efectúa mediante motivos específicos en la secuencia de aminoácidos del dominio de unión y del 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.

En un aspecto, el primer dominio de unión de la presente invención se une al clúster de epítopes 3 de BCMA humano y es además capaz de unirse al clúster de epítopes 3 de BCMA de macaco tal como BCMA de *Macaca mulatta* (SEQ ID NO:1017) o *Macaca fascicularis* (SEQ ID NO:1017). 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 una a BCMA humana, en particular al clúster de epítopes 3 del dominio de proteína extracelular de BCMA formado por los residuos aminoácidos 24 a 41 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 del dominio de proteína extracelular de BCMA formada por los residuos aminoácidos 24 a 41 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 de BCMA, en donde el clúster de epítopes 3 de BCMA corresponde a los residuos aminoácidos 24 a 41 de la secuencia representada en la SEQ ID NO:1002 (polipéptido de longitud completa de BCMA humana) o SEQ ID NO: 1007 (dominio extracelular de BCMA humana: 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 adicionalmente o alternativamente, capaz de unirse al clúster de epítopes 3 de BCMA de *Callithrix jacchus*, *Saguinus oedipus* y/o *Saimiri sciureus*.

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 de polipéptido. 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 ser modificados químicamente, tal como pegilados. Tales modificaciones son bien conocidas en la técnica.

En otro aspecto de la invención, el segundo dominio de unión es capaz de unirse a CD3 épsilon.

- 5 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
- 10 preferiblemente específicos para especies cruzadas para miembros del orden mamífero de los primates. Se describen dominios de unión a CD3 específicos para especies cruzadas en WO 2008/119567.

Es particularmente preferido para la molécula de unión de la presente invención que el segundo

15 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 representado en SEQ ID NO: 27 de WO 2008/119567, CDR-L2 como representado en SEQ ID NO: 28 de WO 2008/119567 y CDR-L3 como representado en SEQ ID NO: 29 de WO 2008/119567;
- 20 (b) CDR-L1 como representado en SEQ ID NO: 117 de WO 2008/119567, CDR-L2 como representado en SEQ ID NO: 118 de WO 2008/119567 y CDR-L3 como representado en SEQ ID NO: 119 de WO 2008/119567; y
- (c) CDR-L1 como representado en SEQ ID NO: 153 de WO 2008/119567, CDR-L2 como representado en SEQ ID NO: 154 de WO 2008/119567 y CDR-L3 como representado en
- 25 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-H 1, CDR-H2 y CDR-H3 seleccionados de:

- 30 (a) CDR-H1 como representado en SEQ ID NO: 12 de WO 2008/119567, CDR-H2 como representado en SEQ ID NO: 13 de WO 2008/119567 y CDR-H3 como representado en SEQ ID NO: 14 de WO 2008/119567;
- (b) CDR-H1 como representado en SEQ ID NO: 30 de WO 2008/119567, CDR-H2 como representado en SEQ ID NO: 31 de WO 2008/119567 y CDR-H3 como representado en SEQ ID
- 35 NO: 32 de WO 2008/119567;
- (c) CDR-H1 como representado en SEQ ID NO: 48 de WO 2008/119567, CDR-H2 como representado en SEQ ID NO: 49 of WO 2008/119567 y CDR-H3 como representado en SEQ ID NO: 50 de WO 2008/119567;

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

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

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

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

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

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

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

Es además 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 seleccionada del grupo que consiste en una región VL como representado 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 representado 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 seleccionadas del grupo que consiste en:

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

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

- (c) una región VL como representado en SEQ ID NO: 53 o 57 de WO 2008/119567 y una región VH como representado en SEQ ID NO: 51 o 55 de WO 2008/119567;
- (d) una región VL como representado en SEQ ID NO: 71 o 75 de WO 2008/119567 y una región VH como representado en SEQ ID NO: 69 o 73 de WO 2008/119567;
- 5 (e) una región VL como representado en SEQ ID NO: 89 o 93 de WO 2008/119567 y una región VH como representado en SEQ ID NO: 87 o 91 de WO 2008/119567;
- (f) una región VL como representado en SEQ ID NO: 107 o 111 de WO 2008/119567 y una región VH como representado en SEQ ID NO: 105 o 109 de WO 2008/119567;
- (g) una región VL como representado en SEQ ID NO: 125 o 129 de WO 2008/119567 y una
- 10 (h) una región VL como representado en SEQ ID NO: 143 o 147 de WO 2008/119567 y una región VH como representado en SEQ ID NO: 141 o 145 de WO 2008/119567;
- (i) una región VL como representado en SEQ ID NO: 161 o 165 de WO 2008/119567 y una región VH como representado en SEQ ID NO: 159 o 163 de WO 2008/119567; and
- 15 (j) una región VL como representado en SEQ ID NO: 179 o 183 de WO 2008/119567 y una región VH como representado 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

20 pares de regiones VH y regiones VL están en el formato de un anticuerpo de cadena simple (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 vinculadora. La región VL está posicionada en C-terminal de la secuencia vinculadora.

25 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.

30 La afinidad del primer dominio de unión para BCMA humano es preferiblemente ≤ 15 nM, más preferiblemente ≤ 10 nM, aún más preferiblemente ≤ 5 nM, aún más preferiblemente ≤ 1 nM, aún más preferiblemente $\leq 0,5$ nM, aún más preferiblemente $\leq 0,1$ nM, y aún preferiblemente $\leq 0,05$ nM. La afinidad del primer dominio de unión para BCMA de macaco es preferiblemente ≤ 15 nM, más

35 preferiblemente ≤ 10 nM, aún más preferiblemente ≤ 5 nM, aún más preferiblemente ≤ 1 nM, aún más preferiblemente $\leq 0,5$ nM, aún más preferiblemente $\leq 0,1$ nM, y aún más preferiblemente $\leq 0,05$ nM o incluso $\leq 0,01$ nM. La afinidad puede medirse por ejemplo en un ensayo Biacore o en un ensayo Scatchard, por ejemplo como se describe en los Ejemplos. La diferencia de afinidad para unión a BCMA de macaco versus BCMA de humano es preferiblemente [1:10-1:5] o [5:1-

10:1], más preferiblemente [1:5-5:1], y aún más preferiblemente [1:2-3:1] o incluso [1:1-3:1]. Otros métodos para determinar la afinidad son bien conocidos por la persona experta en la técnica.

La citotoxicidad mediada por moléculas de unión biespecíficas para BCMA/CD3 puede ser medida de diversas formas. Las células efectoras pueden ser, por ejemplo células T (humanas) CD8 positivas estimuladas enriquecidas o células mononucleares de sangre periférica (PBMC) (humanas) no estimuladas. Si las células diana son de origen macaco o expresan o son transfectadas con BCMA de macaco, las células efectoras también deben ser de origen macaco tal como una línea de células T de macaco, por ejemplo, 4119LnPx. Las células diana deben expresar (por lo menos el dominio extracelular de) BCMA, por ejemplo, BCMA humano o macaco. Las células diana pueden ser una línea celular (tal como CHO), que es establemente o transientemente transfectada con BCMA, por ejemplo, BCMA humano o macaco.

Alternativamente, las células diana pueden ser una línea celular expresadora natural BCMA positiva, tal como la línea celular de mieloma múltiple humano L363 o NCI H929. Por lo general, se espera que los valores de EC_{50} sean menores con líneas de células diana que expresan niveles más altos de BCMA en la superficie celular. La relación de efector a célula diana (*target*) (E:T) es por lo general alrededor de 10:1, pero puede variar también. La actividad citotóxica de moléculas de unión biespecíficas de BCMA/CD3 se puede medir en un ensayo de liberación de cromo 51 (tiempo de incubación de alrededor de 18 horas) o en un ensayo de citotoxicidad basado en FACS (tiempo de incubación de aproximadamente 48 horas). Son también posibles modificaciones del tiempo de incubación del ensayo (reacción citotóxica). Otros métodos de medición de la citotoxicidad son bien conocidos para el experto y comprenden ensayos de MTT o MTS, ensayos basados en ATP incluyendo ensayos de bioluminiscencia, el ensayo de sulforodamina B (SRB), ensayo WST, ensayo clonogénico y la tecnología ECIS.

La actividad citotóxica mediada por moléculas de unión biespecíficas para BCMA/CD3 de la presente invención es preferiblemente medida en un ensayo de citotoxicidad en base a células. Esta es representada mediante un valor EC_{50} , el cual corresponde a la concentración media máxima efectiva (concentración de la molécula de unión que induce una respuesta citotóxica a mitad de camino entre la línea de base y el máximo). Preferiblemente, el valor EC_{50} de las moléculas de unión biespecíficas para 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 ≤ 350 pg/ml, aún más preferiblemente ≤ 320 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 preferido ≤ 5 pg/ml.

Cualquiera de los valores EC_{50} dados anteriormente puede ser combinados con uno cualquiera de los escenarios indicados de un ensayo de citotoxicidad en base a célula. Por ejemplo, cuando células T (humano) CD8 positivas o una línea de célula T de macaco son utilizadas como células

- efectoras, el valor 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
- 5 transfectadas con BCMA (humano o macaco) tales como células CHO, el valor 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 preferido ≤ 5 pg/ml.
- 10 Si las células diana son una línea celular expresadora natural positiva de BCMA, entonces el valor EC_{50} es preferiblemente ≤ 350 pg/ml, más preferiblemente ≤ 320 pg/ml, aún más 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 los más preferido ≤ 50 pg/ml, o menor.
- 15 Cuando son utilizados PBMCs (humano) como células efectoras, el valor 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 ≤ 350 pg/ml, aún más preferiblemente ≤ 320 pg/ml, aún más preferiblemente ≤ 250 pg/ml, aún más preferiblemente ≤ 100 pg/ml, y lo más preferido ≤ 50 pg/ml, o menor.
- 20 En una realización particularmente preferida, las moléculas de unión biespecíficas para BCMA/CD3 de la presente invención están caracterizadas por un EC_{50} de ≤ 350 pg/ml o menos, más preferiblemente ≤ 320 pg/ml o menos. En tal realización las células diana son células L363 y las células efectoras son PBMCs no estimuladas humanas. La persona experta sabe cómo medir
- 25 el valor EC_{50} sin más esfuerzo. Más aún, la descripción brinda una instrucción específica de cómo medir el valor EC_{50} ; véase por ejemplo el Ejemplo 8.3, más adelante. Un protocolo adecuado es el siguiente:
- a) Preparar células mononucleares de sangre humana periférica (PBMC) por centrifugación por gradiente de densidad de Ficoll a partir de preparaciones enriquecidas de linfocitos (capa leucocitaria)
 - b) Lavar opcionalmente con PBS de Dulbecco (Gibco)
 - c) Retirar los eritrocitos remanentes del PBMC mediante incubación con buffer de lisis de eritrocitos (155 mM NH_4Cl , 10 mM $KHCO_3$, 100 μM EDTA)
 - c) Retirar las plaquetas mediante el sobrenadante de la centrifugación del PBMC a 100 x g
 - 35 d) Retirar (*deplete*) células $CD14^+$ y células NK
 - e) Aislar células negativas para CD14/CD56 utilizando, por ejemplo Columnas LS (Miltenyi Biotec, #130-042-401)
 - f) Cultivar PBMC sin células $CD14^+/CD56^+$, por ejemplo en medio RPMI completo es decir RPMI1640 (Biochrom AG, #FG1215) suplementado con 10% FBS (Biochrom AG, #S0115),
 - 40 1x aminoácidos no esenciales (Biochrom AG, #K0293), buffer Hepes 10 mM (Biochrom AG,

#L1613), piruvato de sodio 1 mM (Biochrom AG, #L0473) y 100 U/ml penicilina/estreptomicina (Biochrom AG, #A2213) a 37°C en un incubador hasta que sea necesario.

- g) Marcar células diana
- h) Mezclar células efectoras (E) y células diana (del inglés target:T), preferiblemente a volúmenes iguales, de modo de tener un relación E:T de 10:1
- i) Agregar la molécula de unión, preferiblemente en una dilución seriada
- j) Proceder durante 48 horas en un incubador humidificado con 7% de CO₂.
- k) Monitorear la integridad de la membrana celular, por ejemplo mediante el agregado de ioduro de propidio (PI) hasta una concentración final de 1 µg/ml, por ejemplo, mediante citometría de flujo
- l) Calcular el EC₅₀, por ejemplo de acuerdo a la fórmula siguiente:

$$\text{Citotoxicidad [\%]} = \frac{n_{\text{célulasdiana muertas}}}{n_{\text{célulasdiana}}} \times 100$$

n = número de eventos

Utilizando el programa GraphPad Prism 5 (Graph Pad Software, San Diego), se graficó el porcentaje de citotoxicidad contra las concentraciones de anticuerpo biespecífico correspondiente. Las curvas de respuesta a la dosis pueden ser analizadas con los cuatro modelos de regresión logística paramétrica para la evaluación de las curvas sigmoideas de respuesta a dosis con pendiente Hill fija y se calcularon los valores de EC₅₀.

En vista de lo anterior, se prefiere que la molécula de unión de la presente invención esté caracterizada por una EC₅₀ (pg/ml) de 350 o menos, preferiblemente 320 o menos.

La presente invención también se refiere a moléculas de unión descritas en la presente que se caracterizan por una EC₅₀ (pg/ml) que equivale a la EC₅₀ (pg/ml) de una cualquiera de las moléculas de unión biespecíficas para BCMA/CD3: BCMA-83 x CD3, BCMA-62 x CD3, BCMA-5 x CD3, BCMA-98 x CD3, BCMA-71 x CD3, BCMA-34 x CD3, BCMA-74 x CD3, BCMA-20 x CD3. Con el fin de determinar si el EC₅₀ de una molécula de unión como se describe en este documento equivale a la EC₅₀ de una cualquiera de BCMA-83 x CD3, BCMA-62 x CD3, BCMA-5 x CD3, BCMA-98 x CD3, BCMA-71 x CD3, BCMA-34 x CD3, BCMA-74 x CD3, BCMA-20 x CD3, está contemplado que para la determinación del valor de EC₅₀, sea aplicado el mismo ensayo. El término "equivale a" incluye por lo tanto una desviación de +/- 10%, preferiblemente +/- 7,5%, más preferiblemente +/- 5%, más preferiblemente aun +/- 2,5% del respectivo valor EC₅₀. Las moléculas de unión biespecíficas para BCMA/CD3: BCMA-83 x CD3, BCMA-62 x CD3, BCMA-5 x CD3, BCMA-98 x CD3, BCMA-71 x CD3, BCMA-34 x CD3, BCMA-74 x CD3, BCMA-20 x CD3 que sirven como moléculas de unión "referencia" en el ensayo descrito anteriormente están preferiblemente producidas en células CHO.

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

Preferiblemente, las moléculas de unión biespecíficas para BCMA/CD3 de la presente invención no se unen a, interactúan con, reconocen o reaccionan en forma cruzada 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 9.

También se prefiere que las moléculas de unión biespecíficas para BCMA/CD3 de la presente invención presenten una conversión de dímero muy baja después de un número de ciclos de congelación/descongelación. Preferiblemente los porcentajes de dímeros son $\leq 5\%$, más preferiblemente $\leq 4\%$, aún más preferiblemente $\leq 3\%$, aún más preferiblemente $\leq 2,5\%$, aún más preferiblemente $\leq 2\%$, aún más preferiblemente $\leq 1,5\%$, y más preferiblemente $\leq 1\%$, por ejemplo, después de tres ciclos descongelación/congelación. Un ciclo de congelación-descongelación y la determinación del porcentaje de dímero puede llevarse a cabo de acuerdo con el Ejemplo 16.

Las moléculas de unión biespecíficas para BCMA/CD3 (tales como anticuerpos) de la presente invención preferiblemente muestran una termoestabilidad favorable con temperaturas de fusión por encima de 60°C .

Para determinar la potencial interacción de moléculas de unión biespecíficas para BCMA/CD3 (tales como anticuerpos) con proteínas plasmáticas humanas, puede llevarse a cabo un ensayo de interferencia de plasma (véase por ejemplo el Ejemplo 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 .

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 el Ejemplo 19 (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 células T humanas trasplantadas, 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.

5 Preferiblemente, las moléculas de unión biespecíficas para BCMA/CD3 de la presente invención no inducen/median lisis o esencialmente no inducen/median lisis de células negativas para BCMA tales como HL60, MES-SA, y SNU-16. Las expresiones "no induce lisis", "esencialmente no induce lisis", "no media lisis" o "esencialmente no media en lisis" significan 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 para BCMA, en donde 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 20 más adelante.

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

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 dominio único variable que comprende sólo un dominio variable, que puede ser VHH, VH o VL, que se unen específicamente a un antígeno o epítipo 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, 2nd ed. 2010 y Little, Recombinant Antibodies for Immunotherapy, Cambridge University Press 2009. Dicho término también incluye diacuerpos o anticuerpos Dual-Affinity Re-Targeting (DART). Adicionalmente están contemplados diacuerpos de cadena simple (biespecífica), diacuerpos en tandem (Tandab's), "minicuerpos" ejemplificados mediante una estructura que es como sigue: anticuerpos (VH-VL-CH3)₂, (scFv-CH3)₂ o (scFv-CH3-scFv)₂, "Fc DART" y anticuerpos IgG DART, y multicuerpos tales como triacuerpos. Inmunoglobulina de dominio único variable comprende no solo un polipéptido de anticuerpo aislado de dominio variable único, sino también polipéptidos más grandes que comprenden uno o más monómeros de una secuencia polipéptida de 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, pueden ser preparados los derivados (de anticuerpos) mediante peptidoimiméticos. Además, las técnicas descritas 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.) puede ser adaptadas para producir anticuerpos específicos de cadena única para polipéptidos(s) de elección. También pueden ser utilizados animales transgénicos para expresar anticuerpos humanizados específicos para polipéptidos y proteínas de fusión de esta invención.

- 5 Para la preparación de anticuerpos monoclonales, puede ser utilizada cualquier técnica, que provea 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.*,
10 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 epítipo de un polipéptido diana, tal como CD3 épsilon (Schier, Human Antibodies Hybridomas 7 (1996), 97-105; Malmberg, J. Immunol. Methods 183 (1995), 7-13). También está contemplado en el contexto de esta invención que el
15 término "anticuerpo" comprenda constructos, 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
20 derivados o variantes de los anticuerpos descritos en la presente que muestran la misma especificidad que los anticuerpos descritos. 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
25 ejemplo, patente US 5. 648. 260, Kontermann y Dübel (2010), loc. cit. y Little(2009), loc. cit.).

- Los términos "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
30 el antígeno. La parte del antígeno que es específicamente reconocida y unida por el anticuerpo es referido como el "epítipo", 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 es necesario que comprenda ambas. Los fragmentos Fd, por ejemplo, tienen dos
35 regiones VH y a menudo conservan alguna función de unión a antígeno de 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
40 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, estos pueden ser unidos, utilizando métodos recombinantes, mediante un acoplador sintético que permite que ellos estén en una única cadena proteica en la cual las regiones VL y VH se junten 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 con habilidad en el arte, y el funcionamiento de los fragmentos es evaluado del mismo modo que para 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 obtenido de una población sustancialmente homogénea de anticuerpos, y no debe interpretarse como que requiere la producción del anticuerpo mediante algún procedimiento en 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 descritas 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 este documento 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.

5

Las formas "humanizadas" de anticuerpos non-humanos (por ejemplo, murinos) son inmunoglobulinas quiméricas, cadenas de inmunoglobulinas o fragmentos de las mismas (tal como Fv, Fab, Fab', F(ab')₂ u otras subsecuencias de anticuerpo que se unen a antígenos) de las secuencias mayormente humanas, que contienen una porción mínima de secuencia 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 llamado 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 deseadas. En algunos casos, los residuos de la región de estructura de Fv (FR) 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).

El término "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 descritos 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 en cuanto a 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 "bisepecífico" o "bifuncional" es un anticuerpo o inmuoglobulina artificial híbrido 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 los mismos de unión a antígeno. 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.

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 U.S. No. 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 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 antígeno-específicos derivados de 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 WO96/33735.

Un anticuerpo monoclonal puede ser obtenido a partir de un animal no-humano, y luego modificado, por ejemplo humanizado, deinmunizado, quimérico, o puede ser producido utilizando técnicas de ADN recombinante conocidas en el arte. Se han descrito una variedad de enfoques para hacer anticuerpos quiméricos. Véase, 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.*, patente U.S. No. 4.816.567; Boss *et al.*, Patent U.S. No. 4.816.397; Tanaguchi *et al.*, EP 0171496; EP 0173494, GB 2177096. 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 descritos en la presente (patente U.S. N° 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 ser generados por el reemplazo de secuencias del dominio Fv variable que no están directamente implicadas en la unión a antígeno con secuencias equivalentes provenientes de dominios variables de Fv humanos. 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 entre 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 entonces 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 el arte, (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.

Un anticuerpo o fragmento del mismo también puede ser modificado por delección específica de epítopes de células T humanos o "desimmunización" mediante los métodos descritos en WO 98/52976 y WO 00/34317. En pocas palabras, los dominios variables de cadena pesada y liviana de un anticuerpo pueden ser analizados en cuanto a 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, se puede aplicar un enfoque de modelado informático denominado "peptide threading", y además se pueden buscar en una base de datos de péptidos de unión al MHC de clase II humanos los 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 del MHC de clase II DR, y constituyen por lo tanto potenciales epítopes de células T. Los potenciales epítopes de células T detectados pueden ser

eliminados mediante la sustitución de un pequeño número de residuos aminoácidos en los dominios variables, o preferiblemente, por sustitución de un único aminoácido. Típicamente, se hacen sustituciones conservadoras. A menudo, pero no exclusivamente, puede ser utilizado un aminoácido común a una posición en secuencias de anticuerpos de línea germinal humana. Se describen secuencias de línea germinal humana, en por ejemplo, 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. El catálogo 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 de estructura y CDRs. También se pueden utilizar regiones de estructura humanas de consenso, por ejemplo, como se describe en la patente US N° 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 de estructura (FR1, FR2, FR3, y FR4), que forman un armazón 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 son referenciados como CDR1, CDR2, y CDR3. En consecuencia, los CDR constituyentes de la cadena pesada se conocen como H1, H2, y H3, mientras que los CDR constituyentes de la cadena liviana 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 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 "de estructura" (FRM, del inglés framework). 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 lazos 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.

5 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 entre el grupo de (scFv)₂, (anticuerpo monoclonal de dominio único)₂, scFv-anticuerpo monoclonal de dominio único, diacuerpo u oligómeros de los mismos.

10 Los términos "CDR" y su plural "CDRs", se refieren a una región determinante de la complementariedad (CDR) de los cuales tres constituyen el carácter vinculante de una región variable de cadena liviana (CDRL1, CDRL2 y CDRL3) y tres constituyen el carácter vinculante 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 de estructura o armazón. Los límites exactos de definición
15 de CDR y las longitudes son objeto de sistemas de clasificación y numeración diferentes. Por lo tanto las CDRs puede ser referenciadas por Kabat, Chothia, contacto o cualquier otra definición de límites, incluyendo el sistema de numeración descrito en la presente.

20 A pesar de diferir en los límites, cada uno de estos sistemas tiene cierto grado de superposición en cuanto a 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 estructura 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
25 con el llamado sistema de Kabat.

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);
30 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, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Val); una cadena lateral cargada
35 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).

El término "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 (usualmente tres o cuatro regiones cortas de extrema variabilidad de secuencia) que están 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 secuencia 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.

El término "región de estructura" se refiere a las porciones reconocidas en el arte de una región variable de anticuerpo que existen entre las más divergentes CDRs (es decir, hipervariables). Tales regiones de estructura se refieren típicamente como región de estructura 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.

Típicamente, las CDR forman una estructura de lazo que puede ser clasificado como una estructura canónica. La expresión "estructura canónica" se refiere a la conformación que adopta la cadena principal de los lazos de unión al antígeno (CDR). De estudios estructurales comparativos, se ha encontrado que cinco de los seis lazos 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 lazos correspondientes entre anticuerpos pueden, por lo tanto, tener estructuras tridimensionales muy similares, a pesar de una alta variabilidad de secuencia de aminoácidos en la mayor parte de los lazos (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 por el lazo y las secuencias de aminoácidos que lo rodean. La conformación de una clase canónica particular está determinada por la longitud del lazo y de los residuos aminoácidos que residen en posiciones clave dentro del lazo, así como dentro de la región de estructura conservada (es decir, fuera del lazo). 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 puede 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, dichas diferencias no reflejadas plenamente por la numeración de Kabat pueden ser descritas por el sistema de numeración de Chothia *et al.* y/o revelado 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 descritas por Chothia *et al.*, *loc. cit.* y sus implicaciones para interpretar aspectos canónicos de estructura de los anticuerpos, están descritas en la literatura.

La 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 de aminoácido 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 referirse a los lazos 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 software 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 descritas con respecto a las CDR de Kabat se pueden alternativamente implementar utilizando similares relaciones descritas con respecto a los lazos hipervariables de Chothia o a los lazos 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 qué reordenamiento se produce, 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.

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:

- (1) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 1, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 2, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 3, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 4, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 5 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 6;
- (2) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 11, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 12, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 13, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 14, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 15 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 16;
- (3) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 21, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 22, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 23, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 24, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 25 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 26;
- (4) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 31, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 32, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 33, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 34, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 35 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 36;
- (5) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 41, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 42, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 43, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 44, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 45 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 46;
- (6) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 51, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 52, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 53, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 54, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 55 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 56;
- (7) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 61, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 62, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 63, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 64, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 65 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 66;
- (8) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 71, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 72, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 73, CDR-L1 como se describe en

35

SEQ ID NO: 74, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 75 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 76;

(9) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 161, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 162, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 163, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 164, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 165 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 166;

(10) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 171, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 172, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 173, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 174, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 175 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 176;

(11) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 181, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 182, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 183, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 184, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 185 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 186;

(12) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 191, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 192, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 193, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 194, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 195 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 196;

(13) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 201, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 202, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 203, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 204, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 205 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 206;

(14) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 211, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 212, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 213, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 214, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 215 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 216;

(15) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 221, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 222, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 223, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 224, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 225 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 226;

(16) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 311, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 312, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 313, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 314, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 315 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 316;

(17) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 321, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 322, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 323, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 324, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 325 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 326;

(18) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 331, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 332, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 333, CDR-L1 como se describe en

SEQ ID NO: 334, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 335 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 336;

(19) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 341, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 342, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 343, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 344, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 345 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 346;

(20) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 351, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 352, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 353, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 354, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 355 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 356;

(21) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 361, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 362, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 363, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 364, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 365 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 366;

(22) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 371, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 372, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 373, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 374, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 375 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 376;

(23) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 381, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 382, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 383, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 384, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 385 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 386;

(24) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 581, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 582, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 583, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 584, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 585 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 586;

(25) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 591, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 592, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 593, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 594, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 595 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 596;

(26) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 601, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 602, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 603, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 604, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 605 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 606;

(27) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 611, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 612, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 613, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 614, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 615 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 616;

(28) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 621, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 622, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 623, CDR-L1 como se describe en

SEQ ID NO: 624, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 625 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 626;

(29) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 631, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 632, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 633, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 634, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 635 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 636;

(30) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 641, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 642, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 643, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 644, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 645 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 646;

(31) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 651, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 652, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 653, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 654, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 655 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 656;

(32) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 661, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 662, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 663, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 664, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 665 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 666;

(33) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 671, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 672, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 673, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 674, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 675 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 676;

(34) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 681, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 682, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 683, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 684, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 685 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 686;

(35) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 691, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 692, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 693, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 694, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 695 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 696;

(36) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 701, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 702, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 703, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 704, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 705 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 706;

(37) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 711, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 712, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 713, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 714, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 715 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 716;

(38) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 721, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 722, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 723, CDR-L1 como se describe en

- SEQ ID NO: 724, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 725 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 726;
- 5 (39) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 731, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 732, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 733, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 734, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 735 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 736;
- 10 (40) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 741, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 742, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 743, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 744, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 745 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 746;
- (41) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 751, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 752, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 753, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 754, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 755 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 756;
- 15 (42) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 761, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 762, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 763, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 764, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 765 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 766;
- 20 (43) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 771, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 772, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 773, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 774, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 775 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 776;
- (44) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 781, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 782, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 783, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 784, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 785 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 786;
- 25 (45) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 791, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 792, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 793, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 794, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 795 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 796;
- 30 (46) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 801, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 802, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 803, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 804, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 805 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 806;
- 35 (47) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 811, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 812, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 813, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 814, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 815 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 816;
- 40 (48) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 821, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 822, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 823, CDR-L1 como se describe en

SEQ ID NO: 824, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 825 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 826;

(49) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 831, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 832, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 833, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 834, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 835 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 836;

(50) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 961, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 962, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 963, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 964, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 965 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 966;

(51) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 971, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 972, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 973, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 974, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 975 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 976;

(52) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 981, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 982, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 983, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 984, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 985 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 986; y

(53) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 991, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 992, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 993, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 994, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 995 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 996.

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: 7, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 317, SEQ ID NO: 327, SEQ ID NO: 337, SEQ ID NO: 347, SEQ ID NO: 357, SEQ ID NO: 367, SEQ ID NO: 377, SEQ ID NO: 387, SEQ ID NO: 587, SEQ ID NO: 597, SEQ ID NO: 607, SEQ ID NO: 617, SEQ ID NO: 627, SEQ ID NO: 637, SEQ ID NO: 647, SEQ ID NO: 657, SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 677, SEQ ID NO: 687, SEQ ID NO: 697, SEQ ID NO: 707, SEQ ID NO: 717, SEQ ID NO: 727, SEQ ID NO: 737, SEQ ID NO: 747, SEQ ID NO: 757, SEQ ID NO: 767, SEQ ID NO: 777, SEQ ID NO: 787, SEQ ID NO: 797, SEQ ID NO: 807, SEQ ID NO: 817, SEQ ID NO: 827, SEQ ID NO: 837, SEQ ID NO: 967, SEQ ID NO: 977, SEQ ID NO: 987, y SEQ ID NO: 997.

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 in SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198,

SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 318, SEQ ID NO: 328, SEQ ID NO: 338, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 358, SEQ ID NO: 368, SEQ ID NO: 378, SEQ ID NO: 388, SEQ ID NO: 588, SEQ ID NO: 598, SEQ ID NO: 608, SEQ ID NO: 618, SEQ ID NO: 628, SEQ ID NO: 638, SEQ ID NO: 648, SEQ ID NO: 658, SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 678, SEQ ID NO: 688, SEQ ID NO: 698, SEQ ID NO: 708, SEQ ID NO: 718, SEQ ID NO: 728, SEQ ID NO: 738, SEQ ID NO: 748, SEQ ID NO: 758, SEQ ID NO: 768, SEQ ID NO: 778, SEQ ID NO: 788, SEQ ID NO: 798, SEQ ID NO: 808, SEQ ID NO: 818, SEQ ID NO: 828, SEQ ID NO: 838, SEQ ID NO: 968, SEQ ID NO: 978, SEQ ID NO: 988, y SEQ ID NO: 998.

- 10 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:
 - (1) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 7, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 8;
 - (2) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 17, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 18;
 - (3) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 27, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 28;
 - (4) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 37, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 38;
 - (5) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 47, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 48;
 - (6) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 57, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 58;
 - (7) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 67, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 68;
 - (8) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 77, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 78;
 - (9) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 167, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 168;
 - (10) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 177, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 178;
 - (11) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 187, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 188;
 - (12) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 197, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 198;
 - (13) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 207, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 208;
 - (14) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 217, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 218;

- (15) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 227, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 228;
- (16) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 317, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 318;
- 5 (17) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 327, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 328;
- (18) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 337, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 338;
- 10 (19) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 347, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 348;
- (20) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 357, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 358;
- (21) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 367, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 368;
- 15 (22) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 377, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 378;
- (23) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 387, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 388;
- 20 (24) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 587, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 588;
- (25) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 597, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 598;
- (26) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 607, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 608;
- 25 (27) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 617, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 618;
- (28) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 627, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 628;
- 30 (29) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 637, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 638;
- (30) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 647, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 648;
- (31) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 657, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 658;
- 35 (32) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 667, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 668;
- (33) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 677, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 678;
- 40 (34) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 687, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 688;

- (35) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 697, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 698;
- (36) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 707, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 708;
- 5 (37) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 717, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 718;
- (38) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 727, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 728;
- 10 (39) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 737, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 738;
- (40) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 747, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 748;
- (41) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 757, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 758;
- 15 (42) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 767, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 768;
- (43) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 777, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 778;
- 20 (44) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 787, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 788;
- (45) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 797, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 798;
- (46) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 807, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 808;
- 25 (47) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 817, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 818;
- (48) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 827, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 828;
- 30 (49) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 837, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 838;
- (50) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 967, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 968;
- (51) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 977, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 978;
- 35 (52) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 987, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 988; y
- (53) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 997, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 998.

En un ejemplo, el primer dominio de unión comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 319, SEQ ID NO: 329, SEQ ID NO: 339, SEQ ID NO: 349, SEQ ID NO: 359, SEQ ID NO: 369, SEQ ID NO: 379, SEQ ID NO: 389, SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 599, SEQ ID NO: 609, SEQ ID NO: 619, SEQ ID NO: 629, SEQ ID NO: 639, SEQ ID NO: 649, SEQ ID NO: 659, SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 679, SEQ ID NO: 689, SEQ ID NO: 699, SEQ ID NO: 709, SEQ ID NO: 719, SEQ ID NO: 729, SEQ ID NO: 739, SEQ ID NO: 749, SEQ ID NO: 759, SEQ ID NO: 769, SEQ ID NO: 779, SEQ ID NO: 789, SEQ ID NO: 799, SEQ ID NO: 809, SEQ ID NO: 819, SEQ ID NO: 829, SEQ ID NO: 839, SEQ ID NO: 969, SEQ ID NO: 979, SEQ ID NO: 989, y SEQ ID NO: 999.

Se prefiere que una molécula de unión de la presente invención tenga una región CDR-H3 de 12 aminoácidos de longitud, en donde un residuo de tirosina (Y) está presente en la posición 3, 4 y 12. Se muestra una CDR-H3 preferida en las SEQ ID NOS: 43, 193, 333, 613, 703, 733, 823, o 973. En consecuencia, una molécula de unión de la presente invención tiene en una realización preferida de una CDR-H3 mostrada en las SEQ ID NOS: 43, 193, 333, 613, 703, 733, 823, o 973

Se prefiere una molécula de unión que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 340. También se prefiere una molécula de unión que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en o SEQ ID NO: 980

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 descrita 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 proteínicos o no proteínicos. 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 de secuencia de aminoácidos interna 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 amino ácidos de las moléculas de unión descritas en la presente. Por ejemplo, puede ser deseable mejorar la afinidad de unión y/o 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

- 5 Dichas modificaciones incluyen, por ejemplo, delecciones de, y/o inserciones en, y/o sustituciones de, residuos dentro de las secuencias de aminoácidos de las moléculas de unión. Cualquier combinación de delección, 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
- 10 del número o posición de los sitios de glicosilación. Preferiblemente, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 aminoácidos pueden 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 de estructura (FR). Las sustituciones son preferiblemente sustituciones conservadoras como se describe en la presente. Adicional o alternativamente, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 aminoácidos pueden ser
- 15 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 pueden 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 rastreo de alanina", como describen Cunningham y Wells en Science, 244: 1081-1085 (1989). Aquí, un residuo o grupo
- 20 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
- 25 de los aminoácidos con el epítipo.

- 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
- 30 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 rastreo de Ala o mutagénesis aleatoria en un codón o región diana y las variantes expresadas de la molécula de unión son examinadas para detectar la actividad deseada.

- 35 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 contemplado 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 secuencia "sustituida" así 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 el grado de identidad de la secuencia "sustituida" depende de la longitud de la CDR. 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 (o reemplazos) preferidas 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 de la cadena principal 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 conservadoras 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 madre (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 madre del que se generan. Una manera conveniente para generar dichas variantes por sustitución implica la maduración de afinidad utilizando presentación en fagos. En pocas palabras, 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 anticuerpo así generadas se presentan de forma monovalente a partir de partículas de fagos filamentosos en la forma de fusiones al producto del gen III del M13 empaquetado dentro de cada partícula. Las variantes presentadas en fagos se investigan entonces, por su actividad biológica (por ejemplo afinidad de unión) como se describe en la presente. Con el fin de identificar los sitios de la región hipervariable candidatos para modificación, puede realizarse mutagénesis de rastreo 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 relevamiento 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 proteicos, 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 descritas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 16^a edición, Oslo, A., Ed., (1980).

Las moléculas de unión descritas 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 descritos 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); Patentes 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 se extruyen a través de
5 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 describe 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).

10 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
15 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 hidroxapatita, electroforesis en gel, diálisis, y
20 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. El término "ácido nucleico" es bien conocido para el experto y comprende ADN (tal como ADNc) y ARN (tal como ARNm). El ácido nucleico puede
25 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
30 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 diseñados comprenden un
35 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 del transgén de inserción y la columna vertebral: promotor, marcador genético, resistencia a antibióticos, gen
40 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, el término "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 particular que es transformada 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 se incluyen dentro del alcance del término 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 limitado a, transcripción, modificación pos-transcripcional, traducción, modificación pos-traducción, y la secreción.

El término "secuencias de control" se refiere a secuencias de ADN necesarias para la expresión de una secuencia codificante unida operativamente, en un organismo hospedador 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. Se sabe que las células eucariotas utilizan 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 ésta es expresada 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 situado 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 limitadas 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 exclusión de tamaño. 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 hospedadores adecuados de clonación o de expresión para la molécula de unión de la invención. *Saccharomyces cerevisiae*, o 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*, hospedadoras *Kluyveromyces*, tales como, por ejemplo, *K. lactis*, *K. fragilis* (ATCC 12424), *K. bulgaricus* (ATCC 16.045), *K. wickerhamii* (ATCC 24.178), *K. waltii* (ATCC 56.500), *K. drosophilae* (ATCC 36.906), *K. thermotolerans*, y *K. marxianus*; *Yarrowia* (EP 402 226); *Pichia pastoris* (EP 183 070); *Candida*; *Trichoderma reesei* (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 se derivan 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 aquí de acuerdo con la presente invención, particularmente para la transfección de células de *Spodoptera frugiperda*.

Cultivos de células vegetales de algodón, maíz, papa, soja, petunia, tomate, *Arabidopsis* y tabaco también pueden ser utilizados como hospedadores. Los vectores de clonación y expresión útiles en la producción de proteínas en 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 293 células 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 de Sertoli de ratón (TM4, Mather, *Biol. Reprod.* 23: 243-251 (1980)), células de riñón de mono (CV1 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*. En pocas palabras, 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 hidroxipatita, 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 ABX Mresin 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, cromatografía en SEPHAROSE^{MR} 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 procesos para la producción de moléculas de unión de la invención, comprendiendo dichos procesos 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 "cultivar" 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 proceso 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 sea 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 que, 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, como el intercambio de un primer parche agotado ventajosamente puede llevarse a cabo simultáneamente con la colocación de un nuevo, segundo parche, por ejemplo en la superficie de la piel inmediatamente adyacente al primer parche agotado e inmediatamente antes de la retirada del primer parche agotado. No se plantean así, problemas de interrupción de flujo o falla de baterías.

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 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

54

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, polialcoholes de azúcar; aminoácidos, tales como alanina, glicina, asparagina, 2-fenilalanina, y treonina; azúcares o alcoholes de azúcar, tal como trehalosa, sacarosa, octasulfato, estaquiosa sorbitol o xilitol, manosa, sorbosa, xilosa, ribosa, mioininitosa, galactosa, lactitol, ribitol, mioininitol, 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 >1,2 KD y/o un poliéter, preferiblemente con un peso molecular >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 dosis escalada mediante la administración de dosis crecientes del polipéptido de la invención que exhibe especificidad de especies cruzada descrita 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 cruzada descrita 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 proteínicas y no proteínicas. 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.

5

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 aplique 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, agotamiento 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 basado en los criterios del National Cancer Institute [Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, R 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 standarize response criteria por non-Hodgkin 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 fármacos, 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 una droga que influyen la capacidad de la droga para el tratar una determinada 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 una droga determinado puede ser influenciada por cada uno de los parámetros mencionados anteriormente.

"Vida media" significa el tiempo en que el 50% de una droga administrada se elimina 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 con y unirse a 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, más 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.

5 "T_{max}" es el tiempo después del cual se alcanza la concentración máxima en sangre de la droga, y "C_{max}" es la concentración máxima en sangre obtenida con una droga dada. El tiempo para alcanzar una concentración de la droga en sangre o tejido 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 cruzada, 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).

15 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 del fármaco 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.

20 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 del fármaco. 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 en laboratorio. La evaluación clínica y las desviaciones en los resultados normales pueden llevarse a cabo y ser grabadas/codificadas según estándares de NCI-CTC y/o MedDRA. Las manifestaciones orgánicas pueden incluir criterios tales como alergia/inmunología, médula ósea/sangre, 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 linfático 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.

5 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.

10 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
15 descritos 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 "Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals S6; ICH Harmonised Tripartite Guideline"; ICH Steering
20 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 la 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
25 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.

30 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
35 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 proceso 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.

- 5 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 proceso de la invención.
- 10 Las formulaciones descritas 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
- 15 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.
- 20 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 descrita 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
- 25 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 reumatoidea.

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 reumatoidea.

En los trastornos de células plasmáticas, un clon de células plasmáticas se multiplica descontroladamente. Como resultado, este clon produce grandes cantidades de un solo anticuerpo

(monoclonal) conocido como la proteína-M. En algunos casos, como con gamopatías 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 gamopatía 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.

Adicionalmente, la presente invención se refiere al uso del clúster de epítopes 3 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 3 de BCMA preferiblemente corresponde a los residuos aminoácidos 24 a 41 de la secuencia como se representa en SEQ ID NO: 1002.

Además, la presente invención proporciona un método para la generación de un anticuerpo, preferiblemente una molécula biespecífica de unión, 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 de BCMA, preferiblemente BCMA humano, en donde el clúster de epítopes 3 de BCMA corresponde a los residuos aminoácidos 24 a 41 de la secuencia como se representa en la SEQ ID NO: 1002,
- (b) obtener dicho anticuerpo, y
- (c) opcionalmente convertir dicho anticuerpo en una molécula biespecífica de unión 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 sea ensayado como sigue: cuando se intercambia el clúster de epítopes respectivo en la proteína de BCMA humano 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 humano es reemplazado con el clúster de epítopes 3 murino; ver SEQ ID NO: 1011), 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 de BCMA humano, en el que la unión al clúster de epítopes respectivo en la proteína de BCMA humano es establecida en el 100%. Se contempla que las mencionadas quimeras BCMA humano/BCMA murino se expresen en células CHO.

- 5 También se contempla que las quimeras BCMA humano/BCMA murino se fusionen con un dominio transmembrana y/o con un dominio citoplásmico de una proteína unida a membrana diferente, tal como EpCAM; ver Figura 2a.

- 10 Un método para ensayar esta pérdida de unión debida al intercambio con el respectivo clúster de epítopes de un antígeno BCMA no-humano (por ejemplo murino) está descrito en los Ejemplos anexos, en particular en los Ejemplos 1-3.

- 15 El método puede incluir además ensayar si el anticuerpo se une al clúster de epítopes 3 de BCMA humano y es capaz adicionalmente de unirse al clúster de epítopes 3 de BCMA de macaco tal como BCMA de *Macaca mulatta* (SEQ ID NO: 1017) o *Macaca fascicularis* (SEQ ID NO: 1017).

- 20 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 BCMA de maduración de células B y en donde dicho segundo dominio de unión se une a CD3 (ítem 1), incluyendo también los siguientes ítems:

- Ítem 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

- 25 Ítem 3. Un agente de unión biespecífico del ítem 1 o 2 que está en la forma de un anticuerpo de longitud completa o un fragmento de anticuerpo.

- 30 Ítem 4. Un agente de unión biespecífico del ítem 3 en la forma 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.

- 35 Ítem 5. Un agente de unión biespecífico del ítem 3, que está en la forma 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.

- 40 Ítem 6. Un agente de unión biespecífico del ítem 1 o 2 que está en la forma 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.

- Item 7. El agente de unión biespecífico del ítem 6, las regiones de cadena pesada (VH) y las correspondientes regiones variables de la cadena liviana (VL) están dispuestas, a partir de N-terminal hacia C-terminal, en el orden
- 5 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).
- Item 8. Un agente de unión biespecífico del ítem 1 o 2, que está en la forma de un dominio de
- 10 inmunoglobulina de dominio único seleccionado de VHHs o VHs.
- Item 9. El agente de unión biespecífico del ítem 1 o 2, que está en la forma de una molécula Fv que tiene cuatro dominios variables de anticuerpo con al menos dos dominios de unión, en donde al menos un dominio de unión es específico para BCMA humano y al menos un
- 15 dominio de unión es específico para CD3 humano
- Item 10. Un agente de unión biespecífico del ítem 1 o 2, que está en la forma 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 de 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.
- 20
- Item 11. El agente de unión biespecífico del ítem 1 o 2, que está en la forma de una molécula similar a anticuerpo que se une a BCMA a través de los dos Fv de 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 lazos no-CDR de la cadena pesada o de la cadena liviana de dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo.
- 25
- Item 12. Un agente de unión biespecífico del ítem 1 que está en la forma de una molécula biespecífica de repetición de anquirina.
- 30
- Item 13. Un agente de unión biespecífico del ítem 1, en donde dicho primer dominio de unión tiene una forma seleccionada de las formas definidas en cualquiera de los ítems 3 a 12 y en donde dicho segundo dominio de unión tiene una forma diferente seleccionada de las formas definidas en uno cualquiera de los ítems 3 a 12.
- 35
- Item 14. Un agente de unión biespecífico del ítem 1 que es un péptido bicíclico.

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

Item 16. Un agente de unión biespecífico de cualquiera de los ítems 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.

Item 17. Un agente biespecífico de unión de cualquiera de los ítems 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 gamopatía 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.

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 ya sea con anterioridad o más adelante en todo el texto de esta memoria descriptiva (incluyendo todas las patentes, solicitudes de patentes, publicaciones científicas, las especificaciones del fabricante, instrucciones, etc.) 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.

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 clúster 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 en la superficie de células CHO tal como se muestra mediante citometría de flujo. La expresión de BCMA humano sobre células 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 3:

Ejemplos de moléculas de unión específicas para el clúster de epítipo E3, tal como se detecta mediante mapeo de epítopes de los constructos de BCMA quimérico (ver ejemplo 3).

Figura 4:

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 5:

Actividad citotóxica de anticuerpos BCMA biespecíficos medidos en un ensayo de liberación de 51 Cr 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 6:

Determinación de constantes de unión de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3 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 7:

Análisis de FACS de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3 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 8:

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 9:

Actividad citotóxica de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3, medida en un ensayo de liberación de 51 cromo 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 10:

Actividad citotóxica de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3, 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 11:

Análisis de FACS de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3 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 hu BAFF-R 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 12:

Actividad citotóxica de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 medida en un ensayo de liberación de 51 cromo 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 13:

5 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 humana (expresadora natural de BCMA). Relación de célula efectora a diana (E:T): 10:1.

Figura 14:

10 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 15:

15 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 16:

20 Actividad anti-tumoral de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3 en un modelo de xenoinjerto NCI-H929 de estado avanzado (ver Ejemplo 16).

Figura 17:

25 Ensayo de citotoxicidad en base a FACS utilizando líneas celulares NCI-H929, L-363 y OPM-2 de mieloma múltiple humana como células diana y PBMC humana 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 (ver Ejemplo 22).

Ejemplos:

35 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.

Ejemplo 1

40 **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 individuales de aminoácidos de BCMA humano fueron cambiados a la secuencia murina. Las siguientes moléculas fueron construidas:

5

- 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)

10 → delección 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 de epítopes 2 (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)

15 → 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 de epítopes 3 (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)

20 → delección 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 de epítopes 4 (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

30

- 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)

35 → 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 of 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)

40

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

5

- 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 epítipes 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)

10 → 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 de epítipes 2 (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)

15 → 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 de epítipes 3 (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)

20 → 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 de epítipes 4 (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)

25 → mutaciones N42D, A43P, N47S, N53Y y A54T en SEQ ID NO: 1002 o 1007

30

- 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)

35 → 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 of 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)

40

→ 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 ADNc 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/FCS 2%. Los anticuerpos monoclonales unidos fueron detectados con un IgG-Fcy-PE anti-rata (1:100 en PBS/FCS 2%; 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 quimeras de BCMA 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 diseñados para introducir sitios de restricción adecuados. Los fragmentos de síntesis

génica fueron clonados en un plásmido designado pEF-DHFR (pEF-DHFR está descrito 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, 3rd edition, 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 de MTX.

Ejemplo 2

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 de 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:

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

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

5 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 10 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.

15 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 3

Formación de clúster de epítopes de fragmentos scFv murinos

20 Las células transfectadas con BCMA humano o murina o con moléculas de BCMA quimérica fueron teñidas con extracto periplásmático 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 25 negativo, las células fueron incubadas con PBS/ FCS 2% en lugar del extracto periplásmático. 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); ver Figura 3.

Ejemplo 4

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 35 codificantes de albúmina humana, Fcγ1 humana y albúmina murina fueron utilizadas para la construcción de secuencias de ADNc 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 ADNc mediante mutagénesis por PCR de los ADNcs de BCMA de longitud completa descritos anteriormente y clonado 40 molecular de acuerdo con protocolos estándar.

Para la fusiones con albúmina humana, los fragmentos de ADNc 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 (o *Macaca mulatta*) 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 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 las fusiones con IgG1murina, los fragmentos de ADNc modificados fueron diseñados para contener primero un sitio Kozak para expresión eucariótica de los constructos seguido por la secuencia codificante de las proteínas BCMA humana 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 ADNc 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 ADNc modificados fueron diseñados para contener primero un sitio Kozak para expresión eucariótica de los constructos seguido por la secuencia codificante de las proteínas BCMA humana 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 ADNc 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 Sall en el extremo 3', fueron utilizados en los siguientes procedimientos de clonado. Los fragmentos de ADNc fueron clonados vía EcoRI y Sall en un plásmido designado pEF-DHFR (pEF-DHFR está descrito 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)).

5 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 ADNc 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, 10 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 ADNc mediante mutagénesis por PCR de ADNcs de BCMA de longitud completa descritos anteriormente y clonado molecular de acuerdo con protocolos estándar.

15 Para las fusiones con albúminas los fragmentos de ADNc 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 20 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 ADNc modificados fueron diseñados para contener primero un sitio Kozak para expresión eucariótica de los constructos y la secuencia 25 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 30 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 ADNc 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, 35 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 40 de ADNc fueron todos clonados en un plásmido designado pEF-DHFR (pEF-DHFR está descrito

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 búsqueda 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 las secuencias codificantes de albumina murina y Fcγ1 murina se utilizaron para la construcción de secuencias artificiales de ADNc 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 ADNc 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 5

5.1 Determinación en base a Biacore de afinidad de anticuerpo biespecífico para 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 epítoto del ligante CD3 en los anticuerpos
bienespecíficos.

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 bienespecífico 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 4). 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 bienespecíficos 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 pH 4,5 de acuerdo con el
manual del fabricante. Las muestras de anticuerpo bienespecífico 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 6). En
general, se llevaron a cabo dos experimentos independientes.

Se llevó a cabo la unión confirmativa de CD3 épsilon humano 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 bienespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítotoes E3 mostraron
elevadas afinidades hacia BCMA humano en el rango sub-nanomolar hasta el rango picomolar de
1 dígito. La unión a BCMA de macaco fue balanceada, mostrando también afinidades en el rango
nanomolar de 1 dígito hasta sub-nanomolar. Las afinidades y diferencias de afinidad de
anticuerpos bienespecíficos para BCMA/CD3 se muestran en la Tabla 2.

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

27
27

<i>anticuerpo para BCMA/CD3</i>	<i>biespecífico</i>	<i>hu BCMA [nM]</i>	<i>ma BCMA [nM]</i>	<i>Diferencia de afinidad ma BCMA : hu BCMA</i>
BCMA-83		0,031	0,077	2,5
BCMA-98		0,025	0,087	3,5
BCMA-71		0,60	2,2	3,7
BCMA-34		0,051	0,047	1 : 1,1
BCMA-74		0,088	0,12	1,4
BCMA-20		0,0085	0,016	1,9

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

Las afinidades de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 por BCMA recombinante soluble en chips CM5 en mediciones Biacore fueron repetidas para reconfirmar las KDs y especialmente las constantes de disociación utilizando periodos 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 fueron claramente sub-nanomolares hasta picomolar de 1 dígito, ver ejemplos en Tabla 3.

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

<i>anticuerpo BCMA/CD3</i>	<i>biespecífico para</i>	<i>KD [nM] BCMA humano</i>	<i>KD [nM] BCMA de macaco</i>
BCMA-83		0,053 ± 0.017	0,062 ± 0.011
BCMA-98		0,025 ± 0.003	0,060 ± 0.001
BCMA-71		0,242 ± 0.007	0,720 ± 0.028
BCMA-34		0,089 ± 0.019	0,056 ± 0.003
BCMA-74		0,076 ± 0.002	0,134 ± 0.010
BCMA-20		0,0095 ± 0.0050	0,0060 ± 0.0038

Ejemplo 6

Unión biespecífica y reactividad cruzada inter-especies

- 5 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 nativo, la 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). Además, 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, diluido 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 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 7).

Ejemplo 7

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

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

- Se incuban 2×10^4 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 de dilución en triplete (ocho diluciones a 1:2) del respectivo anticuerpo biespecífico 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 formaldehído, son incubadas durante 15 min adicionales, centrifugadas, resuspendidas en buffer FACS y analizadas utilizando una máquina FACS Cantoll 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

5 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.

10 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

15 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.

20 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 8) utilizando evaluación Scatchard y se calcularon las respectivas KDs. Los valores mostrados en la Tabla 4 fueron derivados de dos experimentos independientes por anticuerpo biespecifico para BCMA/CD3.

25 El análisis celular en base a Scatchard confirmó que los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3 son sub-nanomolares en afinidad a BCMA humano y presentan una pequeña diferencia de afinidad por BCMA inter-especies de menos de cinco.

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

<i>anticuerpo biespecifico para BCMA/CD3</i>	<i>KD [nM] BCMA humano</i>	<i>KD [nM] BCMA de macaco</i>	<i>diferencia de orden "x" en KD KD BCMA ma vs. KD BCMA hu</i>
BCMA-83	0,40 ± 0,13	1,22 ± 0,25	3,1
BCMA-98	0,74 ± 0,02	1,15 ± 0,64	1,6
BCMA-71	0,78 ± 0,07	3,12 ± 0,26	4,0

BCMA-34	0,77 ± 0,11	0,97 ± 0,33	1,3
BCMA-74	0,67 ± 0,03	0,95 ± 0,06	1,4
BCMA-20	0,78 ± 0,10	0,85 ± 0,01	1,1

Ejemplo 8

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 x 10⁷ 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 agotamiento 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 dos veces con PBS y se marcaron con ⁵¹Cr de 11,1 MBq en un volumen final de 100 µl de RPMI con FCS 50% 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 utilizó una concentración inicial de 0,01 – 1 µg/ml de anticuerpo biespecífico purificado y diluciones al tercio del mismo. 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, USA). Los valores de EC₅₀ 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 5).

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 (⁵¹Cr) 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 8.1.

Todos los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3 mostraron actividad citotóxica muy potente contra células CHO transfectadas con BCMA humano, con valores de EC₅₀ en el rango de 1 dígito de pg/ml o incluso inferiores (Figura 9 y Tabla 5). De modo que el clúster de epítopes E3 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 EC₅₀ [pg/ml] de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3 analizados en un ensayo de citotoxicidad de liberación de cromo 51 (⁵¹Cr) utilizando células CHO transfectadas con BCMA humano como células diana, y células T CD8 humanas enriquecidas estimuladas como células efectoras.

<i>anticuerpo</i>	<i>biespecífico</i>	<i>para</i>	<i>EC₅₀ [pg/ml]</i>	<i>valor R cuadrado</i>
BCMA/CD3				
BCMA-83			0,38	0,79
BCMA-98			0,27	0,85
BCMA-71			3,2	0,85
BCMA-34			3,4	0,81
BCMA-74			0,73	0,80
BCMA-20			0,83	0,82

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 (NH₄Cl 155 mM, KHCO₃ 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% de CO₂ en medio RPMI (Gibco) con FCS 10% (Gibco).

Agotamiento de células CD14⁺ y CD56⁺

Para agotamiento de células CD14⁺, se utilizaron MicroBeads CD14 humanas (Milteny Biotec, MACS, #130-050-201), para agotamiento 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/ 10⁷ 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/10⁷ células) y se incubaron durante 15 min a 4 - 8°C. Las células fueron lavadas con buffer para aislamiento MACS (1 - 2 ml/10⁷ células). Luego de la centrifugación (ver anteriormente), el sobrenadante fue descartado y las células fueron resuspendidas en buffer para aislamiento MACS (500 µl/10⁸ 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 FBS 10% (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.

Marcación de células diana

Para el análisis de lisis celular en ensayos de citometría de flujo, se utilizó el colorante fluorescente de membrana DiOC₁₈ (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. En pocas palabras, las células fueron cosechadas, lavadas una vez con PBS y ajustadas a 10⁶ células/ml en PBS conteniendo 2 % (v/v) de FBS y el colorante de membrana DiO (5 µl/10⁶ 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 10⁵ 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 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 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 CO₂. 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 yoduro 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).

5 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

10

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 EC₅₀.

15

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 8.3).

20

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 10 y en la Tabla 6.

25

Tabla 6: Valores de EC₅₀ [pg/ml] de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3 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.

30

<i>anticuerpo biespecífico para BCMA/CD3</i>	<i>EC₅₀ [pg/ml]</i>	<i>valor R cuadrado</i>
BCMA-83	212	0,97
BCMA-7	102	0,97
BCMA-5	58,4	0,94
BCMA-98	53,4	0,95
BCMA-71	208	0,94
BCMA-34	149	0,94

BCMA-74	125	0,97
BCMA-20	176	0.98

Ejemplo 9

9.1 Exclusión de reactividad cruzada con receptor BAFF

5 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

10 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.

15 **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

20 humano y TACI, respectivamente. Además, 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.

25 El análisis de citometría de flujo confirmó que ninguno de los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3 tiene reactividad cruzada con BAFF-R humano o TACI humano (ver Figura 11).

Ejemplo 10

30 **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

35 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 11

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 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 8.1.

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 son muy potentes en actividad citotóxica (Figura 12 y Tabla 7).

Otro grupo de anticuerpos fue identificado durante el agrupamiento en clústeres de epítopes (ver Ejemplos 1 y 3), el cual es capaz de unirse a los clústeres de epítopes 1 y 4 de BCMA ("E1/E4"). Inesperadamente, 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 12 y Tabla 7). Sin pretender estar atados a una teoría, los inventores entienden que el epítipo E1/E4 de BCMA humano podría ser menos accesible en expresadores naturales de BCMA que sobre células transfectadas con BCMA.

Tabla 7: Valores de EC₅₀ [pg/ml] de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 de los clústeres de epítipo E1/E4 (filas 1 y 2) y E3 (filas 3 a 8) analizados en un ensayo de citotoxicidad de liberación de cromo-51 (⁵¹Cr) 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.

	<i>anticuerpo biespecífico para BCMA/CD3</i>	<i>EC₅₀ [pg/ml]</i>	<i>valor R cuadrado</i>
1	BCMA-54	685	0,84
2	BCMA-53	1107	0,82
3	BCMA-83	28	0,83
4	BCMA-98	10	0,81
5	BCMA-71	125	0,86
6	BCMA-34	42	0,81
7	BCMA-74	73	0,79
8	BCMA-20	21	0,85

Ejemplo 12

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 8.3).

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 sus 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 nativo a baja densidad sobre la superficie celular. Esto está en línea con la teoría provista anteriormente en la presente, es decir, que el epítipo E1/E4 de BCMA humano puede ser menos accesible sobre expresadores naturales de BCMA que sobre células transfectadas con BCMA. Los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3 presentaron valores de EC₅₀ de 3 dígitos de pg/ml en este ensayo (ver Figura 13 y Tabla 8).

Tabla 8: Valores de EC₅₀ [pg/ml] de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 de los clústeres de epítopo E1/E4 (filas 1 y 2) y E3 (filas 3 a 8) 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.

	<i>anticuerpo biespecífico para BCMA/CD3</i>	<i>EC₅₀ [pg/ml]</i>	<i>valor R cuadrado</i>
1	BCMA-54	3162	0,99
2	BCMA-53	2284	0,98
3	BCMA-83	241	0,99
4	BCMA-98	311	0,99
5	BCMA-71	284	0,99
6	BCMA-34	194	0,99
7	BCMA-74	185	0,99
8	BCMA-20	191	0,99

Como era de esperar, los valores de EC₅₀ 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 13

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 8.3).

Los resultados de este ensayo con otra línea celular de mieloma múltiple humano (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 epítopos 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 epítopo E1/E4 de BCMA humano puede ser 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 el E3. Los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3 presentaron valores de EC₅₀ de 2 a 3 dígitos de pg/ml y por lo tanto, redirigieron PBMC no estimuladas contra células diana NCI-H929 con muy buenos valores de EC₅₀ (ver Figura 14 y Tabla 9).

Tabla 9: Valores de EC₅₀ [pg/ml] de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 de los clústeres de epítopes E1/E4 (filas 1 y 2) y E3 (filas 3 a 8) 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 humano como fuente de células diana.

	<i>anticuerpo biespecífico para BCMA/CD3</i>	<i>EC₅₀ [pg/ml]</i>	<i>valor R cuadrado</i>
1	BCMA-54	2604	0,99
2	BCMA-53	2474	0,99
3	BCMA-83	154	0,93
4	BCMA-98	67,6	0,87
5	BCMA-71	50,7	0,96
6	BCMA-34	227	0,99
7	BCMA-74	103	0,97
8	BCMA-20	123	0,97

Como se esperaba, los valores de EC₅₀ fueron inferiores con la línea celular NCI-H929 de mieloma múltiple humano, la cual expresa elevados niveles de BCMA sobre la superficie celular en comparación con L363.

Ejemplo 14

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. La marcación 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. Los anticuerpos presentaron muy potentes valores de EC₅₀ con 1 dígito a 2 dígitos bajos 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 EC₅₀ en el rango de 2 dígitos a 3 dígitos de pg/ml (ver Figura 15 y Tabla 10). Los anticuerpos específicos de E3 son por lo tanto aproximadamente 3 a casi 100 veces más potentes en el sistema de macaco.

Tabla 10: Valores de EC₅₀ [pg/ml] de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 de los clústeres de epítopes E1/E4 (filas 1 y 2) y E3 (filas 3 a 8) 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.

	<i>anticuerpo biespecífico para BCMA/CD3</i>	<i>EC₅₀ [pg/ml]</i>	<i>valor R cuadrado</i>
1	BCMA-54	78,5	0,98
2	BCMA-53	183	0,96
3	BCMA-83	10,9	0,97
4	BCMA-98	2,5	0,89
5	BCMA-71	3,2	0,97
6	BCMA-34	2,1	0,95
7	BCMA-74	2,0	0,95
8	BCMA-20	26	0,98

Ejemplo 15

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 (denominado 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 8.1) con monómero y dímero de anticuerpo biespecífico para BCMA/CD3 purificado. La diferencia de potencia fue calculada como la relación entre los valores de EC₅₀ del monómero y dímero del anticuerpo biespecífico. Las diferencias de potencia de los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3 ensayados estuvieron entre 0,03 y 1,2. Por lo tanto, no hay sustancialmente más dímero activo en comparación con su respectivo monómero.

Ejemplo 16

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

5

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.

10

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 se 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 KH₂PO₄ 100 mM– Na₂SO₄ 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.

15

20

25

Los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3 presentaron porcentajes de dímero de 0,7 a 1,1% 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.

30

35

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 (filas 3 a 8) luego de tres ciclos de congelamiento/descongelamiento determinado mediante Cromatografía de Exclusión Molecular de Alta Performance (HP-SEC).

	<i>anticuerpo</i>	<i>biespecífico</i>	<i>para</i>	<i>Monómero [%]</i>	<i>Dímero [%]</i>
--	-------------------	---------------------	-------------	---------------------	-------------------

	BCMA/CD3		
1	BCMA-54	95,3	4,7
2	BCMA-53	96,2	3,8
3	BCMA-83	99,1	0,9
4	BCMA-98	99,1	0,9
5	BCMA-71	99,1	0,9
6	BCMA-34	98,9	1,1
7	BCMA-74	99,3	0,7
8	BCMA-20	99,2	0,8

Ejemplo 17

Termoestabilidad

5

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.

10

15

20

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.

25

Para registrar la respectiva curva de fusión, la temperatura global de la muestra se incrementó escalonadamente. Se registró a cada temperatura T el consumo de energía 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.

30

Todos los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epitopes E3 ensayados mostraron termoestabilidad favorable con temperaturas de fusión por encima de 60°C, más precisamente entre 61,62°C y 63,05°C.

Ejemplo 18

Exclusión de interferencia de plasma mediante citometría de flujo

5 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.

10 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).

20 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).

25 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 epitopes E3 mediada por proteínas del plasma. El valor de interferencia de plasma relativo fue por debajo de un valor de 2 en todos los casos, más precisamente entre $1,29 \pm 0,25$ y $1,70 \pm 0,26$ (siendo un valor de "2" considerado como umbral inferior para las señales de interferencia).

30

Ejemplo 19

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

35 En el día 1 del estudio, se inyectaron subcutáneamente 5×10^6 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 mm³, se transplantaron células T CD3⁺ humanas multiplicadas *in vitro* a los ratones mediante inyección de aproximadamente 2×10^7 células dentro de la cavidad peritoneal de los animales. Los ratones del grupo control de vehículo 1 (n=5) no recibieron células efectoras y fueron utilizados como un

40

control no transplantado para comparación con el grupo control de vehículo 2 (n=10, que recibieron 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 mm³. El tamaño medio del tumor de cada grupo de 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-98 x CD3 (grupo 3, n=7) o BCMA-34 x CD3 (grupo 4, n=6) 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 $T/C\% = 100 \times (TV \text{ media del grupo analizado}) / (TV \text{ media del grupo control 2})$. Los resultados se muestran en la Tabla 12 y en la Figura 16.

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
<u>1</u> Vehic. 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
<u>2</u> 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
<u>3</u> BCMA-98	TV med. [mm ³]	207	243	248	235	164	137	93,5	46,2	21,2	0,0	0,0
	T/C [%]	105	104	79,7	65,0	31,2	24,7	13,2	4,9	1,6	0,0	0,0
<u>4</u> BCMA-34	TV med. [mm ³]	206	233	212	189	154	119	56,5	17,4	0,0	0,0	0,0
	T/C [%]	104	99,2	68,2	52,3	29,4	21,5	8,0	1,8	0,0	0,0	0,0

Ejemplo 20

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 (BCMA-34 y BCMA-98) 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 mieloblasto), y SNU-16 (carcinoma de estómago, morfología epitelial) para hasta 500 nM del respectivo anticuerpo.

Ejemplo 21

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 humano 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 EC₅₀, está esencialmente en el mismo rango para los diferentes subconjuntos de PBMC analizados.

Tabla 13: Valores de EC₅₀ [ng/ml] de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3 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 humano como células diana.

		EC ₅₀ [ng/ml]	
Línea celular	PBMC	BCMA-98 x CD3	BCMA-34 x CD3
NCI-H929	CD4 ⁺ / CD25 ⁺	1,46	1,20
	CD8 ⁺ / CD25 ⁺	0,53	0,49
	CD4 ⁺ / CD69 ⁺	0,59	0,47
	CD8 ⁺ / CD69 ⁺	0,21	0,21
OPM-2	CD4 ⁺ / CD25 ⁺	2,52	4,88
	CD8 ⁺ / CD25 ⁺	1,00	1,20
	CD4 ⁺ / CD69 ⁺	1,65	2,27

98
95

	CD8 ⁺ / CD69 ⁺	0,48	0,42
L-363	CD4 ⁺ / CD25 ⁺	0,54	0,62
	CD8 ⁺ / CD25 ⁺	0,24	0,28
	CD4 ⁺ / CD69 ⁺	0,35	0,34
	CD8 ⁺ / CD69 ⁺	0,12	0,11

Ejemplo 22

Inducción de liberación de citoquina

5 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 anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3. 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 17.

15 **Tabla 14:** Liberación de IL-2, IL-6, IL-10, TNF y IFN-gamma [pg/ml] inducida por 2,5 µg/ml de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3 (BCMA-98 y BCMA-34) en un ensayo de citotoxicidad en base a FACS de 48 horas con PBMC humanas como células efectoras y diferentes líneas celulares de mieloma múltiple humanas como células diana (E:T = 10:1).

	Niveles de Citoquina [pg/ml]				
	NCI-H929				
	IL-2	IL-6	IL-10	TNF	IFN-gamma
BCMA-98	1357	699	2798	10828	73910
BCMA-34	1327	631	3439	6675	77042
	OPM-2				
	IL-2	IL-6	IL-10	TNF	IFN-gamma
	BCMA-98	41	118	990	5793
BCMA-34	28	109	801	4913	23214
	L-363				
	IL-2	IL-6	IL-10	TNF	IFN-gamma
	BCMA-98	97	314	2433	5397
BCMA-34	168	347	2080	5930	75681

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	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSS
8	BCMA-1	BC 5G9 91-C7-B10	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERVTL SCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGSGREFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
9	BCMA-1	BC 5G9 91-C7-B10	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERVTL SCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGSGREFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
10	BCMA-1 HL x CD3 HL	BC 5G9 91-C7-B10 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGREFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVPFGGGI VQFGGSLKISCAASGFTFNKYAMNWRQAPCKGLEWVARTRSKYNNTATYYAPSVKPRFTISRDN SKNTAYLQMNNEHTFTAVYYCVRHGNFQNSYFSYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGQTVVTQEPRLTVFPGGTVTITGSSFTGAVTFCNYPNWVQPKPSQAPKGLIGSTKFLAPGT PARFPGRILGGKAALTI SGVQPFDEAEYYCVI WYSNRWVFGGGI KLTVL
11	BCMA-2	BC 5G9 91-C7-D8	VH CDR1	aa	NYDMA
12	BCMA-2	BC 5G9 91-C7-D8	VH CDR2	aa	SIITSGDMTYRDSVKG

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	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTILVTVSS
18	BCMA-2	BC 5G9 91-C7-D8	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GREFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
19	BCMA-2	BC 5G9 91-C7-D8	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGREFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
20	BCMA-2 HL x CD3 HL	BC 5G9 91-C7-D8 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGREFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDN SKNTAYLQMN NIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQFP SLTVS FGGT VTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSL LGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCFLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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

		E4-B10			
27	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRSED TAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGT LVT VSS
28	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLT ISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
29	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRSED TAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGT LVT VSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLT ISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
30	BCMA-3 HL x CD3 HL	BC 5G9 91-E4-B10 HL x CD3 HL	molécula biespecifi ca	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRSED TAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGT LVT VSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLT ISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEFVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGETFNKYAMNWVRQAPGKGLFWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVT VSSGGGGSGGGSGGGGSGTQVVTQEP S LTVS PGGT VTLTCGSSSTGAVTSCNYPNWVQKPGQAPRGLIGGKFLAPGT PARFSCSILGGKAALTLSGV QPFEDRAEYYCVLWYSNRWVFGGCKLTVL
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	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRSED TAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGT LVT VSS
38	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLT ISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
39	BCMA-4	BC 5G9 91-	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGR

		E4-D8			FTISRDN SKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTL SCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLT ISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
40	BCMA-4 HL x CD3 HL	BC 5G9 91- E4-D8 HL x CD3 HL	molécula bienespecífi ca	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTL SCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLT ISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTVS PGGTVILTCSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGT PARESGSLIGGKAALTLSGV QPFDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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 FTISRDN AKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSS
48	BCMA-5	BC 5G9 91- D2-B10	VL	aa	EIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLT ISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
49	BCMA-5	BC 5G9 91- D2-B10	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDN AKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLT ISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
50	BCMA-5 HL x CD3 HL	BC 5G9 91- D2-B10 HL x CD3 HL	molécula bienespecífi ca	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDN AKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLT ISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK

					LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGI EWVARTRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYIQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTLVS PGGTVTITCGSSTGAVISGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGV QPEDFAEYYCWLWYSNRWVFGGKTLTVL
51	BCMA-6	BC 5G9 91- D2-D8	VH CDR1	aa	NYDMA
52	BCMA-6	BC 5G9 91- D2-D8	VH CDR2	aa	SIITSGDMTYRDSVKG
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	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYRDSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSS
58	BCMA-6	BC 5G9 91- D2-D8	VL	aa	EIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTITSSLSQSEDAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
59	BCMA-6	BC 5G9 91- D2-D8	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYRDSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTITSSLSQSEDAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
60	BCMA-6 HL x CD3 HL	BC 5G9 91- D2-D8 HL x CD3 HL	molécula biespecifi ca	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYRDSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTITSSLSQSEDAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQIVESGGGI VQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGI EWVARTRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYIQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTLVS PGGTVTITCGSSTGAVISGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGV QPEDFAEYYCWLWYSNRWVFGGKTLTVL
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	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGRFTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSS
68	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B10	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
69	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B10	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGRFTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
70	BCMA-7 HL x CD3 HL	BC 5G9 92-E10B10 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGRFTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDCSKNTAYLQMNILKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEPFLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYFNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGT PARFSGSILGGKAALTLSGVQPEDFAEYYCVI WYSNRWVFGGGTKLTVL
71	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VH CDR1	aa	NYDMA
72	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VH CDR2	aa	SIITSGDMTTYRDSVKG
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-	VL CDR2	aa	GASNRHT

		E10-D8			
76	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
77	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAFWGQGTTLTVSS
78	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
79	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAFWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
80	BCMA-8 HL x CD3 HL	BC 5G9 92-E10-D8 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAFWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGI VQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRETI SRDDSKNTAYLQMN NLKTELTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPFLTVS PGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGT PARFSGSLI GGKAAITLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKTLTVL
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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGGK VTITRDTASTAYMELSSLTSED TAVYYCTRSSYYDGS LFASWGQGTTLTVSS
88	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSPGPASISCRSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGPVDRF

					SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
89	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDVAVYYCTRSSYYDGSFASWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCRSSQSIHVSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVDP RFGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
90	BCMA-9 HL x CD3 HL	BC H1 38-D2-A4 HL x CD3 HL	molécula bienespecifica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDVAVYYCTRSSYYDGSFASWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCRSSQSIHVSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVDP RFGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQIVESGGGLVQP GGSIKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGQIVVTQEP SLTVSPGGTIVTLCGSSTGAVISGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTRFLAPSTPARFSGSLLGGKAAL TISGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGTKITVL
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	SSYYDGSFAS
94	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	VL CDR1	aa	RSSQSIHVSNGNTYLY
95	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	VL CDR2	aa	RVSNRFS
96	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	VL CDR3	aa	FQGSHPFT
97	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDVAVYYCTRSSYYDGSFASWGQGTTLTVTVSS
98	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCRSSQSIHVSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVDPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHPFTFGQGTKLEIK
99	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDVAVYYCTRSSYYDGSFASWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCRSSQSIHVSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVDP RFGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHPFTFGQGTKLEIK

100	BCMA-10 HL x CD3 HL	BC H1 38- D2-F12 HL x CD3 HL	molécula bienespecifica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDVAVYYCTRSSYYDGS L FASWGQGT L V T V S S G G G G S G G G S G G G GSDIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVDP RFGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVFSGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLCMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT L V T V S S G G G G S G G G S G G G S Q T V V T Q F F SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGILGGTKFLAPGTPARFSGSLIGGKAAL 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	SSYYDGS L FAS
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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDVAVYYCTRSSYYDGS L FASWGQGT L V T V S S
108	BCMA-11	BC H1 38- C1-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVDPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
109	BCMA-11	BC H1 38- C1-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDVAVYYCTRSSYYDGS L FASWGQGT L V T V S S G G G G S G G G S G G G GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVDP RFGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
110	BCMA-11 HL x CD3 HL	BC H1 38- C1-A4 HL x CD3 HL	molécula bienespecifica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDVAVYYCTRSSYYDGS L FASWGQGT L V T V S S G G G G S G G G S G G G GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVDP RFGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVFSGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLCMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT L V T V S S G G G G S G G G S G G G S Q T V V T Q F F SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGILGGTKFLAPGTPARFSGSLIGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

					TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKITVL
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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDVAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTTLVTVSS
118	BCMA-12	BC H1 38-C1-F12	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIK
119	BCMA-12	BC H1 38-C1-F12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDVAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIK
120	BCMA-12 HL x CD3 HL	BC H1 38-C1-F12 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDVAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPF GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLFWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTTSREDSKNTA YLCNNNTKTEDTAVYYCVRHGNFNGSVISYWAYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGTQVTVTFP SLTVSPGGFTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQCKEFGQAPEGLIGQTKFLAPCTPAKFGSLLGKKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKITVL
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	QVQLVQSGAVVAKPGASVKVSCASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWMGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTDDTSASTAYMELSSLRNEDTAVYYCTRSSYYDGS LFASWGQGTLVTVSS
128	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
129	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAVVAKPGASVKVSCASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWMGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTDDTSASTAYMELSSLRNEDTAVYYCTRSSYYDGS LFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
130	BCMA-13 HL x CD3 HL	BC H1 39-B2-A4 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAVVAKPGASVKVSCASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWMGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTDDTSASTAYMELSSLRNEDTAVYYCTRSSYYDGS LFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQIVHSGGGI VQF GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YIQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTIVVTQEP SLTVSPGCTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGT PARFSGSLGGKAAL TISGVQFDEAEFYCVLWYENRWVFGGGLKLTVL
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	SSYYDGS LFAS
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	FQGSHPFT
137	BCMA-14	BC H1 39-	VH	aa	QVQLVQSGAVVAKPGASVKVSCASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWMGAIYPGNSDTHYNQKFQGR

		B2-F12			VTLTDTASTAYMELSSLRNEDTAVYYCTRSSYYYDGS LFASWGQGLTVTVSS
138	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIK
139	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	scFv	aa	QVQLVQSGAVVAKPGASVKVSCASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWMGAIYPGNSDTHYNQKFQGRVTLTDTASTAYMELSSLRNEDTAVYYCTRSSYYYDGS LFASWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIK
140	BCMA-14 HL x CD3 HL	BC H1 39-B2-F12 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAVVAKPGASVKVSCASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWMGAIYPGNSDTHYNQKFQGRVTLTDTASTAYMELSSLRNEDTAVYYCTRSSYYYDGS LFASWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNGNSYLSYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTQVTVQEPFLTVSPGGTFTLTQGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFELAPGTDFRFSGLLGGKAALTLISGVQPEDEAEYYCWLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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	SSYYYDGS LFAD
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	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCASGYTFTSYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGRVTLTRDTASTAYMELSSLRSEDSAVYYCTRSSYYYDGS LFADWGQGLTVTVSS
148	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
149	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCASGYTFTSYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGRVTLTRDTASTAYMELSSLRSEDSAVYYCTRSSYYYDGS LFADWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVDP

					RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
150	BCMA-15 HL x CD3 HL	BC H1 39- C9-A4 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGTSLVKVSCASGYTFTSYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTRDTSASTAYMELSSLRSEDSAVYYCTRSSYYDGSFADWGQGTSLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSIHVSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGI VQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNIKIEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTSLTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGTQVTVTQEP SLTVSPGGTSLTLCGSSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGITGGTKFLAPGTIPAREFSGSLGGKAAL TLGGVQPEDEARYYCVLWYSNRWVFGGGTKLIVL
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	SSYYDGSFAD
154	BCMA-16	BC H1 39- C9-F12	VL CDR1	aa	KSSQSIHVSNGNTYLY
155	BCMA-16	BC H1 39- C9-F12	VL CDR2	aa	RVSNRFS
156	BCMA-16	BC H1 39- C9-F12	VL CDR3	aa	FQGSHPFT
157	BCMA-16	BC H1 39- C9-F12	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGTSLVKVSCASGYTFTSYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTRDTSASTAYMELSSLRSEDSAVYYCTRSSYYDGSFADWGQGTSLTVTVSS
158	BCMA-16	BC H1 39- C9-F12	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSIHVSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHPFTFGQGTKLEIK
159	BCMA-16	BC H1 39- C9-F12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGTSLVKVSCASGYTFTSYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTRDTSASTAYMELSSLRSEDSAVYYCTRSSYYDGSFADWGQGTSLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSIHVSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHPFTFGQGTKLEIK
160	BCMA-16 HL x CD3 HL	BC H1 39- C9-F12 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGTSLVKVSCASGYTFTSYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTRDTSASTAYMELSSLRSEDSAVYYCTRSSYYDGSFADWGQGTSLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSIHVSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGI VQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNIKIEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTSLTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGTQVTVTQEP SLTVSPGGTSLTLCGSSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGITGGTKFLAPGTIPAREFSGSLGGKAAL TLGGVQPEDEARYYCVLWYSNRWVFGGGTKLIVL

					YLQMNNT.KT.FD.TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTIVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQOKPGQAPRGIIGGTFKLAPGTPARFSGSLGGKAA TL.SGVQPEDEAFYYCVLWYSNRWVPGGGIKLTVL
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	HGYDGYHLFDY
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 FTISRDNANTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSS
168	BCMA-17	BC C3 33- D7-E6	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIK
169	BCMA-17	BC C3 33- D7-E6	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFGSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIK
170	BCMA-17 HL x CD3 HL	BC C3 33- D7-E6 HL x CD3 HL	molécula biespecifi ca	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFGSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIKGGGGSPVQIVESGGGTVQFGGSLIK LSCAASGFTENKYANNWVRQAPGKGLFWVARIRSKYNNYATYYADSVEDRETLSRDTSKNTAVLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTIVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQOKPGQAPRGIIGGTFKLAPGTPARFSGSLGGKAA TL.SGVQPEDEAFYYCVLWYSNRWVPGGGIKLTVL
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 FTISRDNANTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTTLTVSS
178	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
179	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
180	BCMA-18 HL x CD3 HL	BC C3 33-D7-E6B1 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQFPSTLVS FGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTRFLAPGTAREFSGSLDGGKAALTLSGV QPFDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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-	VL CDR3	aa	QQYDISSYT

		F8-E6			
187	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGADHAIYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLLTVSS
188	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPKGAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIK
189	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGADHAIYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPKGAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIK
190	BCMA-19 HL x CD3 HL	BC C3 33-F8-E6 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGADHAIYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPKGAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVFSGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTIVTITCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKFGQAPRGITGGTKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVI
191	BCMA-20	BC C3 33-F8-E6B1	VH CDR1	aa	NFDMA
192	BCMA-20	BC C3 33-F8-E6B1	VH CDR2	aa	SITGADHAIYADSVKGR
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	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGADHAIYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLLTVSS
198	BCMA-20	BC C3 33-F8-E6B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPKGAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK

199	BCMA-20	BC C3 33-F8-E6B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
200	BCMA-20 HL x CD3 HL	BC C3 33-F8-E6B1 HL x CD3 HL	molécula biespecifi ca	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSFVQLVESGGGLVQPGGSLK ISCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLVWVARIIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTAVTQEPSTLVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSCNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTEKPLAPGTPARFSGSLIGGKAATLISGV QPEDAEYYCVLWYSNRWVEGGGKLTVL
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	HGYDGYHLFDY
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 FTISRDNANTLYLQMDSLRSEDVAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTTLVTVSS
208	BCMA-21	BC C3 33-F9-E6	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GTDYTLTISSLPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIK
209	BCMA-21	BC C3 33-F9-E6	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMDSLRSEDVAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIK
210	BCMA-21 HL x CD3 HL	BC C3 33-F9-E6 HL	molécula biespecifi	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMDSLRSEDVAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGG

		x CD3 HL	ca		GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFGSGSGSGTDYTLTISSLPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLFWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYIQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTIVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTEKELAPGTAPRFGSGSLGGKAALTLSGVQPFDEARYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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	SITGADHAIYAESVKG
213	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	VH CDR3	aa	HGYDGYHLFDY
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	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGADHAIYAESVKGRFTISRDNANTLYLQMDSLRSEDYAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTIVTVSS
218	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFGSGSGTDYTLTISSLPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
219	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGADHAIYAESVKGRFTISRDNANTLYLQMDSLRSEDYAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTIVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFGSGSGSGTDYTLTISSLPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
220	BCMA-22 HL x CD3 HL	BC C3 33-F9-E6B1-E HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGADHAIYAESVKGRFTISRDNANTLYLQMDSLRSEDYAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTIVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFGSGSGSGTDYTLTISSLPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLFWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYIQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTIVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTEKELAPGTAPRFGSGSLGGKAALTLSGVQPFDEARYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

221	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	VH CDR1	aa	NFDMA
222	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	VH CDR2	aa	SITGADHAIYADSVKG
223	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	VH CDR3	aa	HGYDGYHLFDY
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	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITGADHAIYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSS
228	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTITSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
229	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITGADHAIYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSLQSGVPSRFSGSGS GSGTDFTLTITSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
230	BCMA-23 HL x CD3 HL	BC C3 33-F10-E6B1 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITGADHAIYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSLQSGVPSRFSGSGS GSGTDFTLTITSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGI VQPGGSLK ISCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEPTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTVS PGGTVTITCGSSTGAVISGNYDNWYQQKPGQAPRGLIIGTKELAPGTAREFSGSI LGKAAI TI SGV QPPDRAEYCYVLYWYENRWVFGGQTKLTVL
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-	VL CDR1	aa	KSSQSLVHNSGNTYLH

		H5-A4			
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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPDYINWVRQAPGGGLEWMGWIFYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTSS
238	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKINRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
239	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPDYINWVRQAPGGGLEWMGWIFYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKINRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
240	BCMA-24 HL x CD3 HL	BC B6 64-H5-A4 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPDYINWVRQAPGGGLEWMGWIFYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKINRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGGGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNGNSYISYWAYWGQGTILVTSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTVQEP SLTVSPGGTIVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDFAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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	LTISHVPWT
247	BCMA-25	BC B6 64-H5-H9	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPDYINWVRQAPGGGLEWMGWIFYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTSS

248	BCMA-25	BC B6 64-H5-H9	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKINRVEAEDVGVIYCLTTSHPVPTFGQGTKLEIK
249	BCMA-25	BC B6 64-H5-H9	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKINRVEAEDVGVIYCLTTSHPVPTFGQGTKLEIK
250	BCMA-25 HL x CD3 HL	BC B6 64-H5-H9 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKINRVEAEDVGVIYCLTTSHPVPTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQIVESGGGLVQPGG STKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTLSRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHONFGNSYISYWAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEP SLTVSPGGT VTLTCSSTGAVTSGNYFNWVQKPGQAPRGLIGGT KFTAPGT FARESGSLGGKAAITL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKITV
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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
258	BCMA-26	BC B6 65-B5-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCAETSHVPPTFGQGTKLEIK
259	BCMA-26	BC B6 65-B5-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCAETSHVPPTFGQGTKLEIK

260	BCMA-26 HL x CD3 HL	BC B6 65- B5-A4 HL x CD3 HL	molécula bienespecifica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDYAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLTKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEFVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTVQEPFL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKELAPGTPARFSGSLLGGKAALT 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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDYAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
268	BCMA-27	BC B6 65- B5-H9	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLTKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
269	BCMA-27	BC B6 65- B5-H9	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDYAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLTKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
270	BCMA-27 HL x CD3 HL	BC B6 65- B5-H9 HL x CD3 HL	molécula bienespecifica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDYAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLTKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEFVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTVQEPFL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKELAPGTPARFSGSLLGGKAALT SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

					SGVQPEDRAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
278	BCMA-28	BC B6 65-H7-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
279	BCMA-28	BC B6 65-H7-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
280	BCMA-28 HL x CD3 HL	BC B6 65-H7-A4 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAIIGKLEWVARIRSKYNNTATYYACEVVDREFISRDDSKNTAYI QMNTKTPDTAVYVCRHGNFGNSYLSYWAYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGSGQTVVQKFTSI TVSEGGTVIIIGGSGTGAVTSGNYPNWVQKPGQAFRGLIGGSKFLAPGTPARFSGSLIGSKAAIT SGVQPEDRAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTAYMELSSLRSED TAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
288	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
289	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTAYMELSSLRSED TAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
290	BCMA-29 HL x CD3 HL	BC B6 65-H7-H9 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTAYMELSSLRSED TAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKISCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLVWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRETISRDDSKNTAYLQMNLIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYWAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTVQEPSTVSPGGT VTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLGGKAALTISGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVPGGGTKLTVI
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-	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR

		H8-A4			VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSED TAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
298	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
299	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTAYMELSSLRSED TAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
300	BCMA-30 HL x CD3 HL	BC B6 65-H8-A4 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTAYMELSSLRSED TAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLFWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYILQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTIVVTQEPSSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYFNWVQKPGQAPRGITGGTKFLAPGT PARFSGSLIGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTIVL
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	LTTSHPWT
307	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTAYMELSSLRSED TAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
308	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHPWTFGQGTKLEIK
309	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTAYMELSSLRSED TAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF

					SGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
310	BCMA-31 HL x CD3 HL	BC B6 65- H8-H9 HL x CD3 HL	molécula bienespecifica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWFVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEP TVSPGGTIVLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFELAPGTPARFSGSLLGGKAA'LT SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVL
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	DGYRDTDVL DY
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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIH HWVRQAPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYRDTDVL DYWGQGTMTVTVSS
318	BCMA-32	BC A7 27- A6-G7	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
319	BCMA-32	BC A7 27- A6-G7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIH HWVRQAPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYRDTDVL DYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
320	BCMA-32 HL x CD3 HL	BC A7 27- A6-G7 HL x CD3 HL	molécula bienespecifica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIH HWVRQAPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYRDTDVL DYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN

					NLKTPTD TAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQGT LVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSGQT VVTQFP SLTVS PGGT VTI TCGSSTGAVT SGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGT PARFSGSLLGGKAAI T LSGV 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	DGYRDADVLDY
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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHI IHWVRQAPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMESSLRSED TAVYYCARDGYRDADVLDYWGQGT LVT VSS
328	BCMA-33	BC A7 27- A6-H11	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
329	BCMA-33	BC A7 27- A6-H11	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHI IHWVRQAPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMESSLRSED TAVYYCARDGYRDADVLDYWGQGT LVT VSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
330	BCMA-33 HL x CD3 HL	BC A7 27- A6-H11 HL x CD3 HL	molécula biespecifi ca	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHI IHWVRQAPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMESSLRSED TAVYYCARDGYRDADVLDYWGQGT LVT VSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEFVQIVEGGGT VQEGGSTK TSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARTRSKYNNTATYYADSVKDRFTLSRDESKNTAYLQMN NLKTPTD TAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQGT LVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSGQT VVTQFP SLTVS PGGT VTI TCGSSTGAVT SGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGT PARFSGSLLGGKAAI T LSGV 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	DGYRDTDVLDY
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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIH HWVRQAPGGLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYRDTDVLDYWGQGLTVTVSS
338	BCMA-34	BC A7 27- C4-G7	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPKGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GTDFTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
339	BCMA-34	BC A7 27- C4-G7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIH HWVRQAPGGLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYRDTDVLDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPKGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GSGTDFTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
340	BCMA-34 HL x CD3 HL	BC A7 27- C4-G7 HL x CD3 HL	molécula biespecifi ca	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIH HWVRQAPGGLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYRDTDVLDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPKGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GSGTDFTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSIK LSCAASGFIENKYAMNWVRQAPGKGLFWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDP SKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGT VVTQEPSTLVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAFYYCVLWYSNFWVEGGGTKLTVI
341	BCMA-35	BC A7 27- C4-H11	VH CDR1	aa	NHI IH
342	BCMA-35	BC A7 27- C4-H11	VH CDR2	aa	YINPYDGWGDYNEKFQG
343	BCMA-35	BC A7 27- C4-H11	VH CDR3	aa	DGYRDAADVLDY
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-	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT

		C4-H11			
347	BCMA-35	BC A7 27- C4-H11	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHHIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARDGYRDADVLDYWGQGLTVTVSS
348	BCMA-35	BC A7 27- C4-H11	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GTDFTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
349	BCMA-35	BC A7 27- C4-H11	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHHIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARDGYRDADVLDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GSGTDFTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
350	BCMA-35 HL x CD3 HL	BC A7 27- C4-H11 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHHIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARDGYRDADVLDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GSGTDFTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQIVESGGGIVQPGGSIK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYIQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGQTVVTQEPSTVS PGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWVQCKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGT PARFSGSILGGKAAITLSGV QPEDEAFYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTIVL
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	DGYRDTDVLDY
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	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHHIHWVRQKPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNQKFQGR VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSEDVAVYYCARDGYRDTADVLDYWGQGLTVTVSS
358	BCMA-36	BC A7 15- H2-G7	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GTDYSFTISSLPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK

359	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	scFv	aa	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSKASGYTFTNHIH HWVRQKPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNQKFQGR VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSED TAVYYCARDGYRDTDVLDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGRAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDYSFTISSLQPEDATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
360	BCMA-36 HL x CD3 HL	BC A7 15-H2-G7 HL x CD3 HL	molécula biespecifi ca	aa	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSKASGYTFTNHIH HWVRQKPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNQKFQGR VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSED TAVYYCARDGYRDTDVLDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGRAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDYSFTISSLQPEDATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLFWVARIRSKYNNYATYYADSVKCRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTFEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGQTVVTQEPSLTVE PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTTPARFSSSLGGKAALTLGGV QPEDEAFYYCVI WYSNRWVFGGGTKLTVL
361	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VH CDR1	aa	NHIIH
362	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VH CDR2	aa	YINPYDGGWDYNQKFQG
363	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VH CDR3	aa	DGYRDAADVLDY
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	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSKASGYTFTNHIH HWVRQKPGQGLEWMGYINPYDGGWDYNQKFQGR VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSED TAVYYCARDGYRDAADVLDYWGQGLTVTVSS
368	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGRAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GTDYSFTISSLQPEDATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
369	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	scFv	aa	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSKASGYTFTNHIH HWVRQKPGQGLEWMGYINPYDGGWDYNQKFQGR VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSED TAVYYCARDGYRDAADVLDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGRAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDYSFTISSLQPEDATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
370	BCMA-37 HL x CD3 HL	BC A7 15-H2-H11 HL	molécula biespecifi	aa	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSKASGYTFTNHIH HWVRQKPGQGLEWMGYINPYDGGWDYNQKFQGR VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSED TAVYYCARDGYRDAADVLDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG

		x CD3 HL	ca		GSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFGSGSGSGTDYSFTISSLQPEDATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQFESLTVS PGGTIVLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLIGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVI WYSNRWVFGGGTKLIVL
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	DGYRDTDVLDY
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	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSCASGYTFTNHHHWVRQKPGQGLEWIGYINPYPGYHAYNQKFQGKVTMTRDTSTSTVYMELSSLTSEDATVYYCARDGYRDTDVLDYWGQGTILVTVSS
378	BCMA-38	BC A7 15-H8-G7	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFGSGSGSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
379	BCMA-38	BC A7 15-H8-G7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSCASGYTFTNHHHWVRQKPGQGLEWIGYINPYPGYHAYNQKFQGKVTMTRDTSTSTVYMELSSLTSEDATVYYCARDGYRDTDVLDYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFGSGSGSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
380	BCMA-38 HL x CD3 HL	BC A7 15-H8-G7 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSCASGYTFTNHHHWVRQKPGQGLEWIGYINPYPGYHAYNQKFQGKVTMTRDTSTSTVYMELSSLTSEDATVYYCARDGYRDTDVLDYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFGSGSGSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQFESLTVS PGGTIVLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLIGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVI WYSNRWVFGGGTKLIVL

381	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	VH CDR1	aa	NHIIH
382	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	VH CDR2	aa	YINPYDGGWDYNQKFQG
383	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	VH CDR3	aa	DGYRDADVLDY
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	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSKASGYTFTNHIHFWVRQKPGQGLEWIGYINPYDGGWDYNQKFQGKVTMTRDTSTSTVYMELSSLTSEDVAVYYCARDGYRDADVLDYWGQGLTVTVSS
388	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
389	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	scFv	aa	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSKASGYTFTNHIHFWVRQKPGQGLEWIGYINPYDGGWDYNQKFQGKVTMTRDTSTSTVYMELSSLTSEDVAVYYCARDGYRDADVLDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
390	BCMA-39 HL x CD3 HL	BC A7 15-H8-H11 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSKASGYTFTNHIHFWVRQKPGQGLEWIGYINPYDGGWDYNQKFQGKVTMTRDTSTSTVYMELSSLTSEDVAVYYCARDGYRDADVLDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGRIKISCAASGFTENKYAMNWVRQAPGKGEWVAPISRKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFQNSYTSYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGSGTQVVTQBPSTVS FGGIVTLTCSSTGAVTSGNYFNWVQKFGQAPRGIIGGTKEIAPGTFAREFGSLIGGKAALTLSGV QPDEFAFYCVLWYSNRPWFVGGGTGI TVL
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-	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH

		D4-A12			
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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPDYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSED TAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTSS
398	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	VL	aa	DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
399	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPDYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSED TAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
400	BCMA-40 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-D4-A12 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPDYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSED TAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLIKISCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLFWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFEGNSYISYWAYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGQTVVTFPSL TVSPGGTVITCGSSTGAVTSGNYFNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTFAFSGSLIGGKAALT SGVQPFDEAEYYCVI WYSNRWVFGGGTKITVL
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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPDYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSED TAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTSS

408	BCMA-41	BC 7A4 96-D4-D7	VL	aa	DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
409	BCMA-41	BC 7A4 96-D4-D7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
410	BCMA-41 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-D4-D7 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQIVESGGGLVQPGG STKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTFDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPST TVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWVQCKPGQAPRGLIGGTFKFAFGT PARFSGSLIGGKAATTS SGVQPPEDAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKITVL
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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
418	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VL	aa	DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
419	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK

420	BCMA-42 HL x CD3 HL	BC 7A4 96- D4-E7 HL x CD3 HL	molécula bienespecifica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWFVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTENKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP TVSPGGTVILTCGSSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLGGKAALT 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	LYDYDWFVDV
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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWFVWGQGTMTVTVSS
428	BCMA-43	BC 7A4 96- F4-A12	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
429	BCMA-43	BC 7A4 96- F4-A12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWFVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
430	BCMA-43 HL x CD3 HL	BC 7A4 96- F4-A12 HL x CD3 HL	molécula bienespecifica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWFVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTENKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP TVSPGGTVILTCGSSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLGGKAALT SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

					SGVQPEDEARYYCVLWYSNRWVFEGGGTKLTVL
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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVSS
438	BCMA-44	BC 7A4 96-F4-D7	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
439	BCMA-44	BC 7A4 96-F4-D7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
440	BCMA-44 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-F4-D7 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLTISCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKERFTISRDDSRNTAYT QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYWAYWGQGTIVIVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTAVTQPFSL TVSPGGTAVTLCGSSTGAVTSONYFNWVQKFGQAPRGLIGGTKEIAPGTAREFSGSILOGKAAITL SGVQPEDEARYYCVLWYSNRWVFEGGGTKLTVL
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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWFVDVWGQGTMTVTVSS
448	BCMA-45	BC 7A4 96-F4-E7	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
449	BCMA-45	BC 7A4 96-F4-E7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWFVDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
450	BCMA-45 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-F4-E7 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWFVDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYTLQMNNIKTEDTAVYYCVRHGFEGNSYTSYWAYWGQGTILVTVSSCGGGSGGGGSGGGGSQTVVTVQEPSTLTVSPGGTIVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQOKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDFAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKITVL
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	LYDYDWFVDV
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-	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR

		G2-A12			VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSED TAVYFCASLYDYDWFVDVWGQGTMTVTVSS
458	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
459	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGRVTMTRDTSSSTAYMELSSLRSED TAVYFCASLYDYDWFVDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
460	BCMA-46 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-G2-A12 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGRVTMTRDTSSSTAYMELSSLRSED TAVYFCASLYDYDWFVDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIKSGGGGGSEVQIVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYASVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEPSTVSPGGT VTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFELAPGTFAREFSGSLIGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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	LYDYDWFYFDV
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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGRVTMTRDTSSSTAYMELSSLRSED TAVYFCASLYDYDWFVDVWGQGTMTVTVSS
468	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS SIYPWTFGQGTKLEIK
469	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGRVTMTRDTSSSTAYMELSSLRSED TAVYFCASLYDYDWFVDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFS GVPDRF

134

					SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
470	BCMA-47 HL x CD3 HL	BC 7A4 96- G2-D7 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIFYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGPVDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVPSGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNGNSYISYWAYWGQGTLYTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPFL TVSPGGTVTLTSGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSILGGKAALT SGVQPFDEAEYYCVI WYSNRWVFGGGTKITVL
471	BCMA-48	BC 7A4 96- G2-E7	VH CDR1	aa	DYYIN
472	BCMA-48	BC 7A4 96- G2-E7	VH CDR2	aa	WIFYFASGNSEYNEKFTG
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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIFYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
478	BCMA-48	BC 7A4 96- G2-E7	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGPVDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
479	BCMA-48	BC 7A4 96- G2-E7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIFYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGPVDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
480	BCMA-48 HL x CD3 HL	BC 7A4 96- G2-E7 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIFYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGPVDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVPSGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL

134

					QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVVTQFPST TVSPGGTIVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWWQKPKQAAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT SGVQPEDFAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
488	BCMA-49	BC 7A4 97- A3-A12	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFS SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
489	BCMA-49	BC 7A4 97- A3-A12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFS SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
490	BCMA-49 HL x CD3 HL	BC 7A4 97- A3-A12 HL x CD3 HL	molécula biespecifi ca	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFS SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIKSGGGGGSEVQLVFGGGGLVQPGG SLKLSQAASGFTFNKYAMNWVRQAPGQGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTTARDDSKNTAYT QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVVTQFPST TVSPGGTIVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWWQKPKQAAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT SGVQPEDFAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSED TAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
498	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
499	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSED TAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
500	BCMA-50 HL x CD3 HL	BC 7A4 97-A3-D7 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSED TAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIKSGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLFWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFQNSYISYWAYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQIVVTQEPFI TVSPGGTGTITIGGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGIIGGTFKLAPGT PARFSGSI LGGKAATL SGVQPFDEAEYYCVLWYSNRWVEGGGTCLIVL
501	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VH CDR1	aa	DYYIN
502	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VH CDR2	aa	WIIYFASGNSEYNQKFTG
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-	VL CDR3	aa	SQSTYPEFT

		A3-E7			
507	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
508	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
509	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
510	BCMA-51 HL x CD3 HL	BC 7A4 97-A3-E7 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTENKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTLSRSDSKNTAYLQMNLIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYWAYWGQGTIVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSITVSPGGTITLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQKPKGQAPRGLIGGTFELAPGTPARFSGSLIGGKAALTLSCVQPEDEAFYYCVLWYSNRWVFGGGTCLTVL
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	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNLSLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTCLTVTVSS
518	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGETVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPKGAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTEFTLKISSLPDEATYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIK

519	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	scFv	aa	EVQLVESGGGLVVKPGESLRRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAEPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGETVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTEF TLKISSLQPEDEATYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIK
520	BCMA-52 HL x CD3 HL	BC E11 19-F11-F8 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVVKPGESLRRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAEPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGETVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTEF TLKISSLQPEDEATYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEFVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAAS GFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYIQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTVSPGGT LTCGSSGTGAVTSGNYPNWVQQKPGCAPRGLIGGTFKFLAPGTFARFSGSLLGKKAALFI SGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVEGGGKTLIVL
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	EVQLVESGGGLVVKPGESLRRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLTVTVSS
528	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRTIKCRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSMQPEDEGTYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIK
529	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	scFv	aa	EVQLVESGGGLVVKPGESLRRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRTIKCRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSMQPEDEGTYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIK
530	BCMA-53 HL x CD3 HL	BC E11 19-G3-F8 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVVKPGESLRRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM

		x CD3 HL	ca		TQSPSSLSASVGDRVTIKCRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSMQPEDEGTYCYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIKSGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEPSTVSPGGT VTI ITCGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTI SGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
531	BCMA-54	BC E11 19- B2-F8	VH CDR1	aa	NAWMD
532	BCMA-54	BC E11 19- B2-F8	VH CDR2	aa	QITAKSNNYATYYAAPVK
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	EVQLVESGGGLVQKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDEAVYYCTDDGYHWGQGTILVTVSS
538	BCMA-54	BC E11 19- B2-F8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDEAIYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIK
539	BCMA-54	BC E11 19- B2-F8	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDEAVYYCTDDGYHWGQGTILVTVSSGGGGSGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDEAIYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIK
540	BCMA-54 HL x CD3 HL	BC E11 19- B2-F8 HL x CD3 HL	molécula biespecifi ca	aa	EVQLVESGGGLVQKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDEAVYYCTDDGYHWGQGTILVTVSSGGGGSGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDEAIYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIKSGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEPSTVSPGGT VTI ITCGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTI SGVQPEDEA 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 GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKEEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLTVSS
548	BCMA-55	BC E11-20-H9-E9	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGS GTDFTLTISNLQPEDEATYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
549	BCMA-55	BC E11-20-H9-E9	scFv	aa	EVQLVESGGSLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKEEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTDF TLTISNLQPEDEATYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
550	BCMA-55 HL x CD3 HL	BC E11-20-H9-E9 HL x CD3 HL	molécula biespecifi ca	aa	EVQLVESGGSLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKEEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTDF TLTISNLQPEDEATYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSFVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAAS GFTENKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTFD TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEP SLTVSPGGT VT LTGGSSTGAVLSGNYPXWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTBARFSGSLI GGKAAI TISGVQPEDEA FYVCVLWYSNRWVFGGGTKITVL
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-	VL CDR2	aa	NANSLHT

		F11-E9			
556	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	VL CDR3	aa	EETLKYPYT
557	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	VH	aa	EVQLVESGGGLVKKPGESLRRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAEPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLTVTVSS
558	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGETVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGS GTEFTLKISSLQPEDEATYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
559	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	scFv	aa	EVQLVESGGGLVKKPGESLRRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAEPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGETVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTEF TLKISSLQPEDEATYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
560	BCMA-56 HL x CD3 HL	BC E11-19-F11-E9 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVKKPGESLRRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAEPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGETVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTEF TLKISSLQPEDEATYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIKSCGGGGSEVQLVFSGGGI VQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKGLFWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRETISRDDSKNTAYIQMNNLKTED IAYYYCVRHGNFNGNSYISYWAYWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTVSPGGT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGITGGTKFLAFGTPARFSGSLGGKAAITISGVQPEDEA FYCYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
561	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	VH CDR1	aa	NAWMD
562	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	VH CDR2	aa	QITAKSNNYATYYAAPVK
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	EVQLVESGGGLVKKPGESLRRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLTVTVSS
568	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGS

					GTDFTLTISLQPEDEAIYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
569	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGESLRSLCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNYYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTDF TLTISLQPEDEAIYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
570	BCMA-57 HL x CD3 HL	BC E11-19-B2-E9 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGESLRSLCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNYYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTDF TLTISLQPEDEAIYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLIKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGTQVVTQFPSTVSPGGTDT LTCGSSTGAVTSGNYFNWVQKPGQAPRGLIGGTKEAPGT PARFSGSLGGKAAITISGVQPEDEA EYYCVI WYSNRWVFGGGTKITVI
571	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VH CDR1	aa	NAWMD
572	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VH CDR2	aa	QITAKSNYYATYYAAPVK
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	EVQLVESGGGLVQPGESLRSLCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNYYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSS
578	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRTIKRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISMQPEDEGTYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
579	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGESLRSLCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNYYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRTIKRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISMQPEDEGTYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK

580	BCMA-58 HL x CD3 HL	BC E11-19- G3-E9 HL x CD3 HL	molécula bienespecifica	aa	EVQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRTIKCRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSMQPEDEGTYTCEETLKYPYTFGQGTKEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAAS GFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYTSYWAYWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTDT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSILGGKAALITLQGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
581	BCMA-59	BC 5G9-91- D2	VH CDR1	aa	NYDMA
582	BCMA-59	BC 5G9-91- D2	VH CDR2	aa	SIITSGGDNYRDSVKG
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	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYRDSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTTLTVTVSS
588	BCMA-59	BC 5G9-91- D2	VL	aa	EIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTITSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
589	BCMA-59	BC 5G9-91- D2	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYRDSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTITSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
590	BCMA-59 HL x CD3 HL	BC 5G9-91- D2 HL x CD3 HL	molécula bienespecifica	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYRDSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTITSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNN LKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYWAYWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTLTV SPGGTDTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSILGGKAALITLQGVQ PEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

144

					QPEDEAFYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
591	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	VH CDR1	aa	NYDMA
592	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	VH CDR2	aa	SIITSGGDNYRDSVKG
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	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSS
598	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GREFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
599	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGREFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
600	BCMA-60 HL x CD3 HL	BC 5G9-91-C7 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGREFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGI VQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVAPIRSKYNNYATYYADSVKDPFTISRDN SKNTAYIQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEFSLTVS PGGTVTLTIGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGTLGGTKFLAPGTIPARFSGSI LGGKAALTISGV QPEDEAFYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
601	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VH CDR1	aa	NYDMA
602	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VH CDR2	aa	SIITSGGDNYRDSVKG
603	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY

144

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	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLLTVSS
608	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
609	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
610	BCMA-61 HL x CD3 HL	BC 5G9-91-E4 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGSGTEFTLTISSLQSEDAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQIVFSGGGI VQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARTRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDRSKNTAYLQMNLIKTEDTAVYYCVRHGNFEGNSYLSYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFELAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGSKI TVL
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-	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR

		E10			FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSS
618	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
619	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYRDSVKGRFTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
620	BCMA-62 HL x CD3 HL	BC 5G9-92-E10 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYRDSVKGRFTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGI VQPGGSLKLSCAASGETFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTTSRDESKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTLVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYFNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAFTGPAREFSGSLGGKAALITSGVQPEDEAFYYCVIHWYSNRWVFGGGTKLTVL
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	QDYITDYMGFAY
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	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGRFTISRDNANKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGFAYWGQGLTVTVSS
628	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDITVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGKVEIK
629	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGRFTISRDNANKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDITVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSG

147

					GSGETDYTLTISSSLQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGKTKVEIK
630	BCMA-63 HL x CD3 HL	BC 3A4-37- C8 HL x CD3 HL	molécula bienespecifica	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYTYDYMGFAYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGETDYTLTISSSLQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGKTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSIK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTLVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSILGGKAATLISGV QPEDEAEYYCVLWYSNPWFVGGGKTLTVL
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	QDYTYDYMGFAY
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	EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYTYDYMGFAYWGQGTILVTVSS
638	BCMA-64	BC 3A4-37- C9	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GTDFTLTISMQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGKTKVEIK
639	BCMA-64	BC 3A4-37- C9	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYTYDYMGFAYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGETDFTLTISMQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGKTKVEIK
640	BCMA-64 HL x CD3 HL	BC 3A4-37- C9 HL x CD3 HL	molécula bienespecifica	aa	EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYTYDYMGFAYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGETDFTLTISMQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGKTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSIK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN

147

					NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTITCGSSITGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTRFLAPGTAPRFSGSILGGKAALITLGGV QPEDFAFYCYVLWYSNRWVEGGGTKLTVL
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	QDYITDYMGEFAY
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	EVQLLESQGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGEFAYWGQGLTVTVSS
648	BCMA-65	BC 3A4-37-E11	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTHYTLTISSLQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGTKVEIK
649	BCMA-65	BC 3A4-37-E11	scFv	aa	EVQLLESQGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGEFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTHYTLTISSLQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGTKVEIK
650	BCMA-65 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-E11 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLLESQGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGEFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTHYTLTISSLQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGTKVEIKSGGGGSPVQLVPSGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFENKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDNKNTAYLQMN NIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPALTVS PGGTVTITCGSSITGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTRFLAPGTAPRFSGSILGGKAALITLGGV QPEDFAFYCYVLWYSNRWVEGGGTKLTVL
651	BCMA-66	BC 3A4-37-C8-G1	VH CDR1	aa	NYDMA
652	BCMA-66	BC 3A4-37-C8-G1	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG

149

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 FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTTLVTVSS
658	BCMA-66	BC 3A4-37-C8-G1	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTDYTLTISLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKVEIK
659	BCMA-66	BC 3A4-37-C8-G1	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKVEIK
660	BCMA-66 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-C8-G1 HL x CD3 HL	molécula biespecifi ca	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQIVFSGGGIVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDNKNTAYLQMN NIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSQTVVTQEPSTVVS PGGTVTLTGSGSTGAVTSGNYFNWVQKFGQAPRGLIGGTFKFLAPGTFAFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRFWVFGGGTKLTVL
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-	VL CDR3	aa	AGPHKYPLT

149

		E11-G1			
667	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYTDYMGFAYWGQGT LVT VSS
668	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTHYTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGG TKVEIK
669	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYTDYMGFAYWGQGT LVT VSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GSGTHYTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGG TKVEIK
670	BCMA-67 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-E11-G1 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYTDYMGFAYWGQGT LVT VSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GSGTHYTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGG TKVEIKSGGGGSEVQI VESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDN SKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFEGNSYLSYWAYWGQGTI VTVSSGGGGSGGGSGGGSGGQT VVTQPPSLTVS PGGT VTLTCGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLTGGTKFLAPGT PARESGSLIGGKAALT LSGV 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	QDYTDYMGFAY
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 FTISRDN AKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYTDYMGFAYWGQGT LVT VSS
678	BCMA-68	BC 3A4-37-C8-G8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDEATYYCQQSRNYQQT FGGG TKVEIK

679	BCMA-68	BC 3A4-37-C8-G8	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSIISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIK
680	BCMA-68 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-C8-G8 HL x CD3 HL	molécula biespecifi ca	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSIISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGTQVVTQFPSTLTVS PGGTVTITCGSSTGAVTSGNYENWVQKPGQAPRGLIGGTAKFTAPGTFAFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAFYYCVLWYSNRWVFGGGTKITVL
681	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	VH CDR1	aa	NYDMA
682	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKGR
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	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSIISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGLTVTVSS
688	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTHYTLTISSSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIK
689	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSIISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTHYTLTISSSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIK
690	BCMA-69 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-E11-G8 HL	molécula biespecifi	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSIISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG

		x CD3 HL	ca		GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTHYTLTISSSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGFEGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGQTVVTQEPSTVS PGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNPWFVGGGTKLTVL
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	QDYITDYMGFAY
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 FTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGFAYWGQGLTVTVSS
698	BCMA-70	BC 3A4-37-A11-G8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GTEFTLTISSSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIK
699	BCMA-70	BC 3A4-37-A11-G8	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTEFTLTISSSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIK
700	BCMA-70 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-A11-G8 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTEFTLTISSSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGFEGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGQTVVTQEPSTVS PGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNPWFVGGGTKLTVL

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	QDY YTDYMGFAY
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	EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSIISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDY YTDYMGFAYWGQGLTVTVSS
708	BCMA-71	BC 3A4-37-A11-G1	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTEFTLT ISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGG TKVEIK
709	BCMA-71	BC 3A4-37-A11-G1	scFv	aa	EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSIISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDY YTDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GSGTEFTLT ISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGG TKVEIK
710	BCMA-71 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-A11-G1 HL x CD3 HL	molécula biespecifi ca	aa	EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSIISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDY YTDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GSGTEFTLT ISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGG TKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGI VQPGGSIK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLFWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDN SKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYWAYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTAVTQEPSTVS PGGTVLTITGSSITGAVTISGNYPNWVQCKPGQAFRGLTGGI KFIAPGT PARFPGSLLGGKAALTLSGV QEPDEAEYYCVLWYFNRWVFGGGTKLTVI
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	QDY YTDYMGFAY
714	BCMA-72	BC 3A4-37-	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA

754

		C9-G1			
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	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARQDY YTDYMGFAYWGQGLTVTVSS
718	BCMA-72	BC 3A4-37-C9-G1	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSMQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGG TKVEIK
719	BCMA-72	BC 3A4-37-C9-G1	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARQDY YTDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSMQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGG TKVEIK
720	BCMA-72 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-C9-G1 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARQDY YTDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSMQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGG TKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGI EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDN SKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTIVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGVQPEDFAYYCVLWYSNRWVFGGGTKITVLI
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	QDY YTDYMGFAY
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	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARQDY YTDYMGFAYWGQGLTVTVSS

154

155
455

728	BCMA-73	BC 3A4-37-C9-G8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTDFTLTITISSMQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIK
729	BCMA-73	BC 3A4-37-C9-G8	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYTDYMGFAYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GSGTDFTLTITISSMQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIK
730	BCMA-73 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-C9-G8 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYTDYMGFAYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GSGTDFTLTITISSMQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVPSGGGLVQPGGSLK LSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARTIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTIVVTQEPFLTVS PGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAFRGITGGTKFIAPGTPARFSGSLGGKAATITISGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVI
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	HGYDGYHLFDY
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 FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTILVTVSS
738	BCMA-74	BC C3-33-D7-B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTITISLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKEIK
739	BCMA-74	BC C3-33-D7-B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTITISLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKEIK

155

740	BCMA-74 HL x CD3 HL	BC C3-33- D7-B1 HL x CD3 HL	molécula biespecifi ca	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSFVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGSGGGSGQTVVTQFPSTVS PGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFIAPGT PARFSGSLLGGKAALTI SGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFEGGGTKLTVL
741	BCMA-75	BC C3-33- F8-B1	VH CDR1	aa	NFDMA
742	BCMA-75	BC C3-33- F8-B1	VH CDR2	aa	SITGGGDTYYADSVKG
743	BCMA-75	BC C3-33- F8-B1	VH CDR3	aa	HGYDGYHLFDY
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	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTILVTVSS
748	BCMA-75	BC C3-33- F8-B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GTDYTLTISSLPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
749	BCMA-75	BC C3-33- F8-B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
750	BCMA-75 HL x CD3 HL	BC C3-33- F8-B1 HL x CD3 HL	molécula biespecifi ca	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSFVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGSGGGSGQTVVTQFPSTVS PGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFIAPGT PARFSGSLLGGKAALTI SGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFEGGGTKLTVL

					QPEDEAFYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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	HGYDGYHLFDY
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	MGQTISST
757	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNKNTLYLQMDSLRSEDVAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTTLVTVSS
758	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
759	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNKNTLYLQMDSLRSEDVAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GGTDYTLTISSLPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
760	BCMA-76 HL x CD3 HL	BC C3-33-F9-B1 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNKNTLYLQMDSLRSEDVAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GGTDYTLTISSLPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVPSGGGI VQPGGSI K LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLPWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEPTAVYYCVRHGNFGNSYTSWYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGQTVVLTQEPSITVS PGGTVLTITGSSSLGAVTSGNYPNWVQKPKQAPRGI IGGTKELAPGTAPRFSGSI IGGKAAITISGV QPEDEAFYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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	HGYDGYHLFDY

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	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTTLVTVSS
768	BCMA-77	BC C3-33-F10B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
769	BCMA-77	BC C3-33-F10B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDFTLTISSLPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
770	BCMA-77 HL x CD3 HL	BC C3-33-F10B1 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDFTLTISSLPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLFWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFQNSYISYWAYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTVS FGGIVTITCGSSTGAVTSCNYPNWWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGT PARFSGSLGGKAAI TLGGV QPEDEAEYVCVLWYSNRWVFGGSTKLTIVL
771	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	VH CDR1	aa	NFDMA
772	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	VH CDR2	aa	SITGGGDTYYADSVKG
773	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	VH CDR3	aa	HGYDGYHLFDY
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-	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR

		A11-A10			FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
778	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGRAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
779	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGRAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
780	BCMA-78 HL x CD3 HL	BC E5-33-A11-A10 HL x CD3 HL	molécula biespecifi ca	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGRAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVFSGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLPWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEFTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG PGTGTTLTGSSSTGAVTSSNYENWVQQKPGQAFRGI TGGTKELAPGT PARFSGSLTGGKAALTLSGV QPEDFAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
781	BCMA-79	BC E5-33-B11-A10	VH CDR1	aa	NFDMA
782	BCMA-79	BC E5-33-B11-A10	VH CDR2	aa	SITGGGDTYYADSVKG
783	BCMA-79	BC E5-33-B11-A10	VH CDR3	aa	HGYDGYHLFDY
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	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSS
788	BCMA-79	BC E5-33-B11-A10	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
789	BCMA-79	BC E5-33-B11-A10	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS

					GSGETDYTLTISLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
790	BCMA-79 HL x CD3 HL	BC E5-33- B11-A10 HL x CD3 HL	molécula bienespecifica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGETDYTLTISLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVPSGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFEGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGTQVVTQEPSTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTFELAPGTPARFSGSLIGGKAALTLSGV QPEDEAFYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
791	BCMA-80	BC E5-33- G11-A10	VH CDR1	aa	NFDMA
792	BCMA-80	BC E5-33- G11-A10	VH CDR2	aa	SITGGGDTYYADSVKG
793	BCMA-80	BC E5-33- G11-A10	VH CDR3	aa	HGYDGYHLFDY
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	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTTLVTVSS
798	BCMA-80	BC E5-33- G11-A10	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNHLNWFQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
799	BCMA-80	BC E5-33- G11-A10	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNHLNWFQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGETDYTLTISLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
800	BCMA-80 HL x CD3 HL	BC E5-33- G11-A10 HL x CD3 HL	molécula bienespecifica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNHLNWFQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGETDYTLTISLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVPSGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN

					NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYWAYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEP SLTVS PGGT VTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVI WYSNRWVFGGGTKLTVL
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	HGYDGYHLFDY
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 FTISRDN AKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTILVTVSS
808	BCMA-81	BC E5-33- G12-A10	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGERVTITCRASQGISNHLNHWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
809	BCMA-81	BC E5-33- G12-A10	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDN AKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGERVTITCRASQGISNHLNHWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
810	BCMA-81 HL x CD3 HL	BC E5-33- G12-A10 HL x CD3 HL	molécula biespecifi ca	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDN AKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGERVTITCRASQGISNHLNHWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQIVPSSGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLFWVARTRCKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYWAYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEP SLTVS PGGT VTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGV QPFLEAEYYCVLWYENRWVFGGGTKLTVL
811	BCMA-82	BC E5-33- A11-B8	VH CDR1	aa	NFDMA
812	BCMA-82	BC E5-33- A11-B8	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG

		B11-B8			
827	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGT LVTVSS
828	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNHWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGTKEIK
829	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNHWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGTKEIK
830	BCMA-83 HL x CD3 HL	BC E5-33-B11-B8 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNHWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGTKEIKSGGGGSEVQLVFGGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLFWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDL SKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNEFGNSYLSYWAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTVS PGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGITGGTKFLAPGTPARESGSLIGGKAATLISGV QPEDEAFYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
831	BCMA-84	BC E5-33-G12-B8	VH CDR1	aa	NFDMA
832	BCMA-84	BC E5-33-G12-B8	VH CDR2	aa	SITGGGDTYYADSVKG
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	EVQLVESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMNLSRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGT LVTVSS
838	BCMA-84	BC E5-33-G12-B8	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGERVTITCRASQGISNHLNHWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGTKEIK

839	BCMA-84	BC E5-33-G12-B8	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGERVTITCRASQGISNHLNHWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLSQSGVPSRFGSGS GSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGTKEIK
840	BCMA-84 HL x CD3 HL	BC E5-33-G12-B8 HL x CD3 HL	molécula biespecifi ca	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGERVTITCRASQGISNHLNHWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLSQSGVPSRFGSGS GSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGTKEIKSGGGGSEVQLVESGGGI VQPGGSLK LSCAASGETFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARTRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTLTVS PGGTVITLCGSSSTGAVTSGNYFNWVQQKPGQAPRGLIGGTGKFLAPGTPARFSGSLGCGKAATLSGV QPEDAEYCYCVI WYSNRWVFGGGTKLIVL
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	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSS
848	BCMA-85	BC C6-97-G5	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNHWYQQKPKDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFGSGSGS GTDYTLTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKEIK
849	BCMA-85	BC C6-97-G5	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNHWYQQKPKDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFGSGS GSGTDYTLTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKEIK
850	BCMA-85 HL x CD3 HL	BC C6-97-G5 HL	molécula biespecifi	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG

165

		x CD3 HL	ca		GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPKDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEPEDIAITYYCQQGNTLPWTFGQGTKEIKSGGGGSEVQLVESGGGI.VQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLVS FGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGITGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAATLISGV QPEDEARYYCWLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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 FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSS
858	BCMA-86	BC C6-98-C8	VL	aa	DIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYSLTISNLQPEDIAITYYCQQGNTLPWTFGQGTKEIK
859	BCMA-86	BC C6-98-C8	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYSLTISNLQPEDIAITYYCQQGNTLPWTFGQGTKEIK
860	BCMA-86 HL x CD3 HL	BC C6-98-C8 HL x CD3 HL	molécula biespecífi ca	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYSLTISNLQPEDIAITYYCQQGNTLPWTFGQGTKEIKSGGGGSEVQLVESGGGI.VQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLVS FGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGITGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAATLISGV QPEDEARYYCWLWYSNRWVFGGGTKLTVL
861	BCMA-87	BC C6-97-A6	VH CDR1	aa	NFGMN

165

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	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGGGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVT TAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGT LVT VSS
868	BCMA-87	BC C6-97-A6	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYTLT ISSLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
869	BCMA-87	BC C6-97-A6	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGGGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVT TAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGT LVT VSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLT ISSLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
870	BCMA-87 HL x CD3 HL	BC C6-97-A6 HL x CD3 HL	molécula biespecifi ca	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGGGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVT TAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGT LVT VSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLT ISSLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTFDTAVYYCVRHGNFNGNSYISYWAYWGQGT LVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSDTVVTQFPSTLVS PGGTVLTTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGCAPRGLTGQTKETAPGT PARFSGSLLGKKAALTISGV QPEDAEAFYYCVLWYSNRWVFGGQTKLTVL
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	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGRFVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSS
878	BCMA-88	BC C6-98-C8-E3	VL	aa	DIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLPEDIATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
879	BCMA-88	BC C6-98-C8-E3	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGRFVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLPEDIATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
880	BCMA-88 HL x CD3 HL	BC C6-98-C8-E3 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGRFVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLPEDIATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQIVESGGGTVPQGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTLSRDESKNTAYLQMN NLKTFDIATVYYCVRHGNFNGNSYTSYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTVSPGGTWTITCGSSTGAVTSGNYENWVOQKPGQAPRGLICGTRFLAPGT PARFSGSI LGGKAATILSGVQPEDEAEYVCVLWYSNFWVFGGGTKITVL
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	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGRFVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSS
888	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTFITISNLPEDIATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIK

889	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYFTFTISNLQPEDATYYCQSFATLPWTFGQGTKEIK
890	BCMA-89 HL x CD3 HL	BC C6-98-A1-E3 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYFTFTISNLQPEDATYYCQSFATLPWTFGQGTKEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLFWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGTQVVTQFPSTLVS PGGTVTITCGSSTGAVTISGNYFNWVQKPGQAPRGLTGCTKFLAPGTPARFSGSILGGKAALTLSGV QPEDEAFYYCVLWYSNRWVEGGGKLTVL
891	BCMA-90	BC C6-97-G5-E3	VH CDR1	aa	NFGMN
892	BCMA-90	BC C6-97-G5-E3	VH CDR2	aa	WINTYTGESYADDFKG
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	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSS
898	BCMA-90	BC C6-97-G5-E3	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GTDYTLTISSELPEDATYYCQSFATLPWTFGQGTKEIK
899	BCMA-90	BC C6-97-G5-E3	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSELPEDATYYCQSFATLPWTFGQGTKEIK
900	BCMA-90 HL x CD3 HL	BC C6-97-G5-E3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG

		x CD3 HL	ca		GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEPEDIATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVFSGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTLSRDDSKNTAYIQMN NLKTFDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGQTVVTQEPSTLVS EGGTVTILTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGIIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGKKAALTLSGV QPFDEAEYYCVI WYSNRWVFGGGTKLTVL
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	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSS
908	BCMA-91	BC C6-97-A6-E3	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GTDYTLTISSLEQEDIATYFCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
909	BCMA-91	BC C6-97-A6-E3	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEQEDIATYFCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
910	BCMA-91 HL x CD3 HL	BC C6-97-A6-E3 HL x CD3 HL	molécula biespecífi ca	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEQEDIATYFCQSFATLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVFSGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTLSRDDSKNTAYIQMN NLKTFDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGQTVVTQEPSTLVS EGGTVTILTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGIIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGKKAALTLSGV QPFDEAEYYCVI WYSNRWVFGGGTKLTVL

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	QHFRTPWT
917	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGGGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTTLTVTVSS
918	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPKDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSELPEDIATYYCQHFRTPWTFGQGTKVEIK
919	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGGGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPKDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSELPEDIATYYCQHFRTPWTFGQGTKVEIK
920	BCMA-92 HL x CD3 HL	BC C6-97-G5-G9 HL x CD3 HL	molécula biespecifi ca	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGGGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPKDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSELPEDIATYYCQHFRTPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVRSGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGGGLEWVARIRSKYNNYATYVADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYWAYWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTVS FGGIIVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRQLIGGTFKFIAPGI PARFSGSLIGGKAALTLSGV QPFDFAFYYCVI WYSNRWVFGGSTXLTVL
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-	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN

		C8-G9			
925	BCMA-93	BC C6-98-C8-G9	VL CDR2	aa	YTSRLHS
926	BCMA-93	BC C6-98-C8-G9	VL CDR3	aa	QHFRITLPWT
927	BCMA-93	BC C6-98-C8-G9	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGRFVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSS
928	BCMA-93	BC C6-98-C8-G9	VL	aa	DIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLPEDIATYYCQHFRITLPWTFGQGTKVEIK
929	BCMA-93	BC C6-98-C8-G9	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGRFVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLPEDIATYYCQHFRITLPWTFGQGTKVEIK
930	BCMA-93 HL x CD3 HL	BC C6-98-C8-G9 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGRFVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLPEDIATYYCQHFRITLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVPSGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPDLTVSPGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLIGGKAALTLSGVQPEDFAEYCYCVI WYSNRWVFGGGTKITVTL
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	QHFRITLPWT
937	BCMA-94	BC C6-97-A6-G9	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGRFVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSS

938	BCMA-94	BC C6-97-A6-G9	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSELEQEDIATYFCQHFRTLPWTFGQGTKVEIK
939	BCMA-94	BC C6-97-A6-G9	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSELEQEDIATYFCQHFRTLPWTFGQGTKVEIK
940	BCMA-94 HL x CD3 HL	BC C6-97-A6-G9 HL x CD3 HL	molécula biespecifi ca	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSELEQEDIATYFCQHFRTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLFWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEETAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTVS FGGTVTTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAERGLIGGTKFLAPGTFAFSGSLTGGKAATLISGV QPEDEAFYYCVIYWSNRWVEGGGKLTVT
941	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	VH CDR1	aa	NFGMN
942	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	VH CDR2	aa	WINTYTGESYADDFKG
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	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESYADDFKGR FVFSDDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSS
948	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYTFITISNLQPEDATYFCQHFRTLPWTFGQGTKVEIK
949	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESYADDFKGR FVFSDDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GSGTDYTFITISNLQPEDATYFCQHFRTLPWTFGQGTKVEIK

950	BCMA-95 HL x CD3 HL	BC C6-98- A1-G9 HL x CD3 HL	molécula bienespecifica	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGGGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYFTFTISNLQPEDIAITYFCQHFRTLPWTFGQGTKEIKSGGGGSEVQLVFSGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGGGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTIEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTLVS PGGTVTLLTCGSSTGAVTSGNYFNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPAREFSGSLLGGKAAITLSGV QPEDEARYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGGGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLLTVTVSS
958	BCMA-96	BC C6 98-A1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GTDYFTFTISNLQPEDIAITYCQQGNTLPWTFGQGTKEIK
959	BCMA-96	BC C6 98-A1	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGGGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYFTFTISNLQPEDIAITYCQQGNTLPWTFGQGTKEIK
960	BCMA-96 HL x CD3 HL	BC C6 98-A1 HL x CD3 HL	molécula bienespecifica	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGGGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYFTFTISNLQPEDIAITYCQQGNTLPWTFGQGTKEIKSGGGGSEVQLVFSGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGGGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTIEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTLVS PGGTVTLLTCGSSTGAVTSGNYFNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPAREFSGSLLGGKAAITLSGV QPEDEARYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

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	HGYDGYHLFDY
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 FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTSLTVTVSS
968	BCMA-97	BC B12-33-G2-B2	VL	aa	DIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIK
969	BCMA-97	BC B12-33-G2-B2	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTSLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIK
970	BCMA-97 HL x CD3 HL	BC B12-33-G2-B2 HL x CD3 HL	molécula biespecifi ca	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTSLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRL LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGI EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDSKNTAYLQMN NLKTFDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTSLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGTIVVTPQEPSTVS PGGTVTITCGSSTGAVTISGNYFNWVQQKPGQAPRGLIGGTTKFLAPGTARFSCSLIGGKAALTISGV QPEDFAFYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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	HGYDGYHLFDY
974	BCMA-98	BC B12-33-	VL CDR1	aa	RANQGISNNLN

		A4-B2			
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	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNASTLYLQMDSLRSED TAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGT LVT VSS
978	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRANQGISNNLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIK
979	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNASTLYLQMDSLRSED TAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGT LVT VSSGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRANQGISNNLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIK
980	BCMA-98 HL x CD3 HL	BC B12-33-A4-B2 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNASTLYLQMDSLRSED TAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGT LVT VSSGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRANQGISNNLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIKSGGGGSRVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYTLQMN NIKTEDTAVYYCVRHGNEFGNSYLSYWAYWGQGT LVT VSSGGGSGGGGSGGGGSGT VVTQEPSTVTS PGGT VTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQOKFGQAPRLIGGTKEFLAPGT PARFSGSLGGKAALTLGGV QPEDFATYYCVLWYSNRWVFGGQTKLTVL
981	BCMA-99	BC B12-33-A5-B2	VH CDR1	aa	NFDMA
982	BCMA-99	BC B12-33-A5-B2	VH CDR2	aa	SITGGGDTYYADSVKG
983	BCMA-99	BC B12-33-A5-B2	VH CDR3	aa	HGYDGYHLFDY
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	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNASTLYLQMDSLRSED TAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGT LVT VSS

175

988	BCMA-99	BC B12-33-A5-B2	VL	aa	DIQMTQSPSSMSASVGDRVITITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIK
989	BCMA-99	BC B12-33-A5-B2	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMDSLRSEDATAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTSLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSMSASVGDRVITITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIK
990	BCMA-99 HL x CD3 HL	BC B12-33-A5-B2 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMDSLRSEDATAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTSLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSMSASVGDRVITITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVPSGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGT EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTSLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQFPSITVS PGGTVTITCGSSTGAVTSGNYFNWVQQKPGQAERGLIGGTKEIAPGTPARFSGSLSGKAALTISGV QPEDFAHYCYVLYWSNRWVFGGGTKLTVL
991	BCMA-100	BC B12-33-A5-C10	VH CDR1	aa	NFDMA
992	BCMA-100	BC B12-33-A5-C10	VH CDR2	aa	SITTTGGGDTYYADSVKG
993	BCMA-100	BC B12-33-A5-C10	VH CDR3	aa	HGYDGYHLFDY
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	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMDSLRSEDATAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTSLTVTVSS
998	BCMA-100	BC B12-33-A5-C10	VL	aa	DIQMTQSPSSMSASVGDRVITITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSSLQPEDFATYYCQQFAHLPYTFGQGTKLEIK
999	BCMA-100	BC B12-33-A5-C10	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMDSLRSEDATAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTSLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSMSASVGDRVITITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSSLQPEDFATYYCQQFAHLPYTFGQGTKLEIK

1000	BCMA-100 HL x CD3 HL	BC B12-33- A5-C10 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTLLTVTVSSGGGGSGGGSGGGG GSDIQMTQSPSSMSASVGDRTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLPEDFATYYCQQFAHLPTTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGETFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTFDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLTVS PGGTVTLLTCGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGKKAALTLSGV QPEDFAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVI
1001	BCMA humano		humano	na	atgttgcatgagtgctgggcagtgctcccaaatgaatattttgacagtttggtgcatgcttgcatatc cttgtaacttcgatgttcttctaatactcctccttaacatgtcagcgttattgtaagtgaagtgt gaccaattcagtgaaaggaacgaatgcgattctctggacctgtttgggactgagcttaataatttct ttggcagttttcgtgctaattgttttgctaaggaagataaaactctgaaccattaaaggacgagttta aaaacacaggatcaggtctcctgggcatggctaacttgacctggaaaagagcaggactggtgatga aattattcttccgagaggcctcgagtacacgggtggaagaatgcacctgtgaagactgcatcaagagc aaaccgaaggtcgactctgaccttgctttccactcccagctatggaggaaggcgcaaccattcttg tcaccacgaaaacgaatgaclattgcaagagcctgccagctgctttgagtgtacggagatagagaa atcaatttctgctaggtaa
1002	BCMA humano		humano	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLHLHACIPCLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAILWTCGLSLIIS LAVFVLMFLLRKINSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRGTGDEIILPRGLETVVEECTCEDCIKS KPKVDSDFHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCKSLPAALSATEIEKSISAR
1003	BCMA murino		murino	na	atggcgcaacagtggttccacagtgaaatattttgacagtgctgctgcatgcttgcaaaccgtgctact tgcatgttccaacctcctgcaacctgtcagccttactgtgatccaagcgtgaccagttcagtgaa agggacgtacacgggtgctctggatcttcttggggctgaccttggtcctctctttggcacttttcaca atctcattcttgctgaggaagatgaaccccgaggccctgaaggacgagcctcaaagcccagggtcagc ttgacggatcggctcagctggacaaggccgacaccgagctgactaggatcagggtggtgacgacag gatctttccccgaagcctggagtatacagtggaagagtgcacctgtgaggactgtgtcaagagcaaa cccaagggggattctgacctttcttcccgttccagccatggaggagggggcaaccattcttggtca ccacaaaaacgggtgactacggcaagtcaagtgtgccaaactgctttgcaaagtgtcatggggatgga gaagccaactcacactagataa
1004	BCMA murino		murino	aa	MAQQCFHSEYFDSLHLHACKPCHLRCSNPPATCQPYCDPSVTSSVKGTYYTVLWIFLGLTLVLSLALFT ISFLLRKMNPEALKDEPQSPGQLDGSALQDLKADTELTRIRAGDDRIFFRSLEYTVVEECTCEDCVKSK PKGDSDFHCFPLPAMEEGATILVTTKTGDYKSSVPTALQSVGMMEKPTHTR
1005	BCMA de macaco		rhesus	na	atgttgcatgagtgctgggcagtgctcccaaatgaatattttgacagtttggtgcatgattgcaaac cttgtaacttcgatgttctagtactcctccttaacatgtcagcgttattgcaatgcaagtatgac caattcagtgaaaggaatgaatgcgattctctggacctgtttgggactgagcttgataatttctttg

				gcagttttcgtgctaacgtttttgctaaggaagatgagctctgaaccattaaggatgagtttaaaa acacaggatcaggtctcctgggcatggctaacattgacctggaaaagggcaggactggatgaaat tggtcttccaagaggcctggagtacacgggtggaagaatgcacctgtgaagactgcatcaagaataaa ccaaagggttgattctgaccattgctttccactcccagccatggaggaaggcgcaaccattctcgta ccacgaaaacgaatgactattgcaatagcctgtcagctgctttgagtgttacggagatagagaaatc aatttctgctaggtaa
1006	BCMA de macaco	rhesus	aa	MLQMARQCSQNEYFDSLHDCCKPCQLRCSSTPPLTCQRYCNASMTNSVKGMNAILWTCLGLSLIISL AVFVLTFLLRKMSSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKRTGDEIVLPRGLEYTVEECTCEDCIKNK PKVDSHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCNLSAALSVEIEKSISAR
1007	ECD BCMA hu= posiciones 1-54 de SEQ ID NO: 1002	humano	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPQQLRCSSTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA
1008	ECD BCMA mu= posiciones 1-49 de SEQ ID NO: 1004	murino	aa	MAQQCFHSEYFDSLHACKPCHLRCSNPPATCQPYCDPSVTSSVKGTYT
1009	ECD BCMA hu / E1 murino	quimérico hu / mu	aa	MAQQCSQNEYFDSLHACIPQQLRCSSTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA
1010	ECD BCMA hu / E2 murino	quimérico hu / mu	aa	MLQMAGQCFHSEYFDSLHACIPQQLRCSSTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA
1011	ECD BCMA hu / E3 murino	quimérico hu / mu	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPCHLRCSNPPATCQPYCNASVTNSVKGTNA
1012	ECD BCMA hu / E4 murino	quimérico hu / mu	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPQQLRCSSTPPLTCQRYCDPSVTSSVKGTYT
1013	ECD BCMA hu / E5 murino	quimérico hu / mu	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLHACKPCQLRCSSTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA
1014	ECD BCMA hu / E6 murino	quimérico hu / mu	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPCHLRCSSTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA
1015	ECD BCMA hu / E7 murino	quimérico hu / mu	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPQQLRCSSTPPLTCQPYCNASVTNSVKGTNA
1016	clúster de epitopes 3 de BCMA hu	humano	aa	CQLRCSSTPPLTCQRYC
1017	clúster de epitopes 3 de BCMA ma	macaco	aa	CQLRCSSTPPLTCQRYC
1018	clúster de epitopes 1 de BCMA hu	humano	aa	MLQMAGQ
1019	clúster de epitopes 4 de BCMA hu	humano	aa	NASVTNSVKGTNA
1020	clúster de epitopes 1 de BCMA ma	macaco	aa	MLQMARQ

1021	clúster de epitopes 4 de BCMA ma		macaco	aa	NASMTNSVKGMNA
1022	BCMA-101	BC 5G9	VH CDR1	aa	GFTFSNYDMA
1023	BCMA-101	BC 5G9	VH CDR2	aa	SIITSGGDNYRDSVKG
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	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPT KGLEWVASIITSGGDNYRDSVKGR FTVSRD NAKSTLYLQMDSLRSED TATYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSS
1029	BCMA-101	BC 5G9	VL	aa	ETVMTQSPTSMSTSIGERVTLNCKASQSVGINVDWYQQTPGQSPKLLIYGASNRHTGVPDRFTGSGF GRDFTLTISNVEAEDLAVYYCLQYGSIPFTFGSGTKLELK
1030	BCMA-101	BC 5G9	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPT KGLEWVASIITSGGDNYRDSVKGR FTVSRD NAKSTLYLQMDSLRSED TATYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGGSGG GGSETVMTQSPTSMSTSIGERVTLNCKASQSVGINVDWYQQTPGQSPKLLIYGASNRHTGVPDRFTG SGFGRDFTLTISNVEAEDLAVYYCLQYGSIPFTFGSGTKLELK
1031	BCMA-102	BC 244-A7	VH CDR1	aa	GYTFTNHH
1032	BCMA-102	BC 244-A7	VH CDR2	aa	YINPYNDDTEYNEKFKG
1033	BCMA-102	BC 244-A7	VH CDR3	aa	DGYRDMVMDY
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	EVQLVEQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTNHHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDDTEYNEKFKG KATLTSDKSSTTAYMELSSLTSEDSAVYYCARDGYRDMVMDYWGQGT TVTVSS
1038	BCMA-102	BC 244-A7	VL	aa	ELVMTQT PSSLASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS

180

					GTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGGGKLEIK
1039	BCMA-102	BC 244-A7	scFv	aa	EVQLVEQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTHNIIHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDDEYNEKFKG KATLTSDKSSTTAYMELSSLTSEDSAVYYCARDGYRDMVDYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSELVMTQTPSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSG SGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGGGKLEIK
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	QDYITDYMGFAY
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	EVQLVEESGGGLLPGRSLKLSAASGFTFSNYDMAWVRQAPTKGLEWVASISTRGDITSYRDSVKG RFTISRDNASTLYLQMDSLRSEDATYYCARQDYITDYMGFAYWGQGTITVTVSS
1047	BCMA-103	BC 263-A4	VL	aa	ELVMTQSPASLSASLGSETVTIECRASEDIYNGLAWYQQKPGKSPQLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTQYSLKISGMQPEDEANYFCQQSYKYPLTFGSGTKLELK
1048	BCMA-103	BC 263-A4	scFv	aa	EVQLVEESGGGLLPGRSLKLSAASGFTFSNYDMAWVRQAPTKGLEWVASISTRGDITSYRDSVKG RFTISRDNASTLYLQMDSLRSEDATYYCARQDYITDYMGFAYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGG GELVMTQSPASLSASLGSETVTIECRASEDIYNGLAWYQQKPGKSPQLLIYGASSLQDGVPSRFSGSG SGTQYSLKISGMQPEDEANYFCQQSYKYPLTFGSGTKLELKGS
1049	BCMA-104	BC 271-C3	VH CDR1	aa	GFTFSNFDMA
1050	BCMA-104	BC 271-C3	VH CDR2	aa	SITTTGGGDTYYRDSVKG
1051	BCMA-104	BC 271-C3	VH CDR3	aa	HGYDGYHLFDY
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 RFTISRDNASTLYLQMDSLRSEDATATYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGASVTVSS
1056	BCMA-104	BC 271-C3	VL	aa	ELVMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNYLNWYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYSLTINSLEPEDFAVYYCQQYDISSYTFGAGTKLEIK
1057	BCMA-104	BC 271-C3	scFv	aa	EVQLVEESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPTRGLEWVASITTGGGDTYYRDSVKG RFTISRDNASTLYLQMDSLRSEDATATYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGASVTVSSGGGGSGGGGSGG 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	HGYDGYHLFDY
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 RFTISRDNASTLYLQMDSLRSEDATATYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTSLTVSS
1065	BCMA-105	BC 265-E5	VL	aa	ELVMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNHLNWYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYSLTINSLEPEDFAMYYCQQYDSFPLTFGSGTKLEIK
1066	BCMA-105	BC 265-E5	scFv	aa	EVQLVEESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPTRGLEWVASITTGGGDTYYRDSVKG RFTISRDNASTLYLQMDSLRSEDATATYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTSLTVSSGGGGSGGGGSGG GGSELVMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNHLNWYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPSRFSG SGSGTDYSLTINSLEPEDFAMYYCQQYDSFPLTFGSGTKLEIK
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	HGYDGYHLFDY
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	EVQLVEESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPTRGLEWVASITTTGGGDTYYRDSVKGRFTISRDNASTLYLQMDSLRSEDATATYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGVMTVSS
1074	BCMA-106	BC271-B12	VL	aa	ELVMTQTTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNNLNWYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISSELPEDFAMYYCQQFDTSPTYFGAGTKLEIK
1075	BCMA-106	BC271-B12	scFv	aa	EVQLVEESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPTRGLEWVASITTTGGGDTYYRDSVKGRFTISRDNASTLYLQMDSLRSEDATATYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGVMTVSSGGGGSGGGSGGGGGSELVMTQTTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNNLNWYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISSELPEDFAMYYCQQFDTSPTYFGAGTKLEIK
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	EVQLVEQSGPELVKPGASVKISCKVSGYSFPDYYINWVKQRPGQGLEWIGWIYFASGNSEYNERFTGKATLTVDTSNTAYMQLSSLTSEDATAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTITVTVSS
1083	BCMA-107	BC 247-A4	VL	aa	ELVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGADFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPYTFGGGTKEIK
1084	BCMA-107	BC 247-A4	scFv	aa	EVQLVEQSGPELVKPGASVKISCKVSGYSFPDYYINWVKQRPGQGLEWIGWIYFASGNSEYNERFTGKATLTVDTSNTAYMQLSSLTSEDATAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGGGGSELVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGADFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPYTFGGGTKEIK
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	LYDWDYFDV
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 KATLTVDTSNTAYMQLSSLTSEDVAVYFCASLYDWDYFDVWGQGTTTVTVSS
1092	BCMA-108	BC 246-B6	VL	aa	ELVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPGRF SGSGSGTDFTLKINRVEAEDLGVIYCFQGSHPVWTFGGGTKLEIK
1093	BCMA-108	BC 246-B6	scFv	aa	EVQLVEQSGPQLVKPGASVKISCKVSGYSFPDYYINWVKQRPGQGLEWIGWIYFASGNSEYNERFTG KATLTVDTSNTAYMQLSSLTSEDVAVYFCASLYDWDYFDVWGQGTTTVTVSSGGGGSGGGSGGGG SELVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPGR FSGSGSGTDFTLKINRVEAEDLGVIYCFQGSHPVWTFGGGTKLEIK

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 de BCMA (CQLRCSSNTPPLTCQRYC); y
 - (b) el segundo dominio de unión es capaz de unirse al complejo CD3 receptor de células T; yen donde el clúster de epítopes 3 de BCMA corresponde a los residuos aminoácidos 24 a 41 de la secuencia tal como se muestra en la SEQ ID NO: 1002, 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:
 - (1) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 161, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 162, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 163, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 164, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 165 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 166;
 - (2) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 171, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 172, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 173, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 174, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 175 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 176;
 - (3) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 181, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 182, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 183, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 184, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 185 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 186;
 - (4) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 191, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 192, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 193, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 194, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 195 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 196;
 - (5) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 201, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 202, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 203, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 204, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 205 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 206;
 - (6) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 211, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 212, CDR-H3 como se describe en SEQ ID

- NO: 213, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO:214 , CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 215 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 216;
- (7) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 221, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 222, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 223, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 224, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 225 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 226;
- (8) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 621, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 622, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 623, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 624, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 625 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 626;
- (9) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 631, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 632, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 633, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 634, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 635 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 636;
- (10) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 641, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 642, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 643, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 644, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 645 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 646;
- (11) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 651, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 652, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 653, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 654, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 655 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 656;
- (12) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 661, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 662, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 663, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 664, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 665 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 666;
- (13) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 671, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 672, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 673, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 674, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 675 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 676;
- (14) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 681, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 682, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 683, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 684, CDR-L2 como

se describe en SEQ ID NO: 685 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 686;

- (15) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 691, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 692, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 693, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 694, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 695 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 696;
- (16) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 701, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 702, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 703, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 704, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 705 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 706;
- (17) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 711, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 712, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 713, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 714, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 715 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 716;
- (18) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 721, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 722, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 723, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 724, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 725 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 726;
- (19) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 731, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 732, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 733, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 734, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 735 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 736;
- (20) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 741, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 742, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 743, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 744, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 745 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 746;
- (21) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 751, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 752, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 753, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 754, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 755 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 756;
- (22) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 761, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 762, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 763, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 764, CDR-L2 como

se describe en SEQ ID NO: 765 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 766;

- (23) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 771, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 772, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 773, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 774, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 775 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 776;
- (24) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 781, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 782, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 783, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 784, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 785 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 786;
- (25) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 791, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 792, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 793, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 794, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 795 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 796;
- (26) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 801, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 802, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 803, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 804, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 805 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 806;
- (27) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 811, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 812, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 813, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 814, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 815 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 816;
- (28) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 821, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 822, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 823, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 824, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 825 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 826;
- (29) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 831, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 832, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 833, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 834, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 835 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 836;
- (30) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 961, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 962, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 963, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 964, CDR-L2 como

se describe en SEQ ID NO: 965 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 966;

(31) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 971, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 972, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 973, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 974, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 975 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 976;

(32) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 981, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 982, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 983, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 984, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 985 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 986; y

(33) CDR-H1 como se describe en SEQ ID NO: 991, CDR-H2 como se describe en SEQ ID NO: 992, CDR-H3 como se describe en SEQ ID NO: 993, CDR-L1 como se describe en SEQ ID NO: 994, CDR-L2 como se describe en SEQ ID NO: 995 y CDR-L3 como se describe en SEQ ID NO: 996.

2. La molécula de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el primer dominio de unión es capaz de unirse al clúster de epítopes 3 de BCMA de macaco (CQLRCSSTPPLTCQRYC).
3. La molécula de unión de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el segundo dominio de unión es capaz de unirse a CD3 épsilon.
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 humano y a CD3 de macaco.
5. 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.
6. La molécula de unión de acuerdo con la reivindicación 5, la cual está seleccionada a partir del grupo que consiste de (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 una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el primer dominio de unión comprende una región VH seleccionada a partir del grupo que consiste de regiones VH tal como se describen en SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 197, SEQ ID

NO: 207, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 627, SEQ ID NO: 637, SEQ ID NO: 647, SEQ ID NO: 657, SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 677, SEQ ID NO: 687, SEQ ID NO: 697, SEQ ID NO: 707, SEQ ID NO: 717, SEQ ID NO: 727, SEQ ID NO: 737, SEQ ID NO: 747, SEQ ID NO: 757, SEQ ID NO: 767, SEQ ID NO: 777, SEQ ID NO: 787, SEQ ID NO: 797, SEQ ID NO: 807, SEQ ID NO: 817, SEQ ID NO: 827, SEQ ID NO: 837, SEQ ID NO: 967, SEQ ID NO: 977, SEQ ID NO: 987, y SEQ ID NO: 997.

8. 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 describen en SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 628, SEQ ID NO: 638, SEQ ID NO: 648, SEQ ID NO: 658, SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 678, SEQ ID NO: 688, SEQ ID NO: 698, SEQ ID NO: 708, SEQ ID NO: 718, SEQ ID NO: 728, SEQ ID NO: 738, SEQ ID NO: 748, SEQ ID NO: 758, SEQ ID NO: 768, SEQ ID NO: 778, SEQ ID NO: 788, SEQ ID NO: 798, SEQ ID NO: 808, SEQ ID NO: 818, SEQ ID NO: 828, SEQ ID NO: 838, SEQ ID NO: 968, SEQ ID NO: 978, SEQ ID NO: 988, y SEQ ID NO: 998.
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 y una región VL seleccionada a partir del grupo que consiste en:
 - (1) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 167, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 168;
 - (2) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 177, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 178;
 - (3) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 187, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 188;
 - (4) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 197, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 198;
 - (5) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 207, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 208;
 - (6) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 217, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 218;
 - (7) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 227, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 228;
 - (8) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 627, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 628;
 - (9) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 637, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 638;

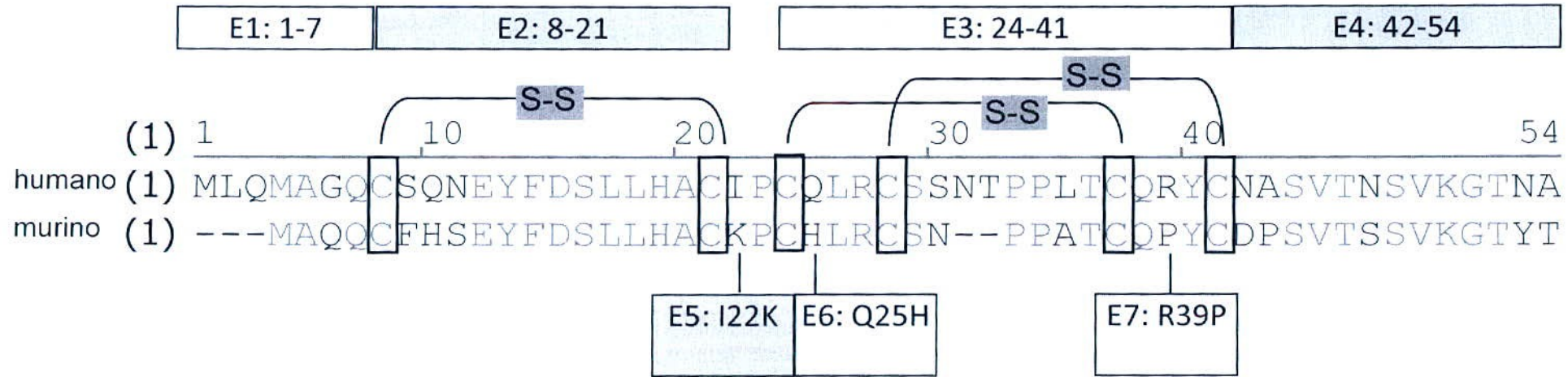
- 91
- (10) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 647, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 648;
 - (11) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 657, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 658;
 - (12) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 667, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 668;
 - (13) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 677, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 678;
 - (14) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 687, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 688;
 - (15) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 697, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 698;
 - (16) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 707, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 708;
 - (17) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 717, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 718;
 - (18) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 727, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 728;
 - (19) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 737, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 738;
 - (20) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 747, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 748;
 - (21) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 757, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 758;
 - (22) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 767, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 768;
 - (23) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 777, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 778;
 - (24) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 787, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 788;
 - (25) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 797, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 798;
 - (26) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 807, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 808;
 - (27) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 817, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 818;
 - (28) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 827, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 828;
 - (29) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 837, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 838;

192

- (30) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 967, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 968;
 - (31) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 977, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 978;
 - (32) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 987, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 988; y
 - (33) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 997, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 998.
-
- 10. La molécula de unión de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el primer dominio de unión comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 629, SEQ ID NO: 639, SEQ ID NO: 649, SEQ ID NO: 659, SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 679, SEQ ID NO: 689, SEQ ID NO: 699, SEQ ID NO: 709, SEQ ID NO: 719, SEQ ID NO: 729, SEQ ID NO: 739, SEQ ID NO: 749, SEQ ID NO: 759, SEQ ID NO: 769, SEQ ID NO: 779, SEQ ID NO: 789, SEQ ID NO: 799, SEQ ID NO: 809, SEQ ID NO: 819, SEQ ID NO: 829, SEQ ID NO: 839, SEQ ID NO: 969, SEQ ID NO: 979, SEQ ID NO: 989, y SEQ ID NO: 999.
 - 11. La molécula de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 que tiene la secuencia de aminoácidos que se describe en la SEQ ID NO: 980.
 - 12. Una secuencia de ácido nucleico que codifica una molécula de unión tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
 - 13. Un vector que comprende una secuencia de ácido nucleico tal como se define en la reivindicación 12.
 - 14. Una célula hospedadora incapaz de conducir a un organismo completo, transformada o transfectada con la secuencia de ácido nucleico tal como se define en la reivindicación 12 o con el vector tal como se define en la reivindicación 13.
 - 15. Un procedimiento para la producción de una molécula de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, comprendiendo dicho proceso cultivar una célula hospedadora tal como se define en la reivindicación 14 bajo condiciones que permitan la expresión de la molécula de unión tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 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 con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o producida de acuerdo con el procedimiento de la reivindicación 15.
17. Un método para la generación de un anticuerpo, preferiblemente una molécula de unión biespecífica, la cual es capaz de unirse a BCMA, que comprende
 - (a) inmunizar un animal con un polipéptido que comprende un clúster de epítopes 3 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 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.

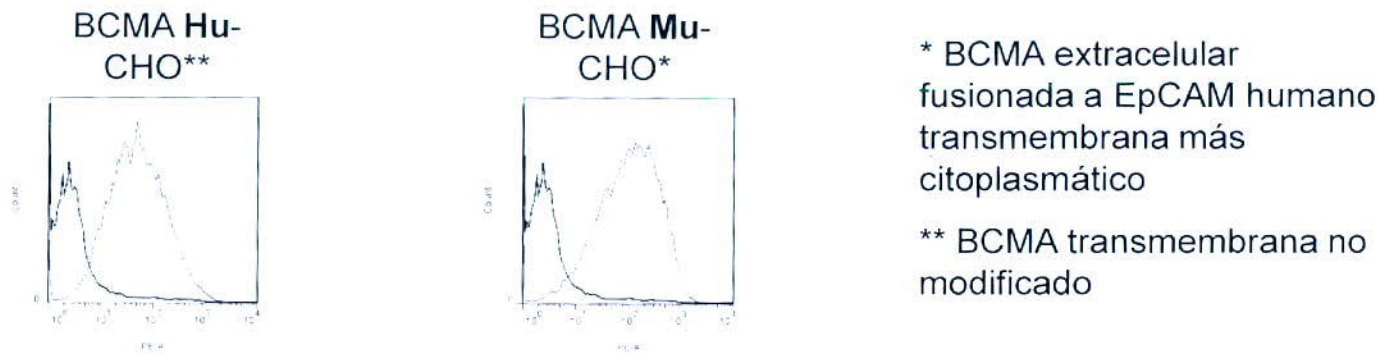
Figura 1



1/18

- 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



2/18

Figura 2b

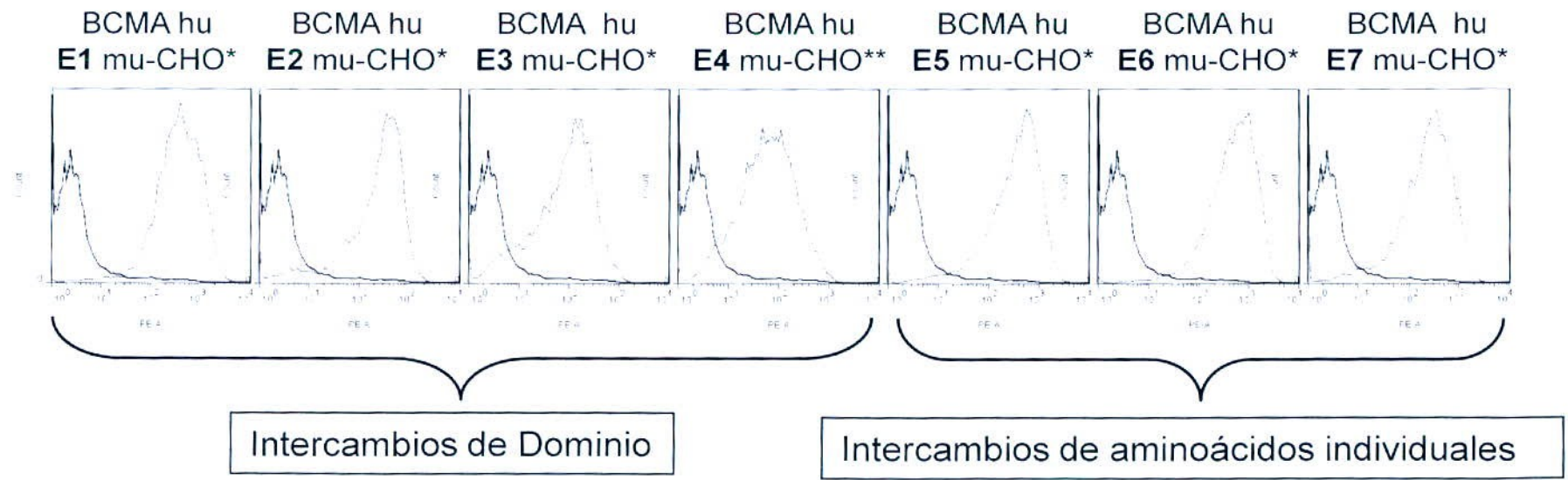
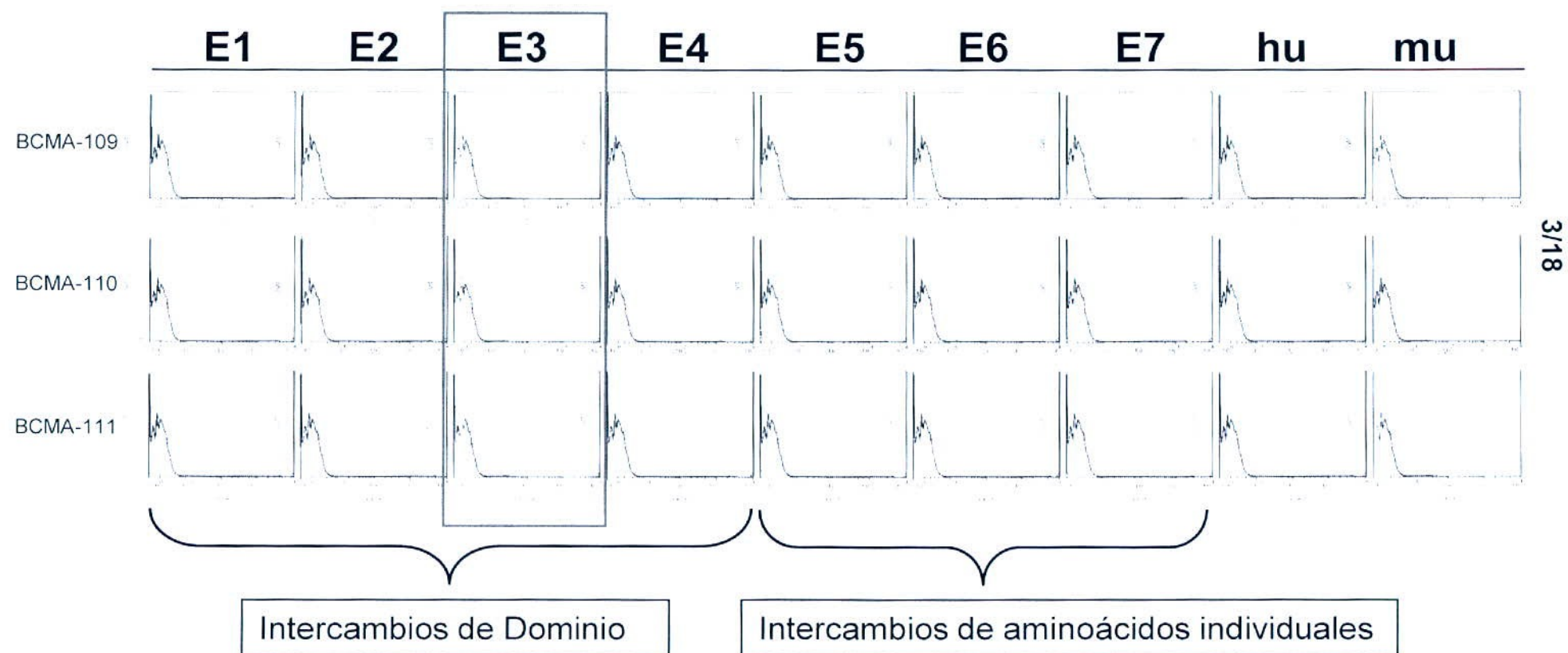
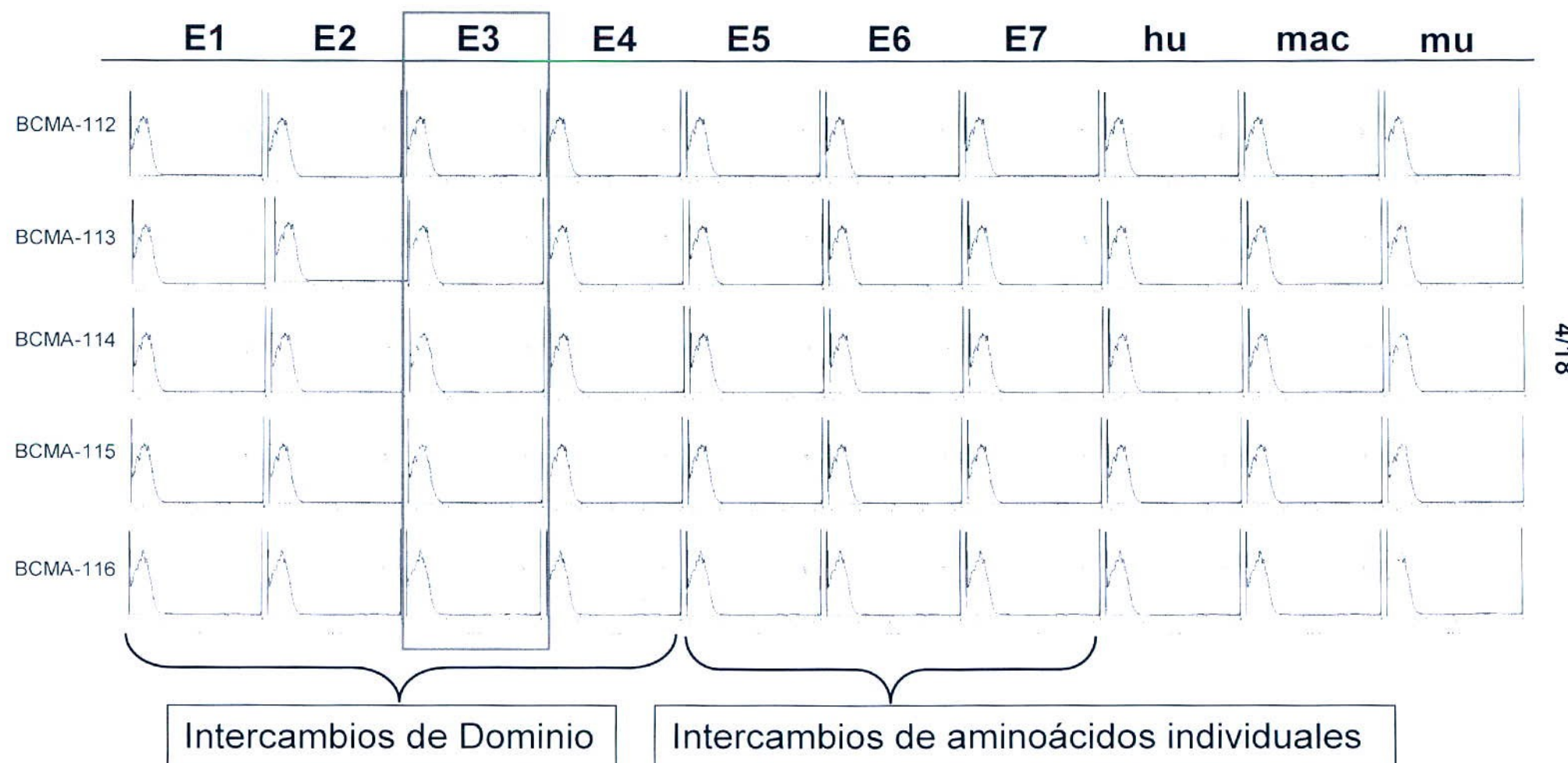


Figura 3



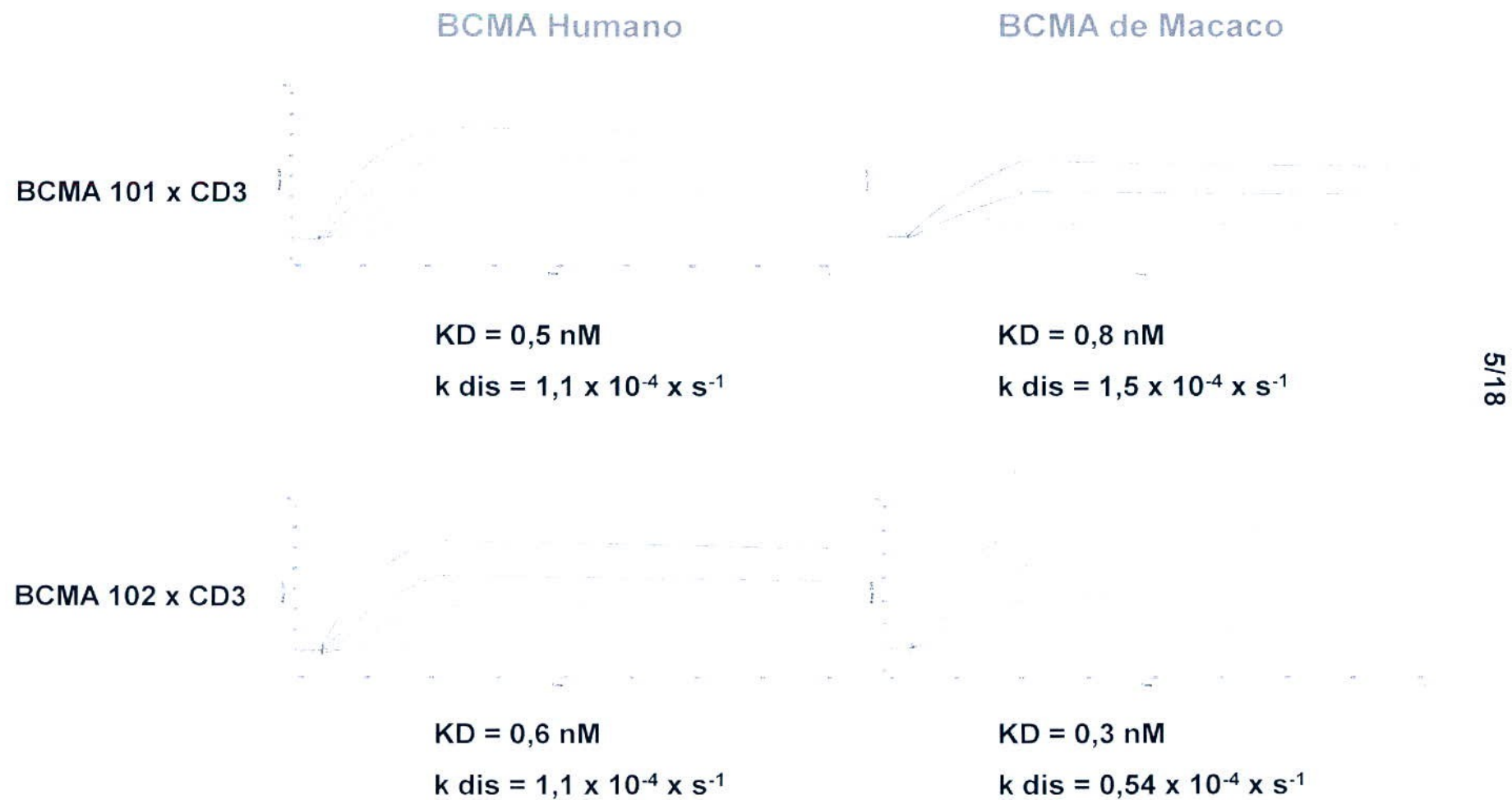
197

Figura 3 (continuac.)



197

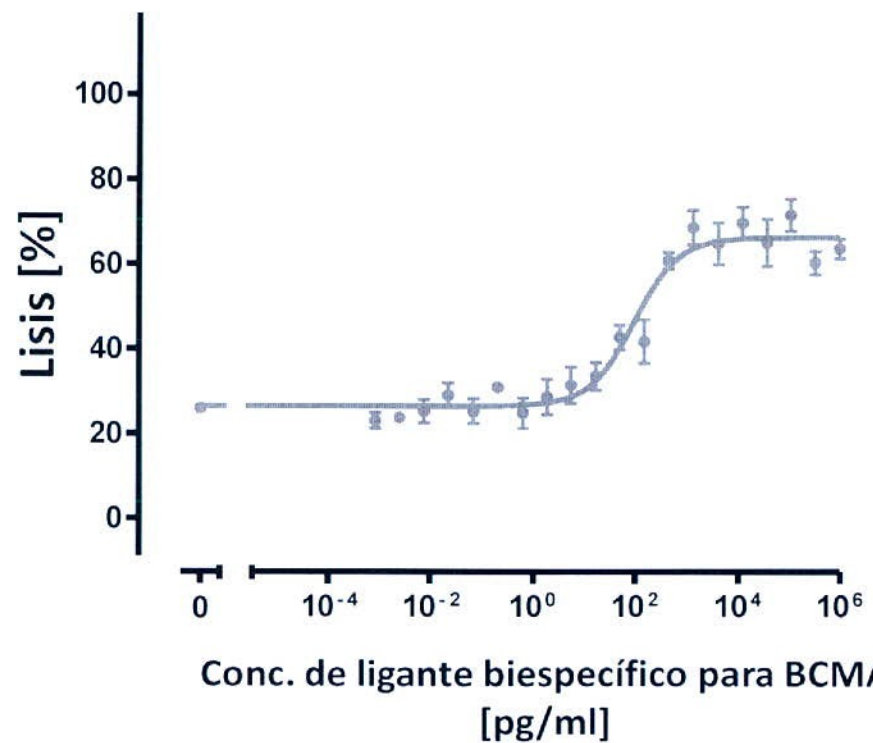
Figura 4



5/18

199

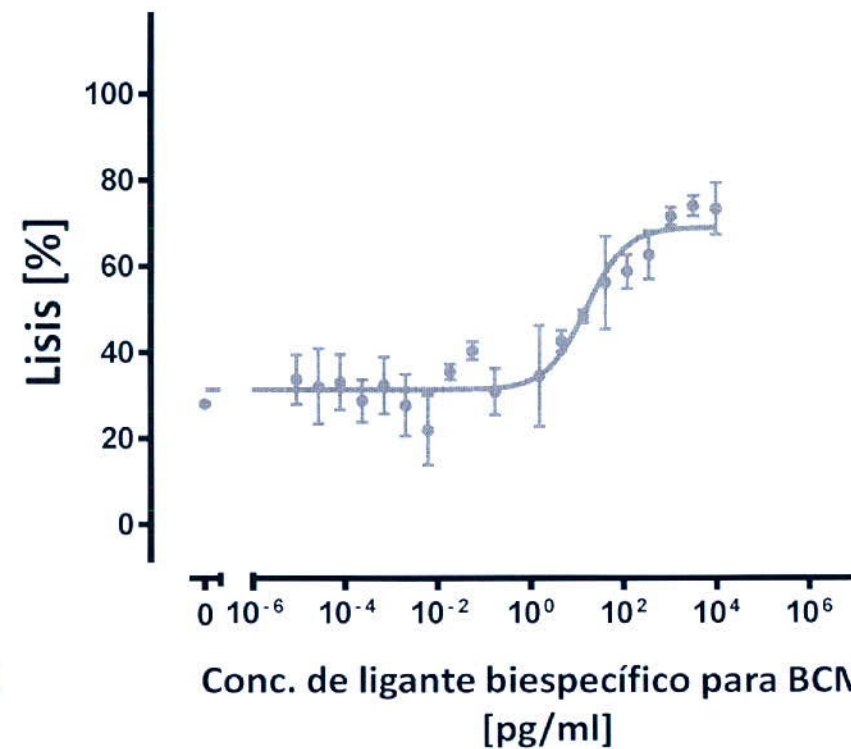
Figura 5



Conc. de ligante biespecífico para BCMA
[pg/ml]

Diana: células CHO transfectadas con BCMA
humano

$EC_{50} = 44,4$ pg/ml



Conc. de ligante biespecífico para BCMA
[pg/ml]

Diana: células CHO transfectadas con BCMA
de macaco

$EC_{50} = 14,2$ pg/ml

6/18

199

Figura 6

BCMA Humano

BCMA Macaco

CD3 Humano

CD3 Macaco

BCMA-34 x CD3



KD [nM] = 0.10
ka [1/Ms]: 4.8×10^5
Kd [1/s]: 4.9×10^{-5}

BCMA-34 x CD3



KD [nM] = 0.058
ka [1/Ms]: 4.8×10^5
Kd [1/s]: 2.8×10^{-5}

BCMA-34 x CD3



KD [nM] = 2.9
ka [1/Ms]: 1.1×10^6
Kd [1/s]: 3.1×10^{-3}

BCMA-34 x CD3



KD [nM] = 2.8
ka [1/Ms]: 1.5×10^6
Kd [1/s]: 4.3×10^{-3}

7/18

BCMA-98 x CD3



KD [nM] = 0.027
ka [1/Ms]: 3.4×10^5
Kd [1/s]: 9.2×10^{-6}

BCMA-98 x CD3



KD [nM] = 0.059
ka [1/Ms]: 3.3×10^5
Kd [1/s]: 1.9×10^{-5}

BCMA-98 x CD3



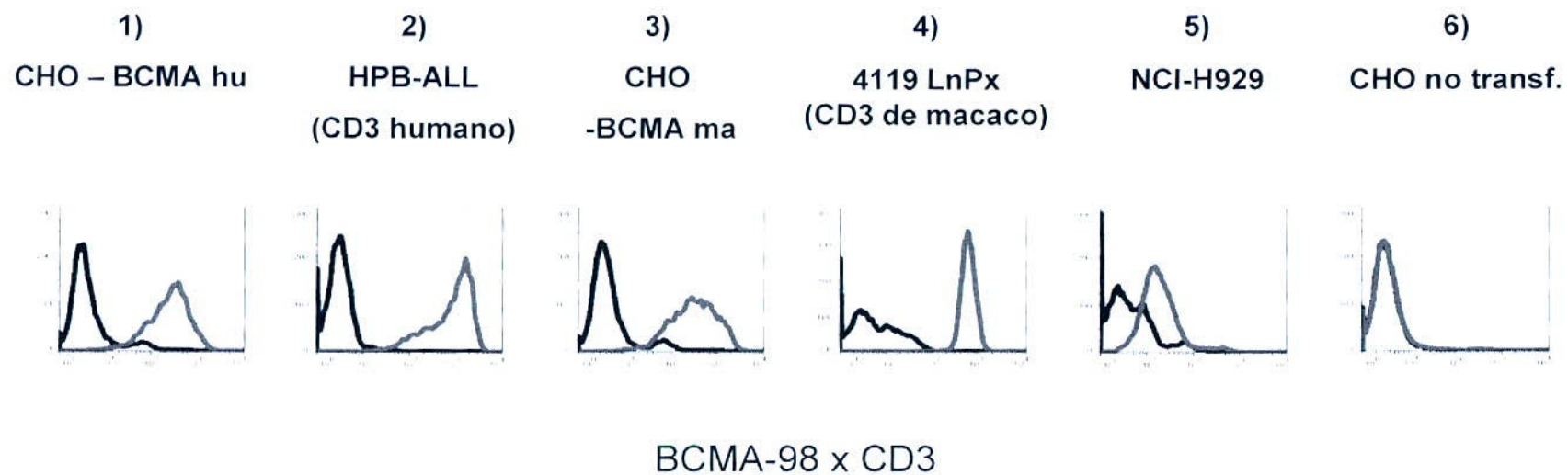
KD [nM] = 4.2
ka [1/Ms]: 1.1×10^6
Kd [1/s]: 4.4×10^{-3}

BCMA-98 x CD3



KD [nM] = 4.1
ka [1/Ms]: 1.4×10^6
Kd [1/s]: 5.7×10^{-3}

Figura 7



201
10/2/21

Figura 8

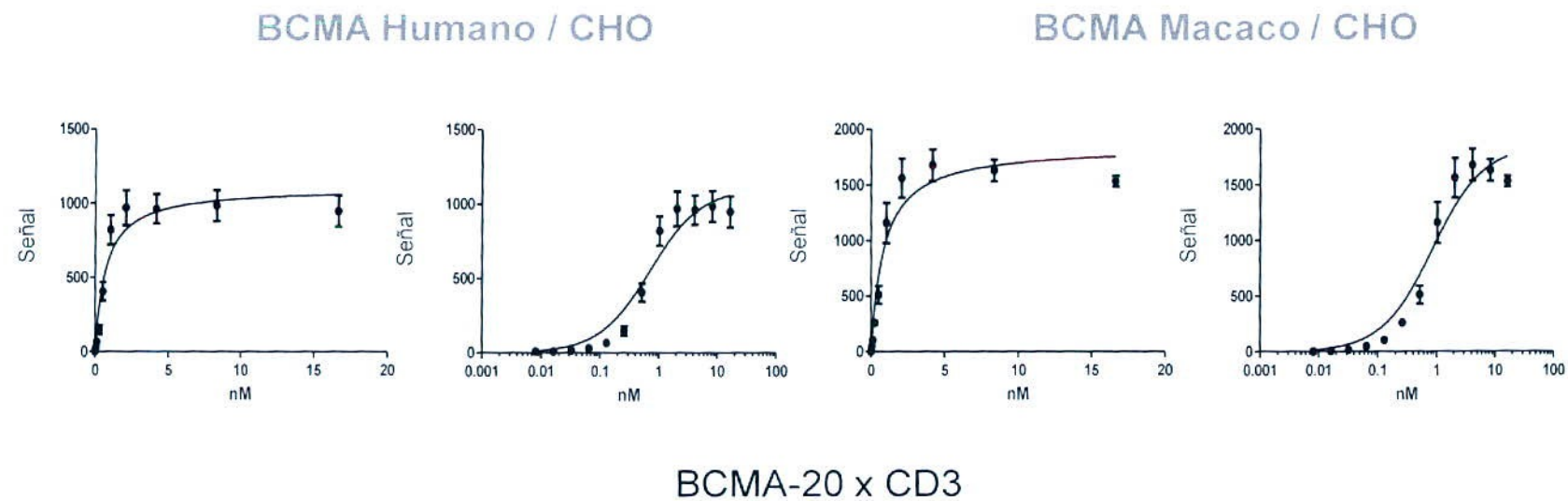
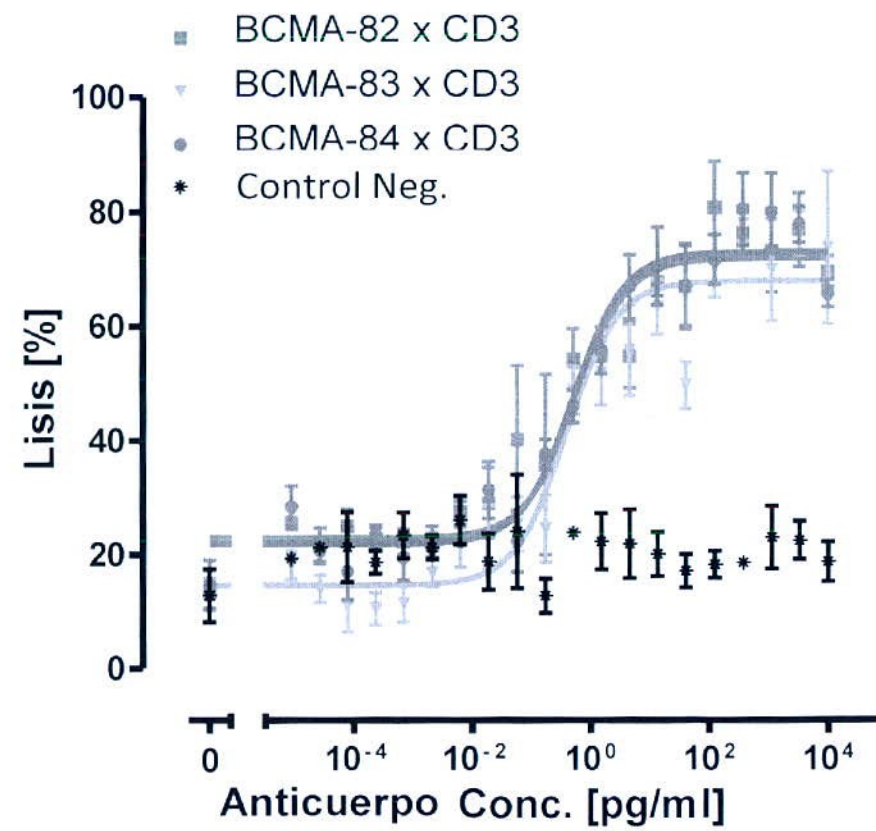
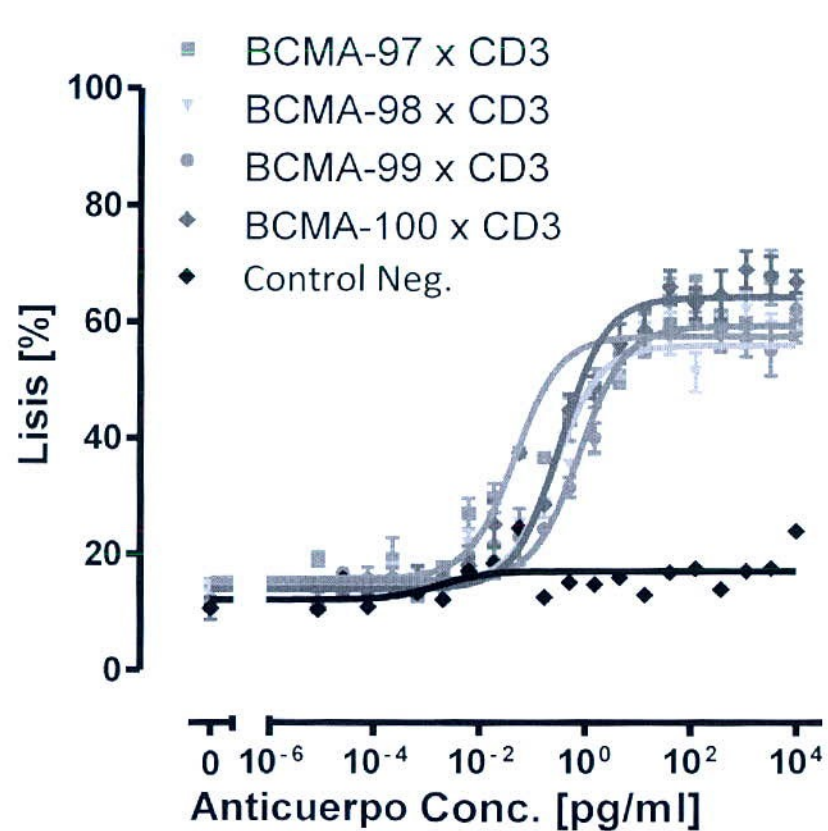


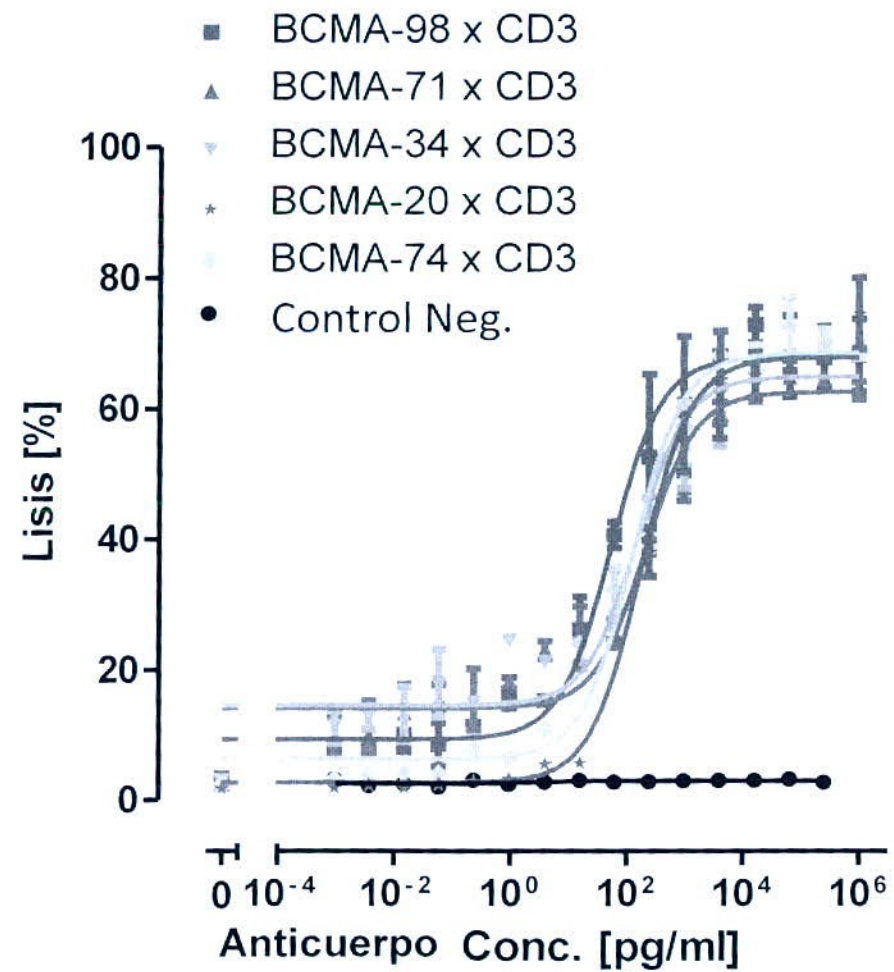
Figura 9



10/18

204

Figura 10

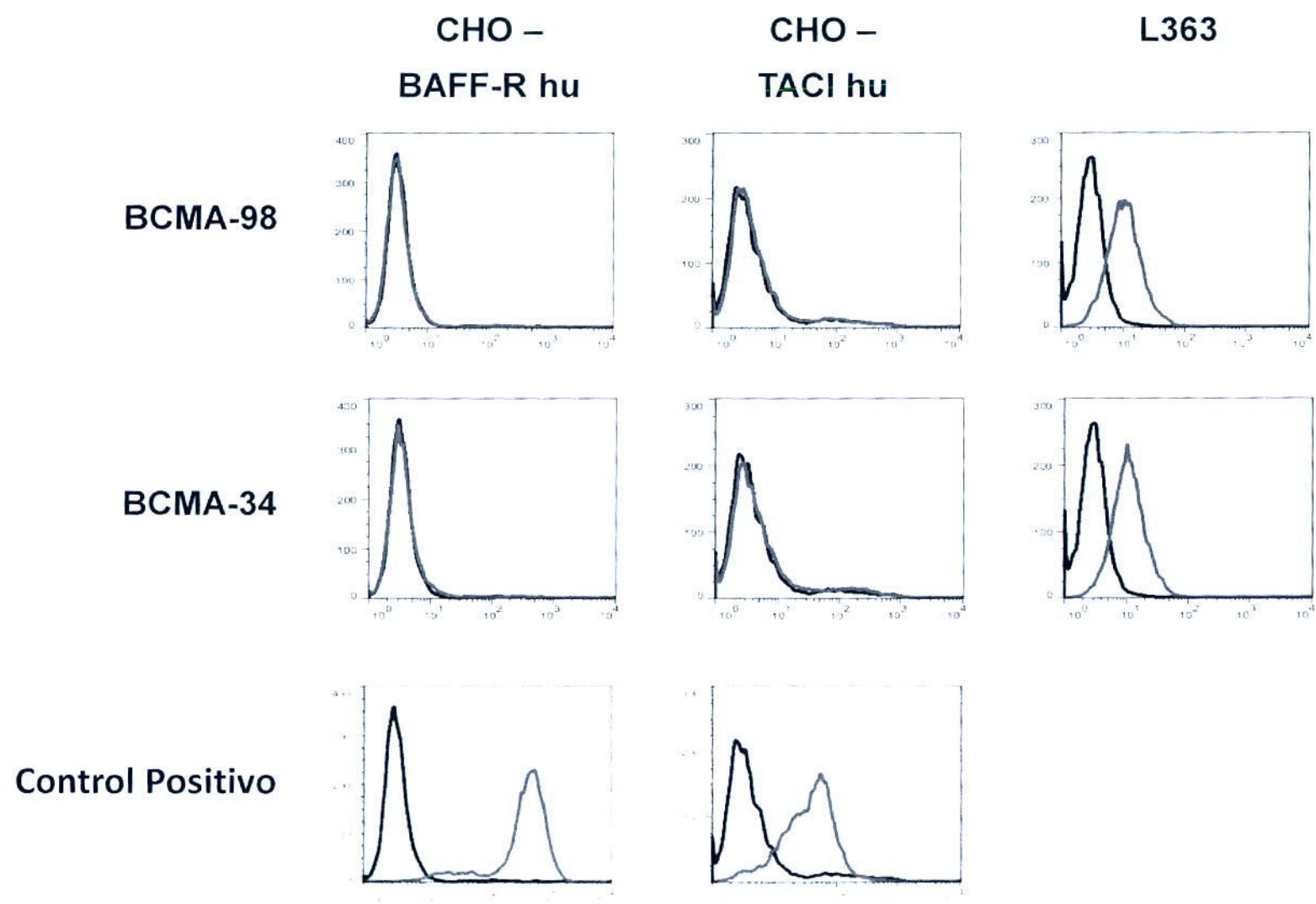


11/18

264

205

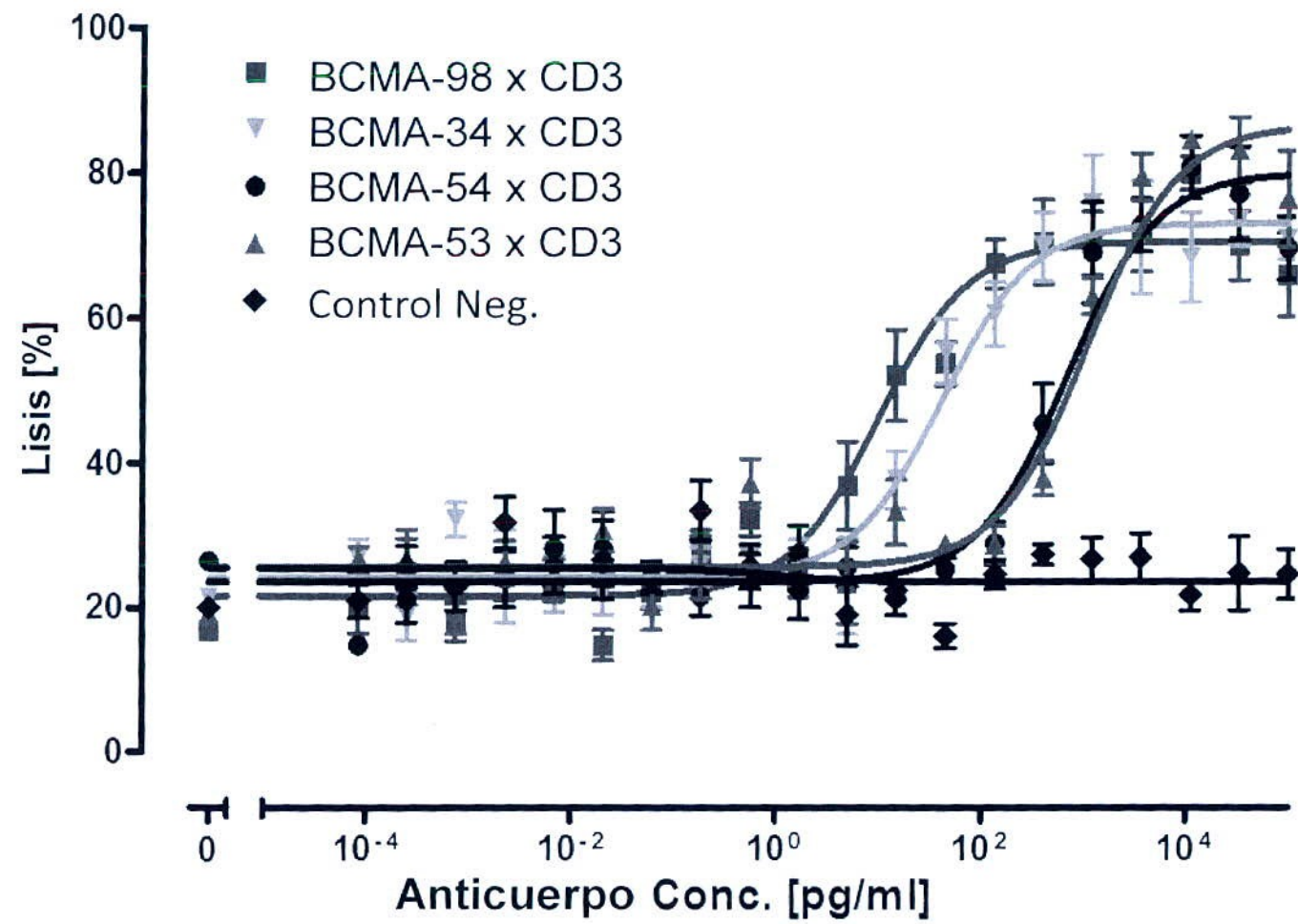
Figura 11



12/18

205

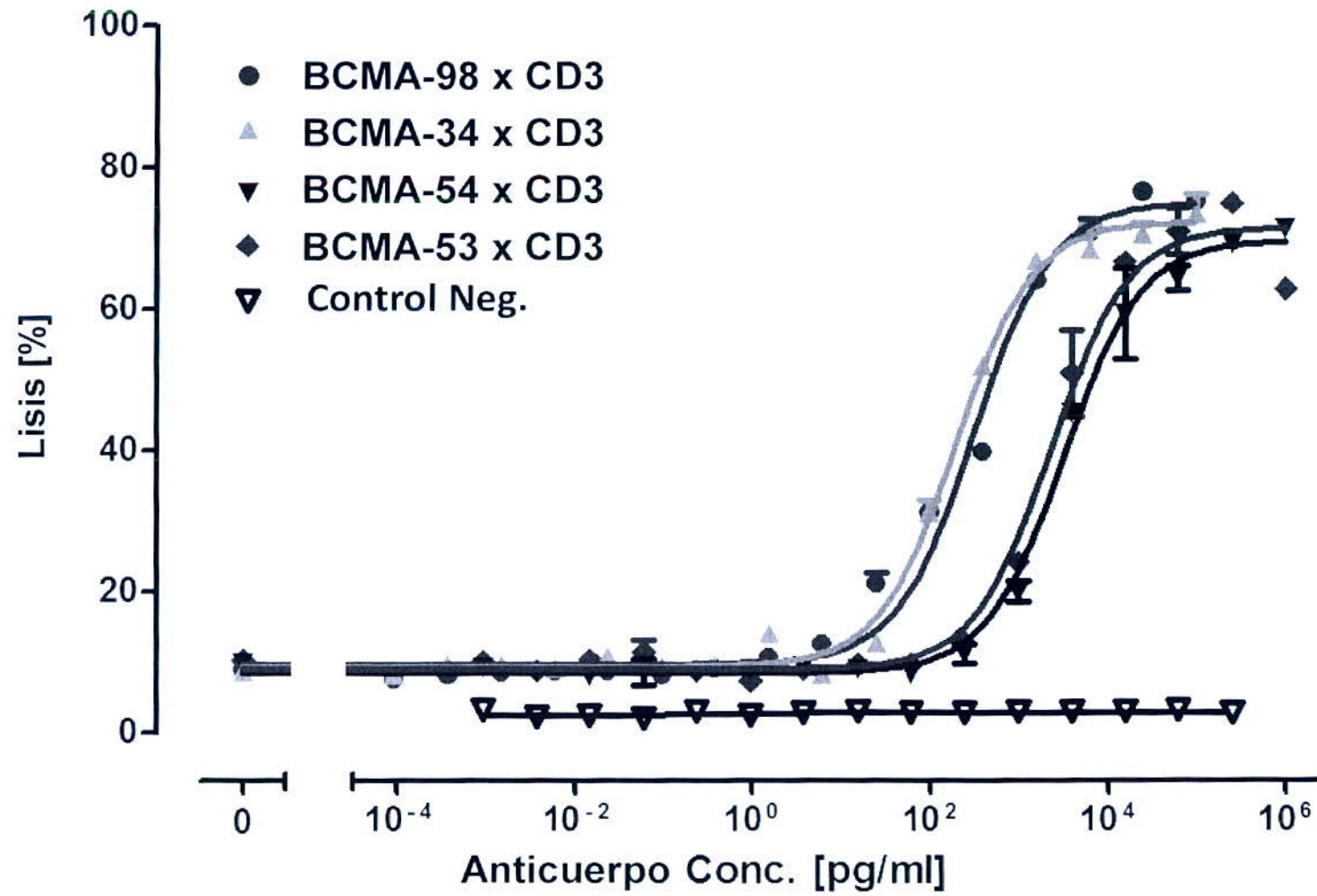
Figura 12



13/18

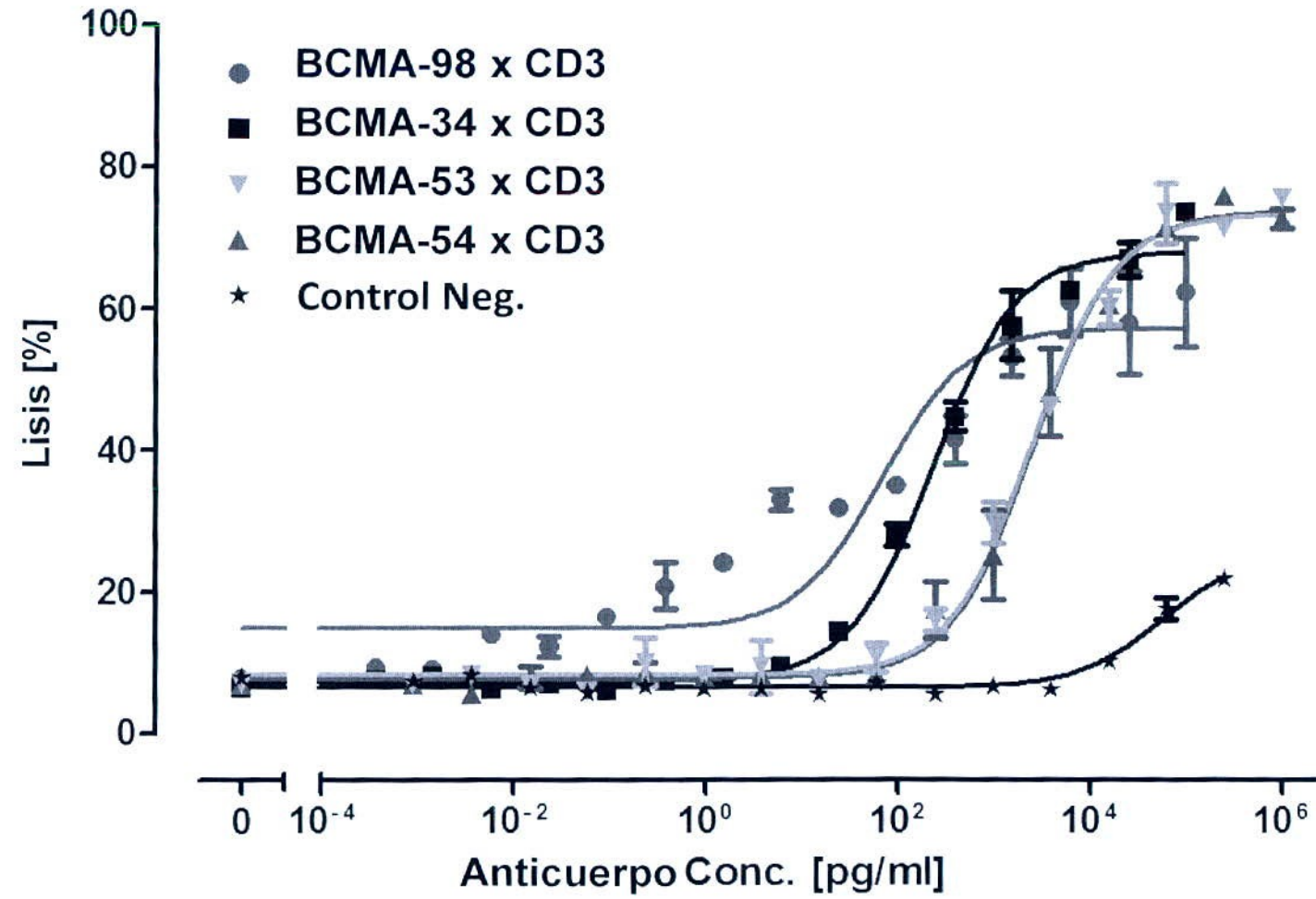
206

Figura 13



14/18

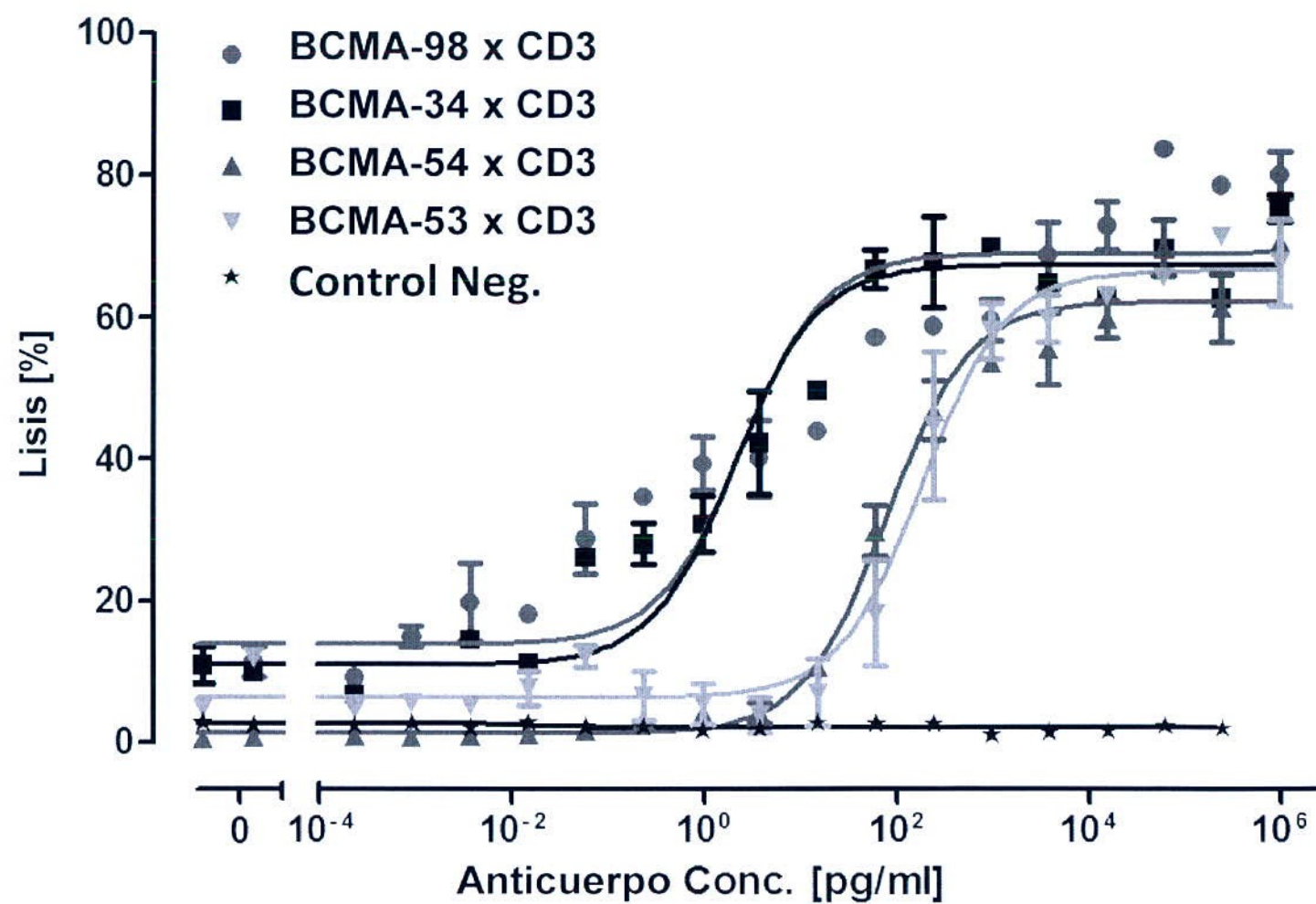
Figura 14



15/18

209

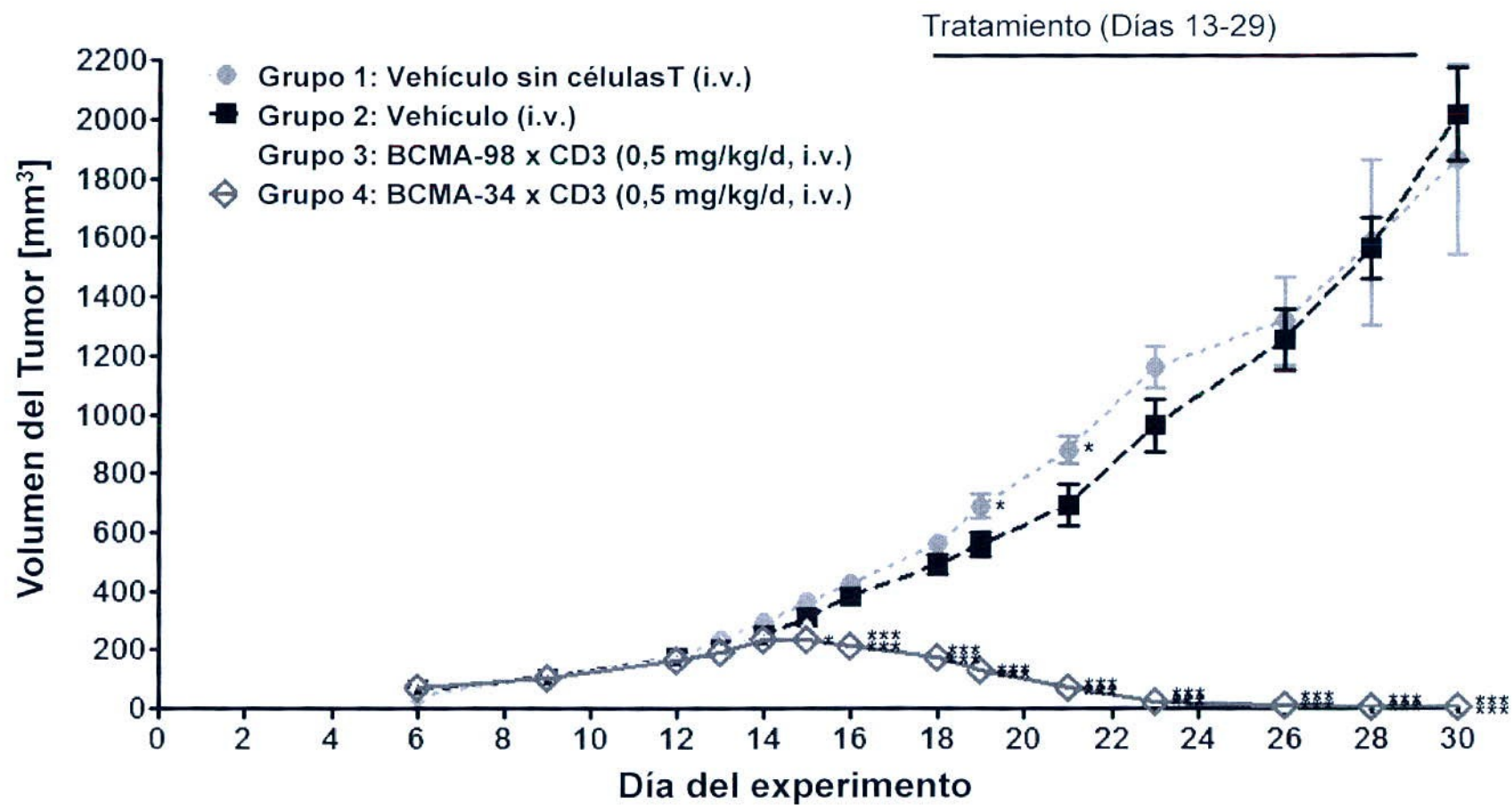
Figura 15



16/18

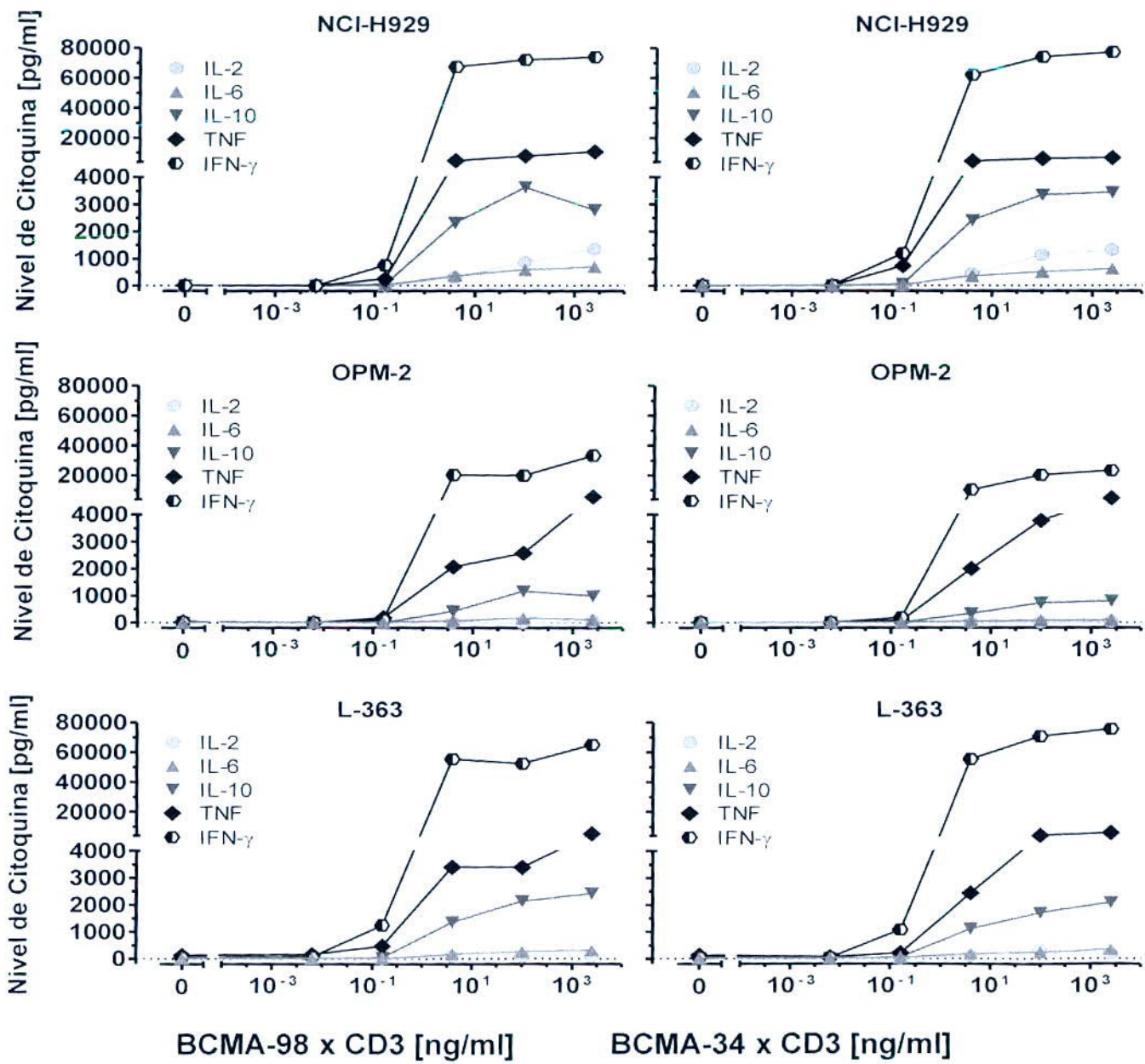
209

Figura 16



17/18

Figura17



18/18

POWER OF ATTORNEY / CARTA - PODER

col

The undersigned (NAME) Dr. Markus Weymann, Dr. Michael Kompter
El abajo firmante (NOMBRE)

in the name and on behalf of (COMPANY) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

en nombre y representación de (EMPRESA)

a company legally existing, that accomplishes its
social object and organized under the laws of
una compañía existente, que cumple su objeto
social y organizada bajo las leyes de

Germany / Alemania

residing at (ADDRESS) Binger Strasse 173 - 55216 Ingelheim am Rhein - Germany
con domicilio en (DOMICILIO)

without revoking previous Powers of Attorney, hereby grants to Ernesto Caveller, TPA 11.519; Helena Camargo Williamson, TPA 76985; Jaime Herrera Rodriguez; TPA No. 71.661; Daniel Posse Velasquez, TPA No. 42.529; Mariana Posse Velasquez, TPA No. 35.752; Juan Guillermo Ruiz Hurtado, TPA No. 40.066; Francisco Urrutia Montoya, TPA No. 27.321; José Alejandro Torres Hernández, TPA No. 75.372; Alvaro José Rodríguez, TPA No. 79.711, domiciled at Cra. 7 No. 71-52 Torre A Of. 504 of Bogota D.C., Colombia a full and sufficient power of attorney to act before the proper Offices and Authorities for all matters relating to the patents related to International Applications No. PCT/EP2012/072699 (International Publication No. WO2013/072406) and No. PCT/EP2012/072730 (International Publication No. WO2013/072415), both filed on 15 November 2012 and entitled "BINDING MOLECULES FOR BCMA AND CD3" which claim priority of Patent Applications US 61/560,144 (filed on 15 November 2011); US 61/561,486 (filed on 24 May 2012); US 61/560,149 (filed on 15 November 2011); US 61/560,162 (filed on 15 November 2011); US 61/561,474 (filed on 24 May 2012); US 61/560,178 (filed on 15 November 2011) and US 61/560,183 (filed on 15 November 2011) and maintaining and protecting the same, to which end they may file petitions, make declarations, including declarations of use, pay taxes, prove working and use, bespeak certified copies and receive documents; file and ratify oppositions; submit and produce evidence; appeal; accept transfers and assignments, including assignments of priority rights; request approval and registration of transfer of patents, mergers and changes of name; file amendments, settlements, waivers and consents; withdraw and collect, giving them all such further powers as may be required for the objects stated so as to protect all our Industrial and Intellectual Property rights and interests, including authority to substitute this power and revoke such substitutions, for the territory of Colombia, and we hereby declare as good and valid all that our said attorneys may have done for any of the purposes stated.

The undersigned of this power of attorney has the legal capacity to sign on behalf of the company, as stated in the document dated

11.11.10 signed in Ingelheim
08.12.04

Ingelheim am Rhein, May 12, 2014

Boehringer Ingelheim International GmbH

ppa.

ppa.

Dr. Markus WEYMANN

Dr. Michael KOMPTER

Authorized Signatories

sin revocar poderes anteriores, por el presente otorga a Ernesto Caveller, TPA 11.519; Helena Camargo Williamson, TPA 76985; Jaime Herrera Rodriguez; TPA No. 71.661; Daniel Posse Velasquez, TPA No. 42.529; Mariana Posse Velasquez, TPA No. 35.752; Juan Guillermo Ruiz Hurtado, TPA No. 40.066; Francisco Urrutia Montoya, TPA No. 27.321; José Alejandro Torres Hernández, TPA No. 75.372; Alvaro José Rodríguez, TPA No. 79.711, domiciliado en Cra. 7 No. 71-52 Torre A Of. 504 de Bogotá D.C., Colombia poder especial amplio y suficiente para que conjunta o separadamente lo represente ante las entidades, autoridades y personas que correspondan, para todo lo relacionado con las patentes correspondientes a las Solicitudes Internacionales N° PCT/EP2012/072699 (N° de Publicación Internacional WO2013/072406) y N° PCT/EP2012/072730 (N° de Publicación Internacional WO2013/072415), ambas presentadas el 15 de noviembre de 2012 y tituladas "MOLECULAS DE UNIÓN PARA BCMA Y CD3", que reivindican prioridad de las solicitudes US 61/560,144 (presentada el 15 de noviembre de 2011); US 61/561,486 (presentada el 24 de mayo de 2012); US 61/560,149 (presentada el 15 de noviembre de 2011); US 61/560,162 (presentada el 15 de noviembre de 2011); US 61/561,474 (presentada el 24 de mayo de 2012); US 61/560,178 (presentada el 15 de noviembre de 2011) y US 61/560,183 (presentada el 15 de noviembre de 2011) y para su defensa y mantenimiento, a cuyo efecto podrán elevar solicitudes, hacer declaraciones, inclusive declaraciones de uso, oblar impuestos, justificar explotaciones y uso, solicitar testimonios y recibir documentos; deducir y ratificar oposiciones; ofrecer y producir pruebas; apelar; aceptar transferencias y cesiones, incluyendo cesiones de derechos de prioridad; solicitar la aprobación e inscripción de contratos de transferencia de patentes, inscripción de fusiones y cambios de nombre; enmendar, transar, renunciar, autorizar, desistir y percibir, dándoles en fin todas las facultades necesarias a los objetos indicados para el resguardo de todos nuestros intereses y derechos de Propiedad Industrial e Intelectual, inclusive la de sustituir el presente y revocar tales sustituciones, para el territorio de Colombia, quedando expresamente ratificadas por el presente cualesquiera gestiones anteriormente realizadas por dichos apoderados a los efectos indicados.

El firmante de este poder tiene la capacidad legal suficiente para firmar en nombre de la empresa, según consta en el documento de fecha.....firmado en.....

213

POWER OF ATTORNEY / CARTA - PODER

47-116-1
CO

The undersigned (NAME) Dr. Tanja Kroth, Dr. Peter Kufer
El abajo firmante (NAME)
in the name and on behalf of (COMPANY) AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH
en nombre y representación de (EMPRESA)
a company legally existing, that accomplishes its
social object and organized under the laws of Germany / Alemania
una compañía existente, que cumple su objeto
social y organizada bajo las leyes de
residing at (ADDRESS) Staffelsestrasse 2 - 81477 Munich - Germany
con domicilio en (DOMICILIO)

without revoking previous Powers of Attorney, hereby grants to Ernesto Cavelier, TPA 11.519; Helena Camargo Williamson, TPA 76985; Jaime Herrera Rodriguez, TPA No. 71.661; Daniel Posse Velasquez, TPA No. 42.529; Mariana Posse Velasquez, TPA No. 35.752; Juan Guillermo Ruiz Hurtado, TPA No. 40.066; Francisco Urrutia Montoya, TPA No. 27.321; José Alejandro Torres Hernández, TPA No. 75.372; Alvaro José Rodríguez, TPA No. 79.711, domiciled at Cra. 7 No. 71-52 Torre A Of. 504 of Bogotá D.C., Colombia a full and sufficient power of attorney to act before the proper Offices and Authorities for all matters relating to the patents related to International Applications No. PCT/EP2012/072699 (International Publication No. WO2013/072406) and No. PCT/EP2012/072730 (International Publication No. WO2013/072415), both filed on 15 November 2012 and entitled "BINDING MOLECULES FOR BCMA AND CD3" which claim priority of Patent Applications US 61/560,144 (filed on 15 November 2011); US 61/651,486 (filed on 24 May 2012); US 61/560,149 (filed on 15 November 2011); US 61/560,162 (filed on 15 November 2011); US 61/651,474 (filed on 24 May 2012); US 61/560,178 (filed on 15 November 2011) and US 61/560,183 (filed on 15 November 2011) and maintaining and protecting the same, to which end they may file petitions, make declarations, including declarations of use, pay taxes, prove working and use, bespeak certified copies and receive documents; file and ratify oppositions; submit and produce evidence; appeal; accept transfers and assignments, including assignments of priority rights; request approval and registration of transfer of patents, mergers and changes of name; file amendments, settlements, waivers and consents; withdraw and collect, giving them all such further powers as may be required for the objects stated so as to protect all our industrial and intellectual Property rights and interests, including authority to substitute this power and revoke such substitutions, for the territory of Colombia, and we hereby declare as good and valid all that our said attorneys may have done for any of the purposes stated.

The undersigned of this power of attorney has the legal capacity to sign on behalf of the company, as stated in the document dated 05.02.14 signed in Munich

sin revocar poderes anteriores, por el presente otorga a Ernesto Cavelier, TPA 11.519; Helena Camargo Williamson, TPA 76985; Jaime Herrera Rodriguez, TPA No. 71.661; Daniel Posse Velasquez, TPA No. 42.529; Mariana Posse Velasquez, TPA No. 35.752; Juan Guillermo Ruiz Hurtado, TPA No. 40.066; Francisco Urrutia Montoya, TPA No. 27.321; José Alejandro Torres Hernández, TPA No. 75.372; Alvaro José Rodríguez, TPA No. 79.711, domiciliados en Cra. 7 No. 71-52 Torre A Of. 504 of Bogotá D.C., Colombia poder especial amplio y suficiente para que conjunta o separadamente lo represente ante las entidades, autoridades y personas que correspondan, para todo lo relacionado con las patentes correspondientes a las Solicitudes Internacionales N° PCT/EP2012/072699 (N° de Publicación Internacional WO2013/072406) y N° PCT/EP2012/072730 (N° de Publicación Internacional WO2013/072415), ambas presentadas el 15 de noviembre de 2012 y tituladas "MOLECULAS DE UNIÓN PARA BCMA Y CD3", que reivindican prioridad de las solicitudes US 61/560,144 (presentada el 15 de noviembre de 2011); US 61/651,486 (presentada el 24 de mayo de 2012); US 61/560,149 (presentada el 15 de noviembre de 2011); US 61/560,162 (presentada el 15 de noviembre de 2011); US 61/651,474 (presentada el 24 de mayo de 2012); US 61/560,178 (presentada el 15 de noviembre de 2011) y US 61/560,183 (presentada el 15 de noviembre de 2011) y para su defensa y mantenimiento, a cuyo efecto podrán elevar solicitudes, hacer declaraciones, inclusive declaraciones de uso, oblar impuestos, justificar explotaciones y uso, solicitar testimonios y recibir documentos; deducir y ratificar oposiciones; ofrecer y producir pruebas; apelar; aceptar transferencias y cesiones, incluyendo cesiones de derechos de prioridad; solicitar la aprobación e inscripción de contratos de transferencia de patentes, inscripción de fusiones y cambios de nombre; enmendar, transar, renunciar, autorizar, desistir y percibir, dándoles en fin todas las facultades necesarias a los objetos indicados para el resguardo de todos nuestros intereses y derechos de Propiedad Industrial e Intelectual, inclusive la de sustituir el presente y revocar tales sustituciones, para el territorio de Colombia, quedando expresamente ratificadas por el presente cualesquiera gestiones anteriormente realizadas por dichos apoderados a los efectos indicados.

El firmante de este poder tiene la capacidad legal suficiente para firmar en nombre de la empresa, según consta en el documento de fecha... firmado en...

Given and signed on / Dado y firmado el (DATE) Munich, 24.4.14

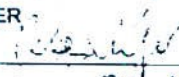
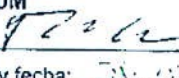
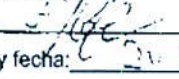
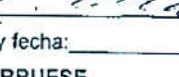
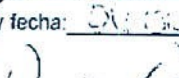
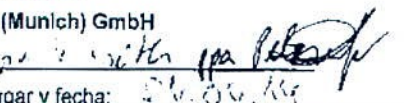
at / en (PLACE)

SIGNATURE
FIRMA

Tanja Kroth, Dr. Peter Kufer

NO LEGALIZATION OR
NOTARIZATION
REQUIRED

INVENTOR DECLARATION WITH ASSIGNMENT / DECLARACION DE INVENTOR CON CESION

The undersigned Peter KUFER (1); Tobias RAUM (2); Patrick HOFFMANN (3); Roman KISCHEL (4); Ralf LUTTERBUESE (5); and Doris RAU (6) residing at Staffelseestrasse 2 - 81477 Munich - Germany, state under oath to be the sole and true inventors of the INVENTION disclosed in International Applications No. PCT/EP2012/072699 (International Publication No. WO2013/072406) and No. PCT/EP2012/072730 (International Publication No. WO2013/072415), both filed on 15 November 2012 and entitled "BINDING MOLECULES FOR BCMA AND CD3" which claim priority of Patent Applications US 61/560,144 (filed on 15 November 2011); US 61/651,486 (filed on 24 May 2012); US 61/560,149 (filed on 15 November 2011); US 61/560,162 (filed on 15 November 2011); US 61/651,474 (filed on 24 May 2012); US 61/560,178 (filed on 15 November 2011) and US 61/560,183 (filed on 15 November 2011), state as well that, by virtue of a long-standing employment agreement, transfer and assign without reservations or limitations, in favor of Amgen Research (Munich) GmbH with offices at Staffelseestrasse 2 - 81477 Munich - Germany, all rights inherent to said INVENTION, and that, the above mentioned assignee, and/or its successors and/or assigns, is hereby enabled to apply for, in its name, along with Boehringer Ingelheim International GmbH with offices at Binger Strasse 173 - 55216 Ingelheim am Rhein - Germany the corresponding patent in Colombia.	Los abajo firmantes Peter KUFER (1); Tobias RAUM (2); Patrick HOFFMANN (3); Roman KISCHEL (4); Ralf LUTTERBUESE (5); y Doris RAU (6) domiciliados en Staffelseestrasse 2 - 81477 Munich - Alemania, declaran bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de la INVENCION divulgada en las Solicitudes Internacionales N° PCT/EP2012/072699 (N° de Publicación Internacional WO2013/072406) y N° PCT/EP2012/072730 (N° de Publicación Internacional WO2013/072415), ambas presentadas el 15 de noviembre de 2012 y tituladas "MOLECULAS DE UNIÓN PARA BCMA Y CD3", que reivindican prioridad de las solicitudes US 61/560,144 (presentada el 15 de noviembre de 2011); US 61/651,486 (presentada el 24 de mayo de 2012); US 61/560,149 (presentada el 15 de noviembre de 2011); US 61/560,162 (presentada el 15 de noviembre de 2011); US 61/651,474 (presentada el 24 de mayo de 2012); US 61/560,178 (presentada el 15 de noviembre de 2011) y US 61/560,183 (presentada el 15 de noviembre de 2011), declaran así mismo que, en virtud de una profingada relación laboral, ceden y transfieren sin reserva ni limitación a favor de Amgen Research (Munich) GmbH, con domicilio en Staffelseestrasse 2 - 81477 Munich - Alemania, todos los derechos inherentes a dicha INVENCION y que la mencionada cesionaria, y/o sus sucesores y/o sus cesionarios queda facultada para solicitar en su nombre, junto con Boehringer Ingelheim International GmbH con domicilio en Binger Strasse 173 - 55216 Ingelheim am Rhein - Alemania la patente correspondiente, en Colombia.
ASSIGNORS / CEDENTES 1) Peter KUFER Signature / Firma:  Place and date / Lugar y fecha: 25 Oct 12 2) Tobias RAUM Signature / Firma:  Place and date / Lugar y fecha: 25 Oct 12 3) Patrick HOFFMANN Signature / Firma:  Place and date / Lugar y fecha: 25 Oct 12 4) Roman KISCHEL Signature / Firma:  Place and date / Lugar y fecha: 25 Oct 12 5) Ralf LUTTERBUESE Signature / Firma:  Place and date / Lugar y fecha: 25 Oct 12 6) Doris RAU Signature / Firma:  Place and date / Lugar y fecha: 25 Oct 12	ASSIGNEE / CESIONARIO Amgen Research (Munich) GmbH Signature / Firma:  Place and date / Lugar y fecha: 25 Oct 12

DOES NOT REQUIRE
NOTARIZATION OR
LEGALIZATION

215

INVENTOR DECLARATION WITH ASSIGNMENT / DECLARACION DE INVENTOR CON CESION

The undersigned Paul ADAM (1); Eric BORGES (2); Barbara HEBEIS (3); and Susanne HIPPI (4); residing at Binger Strasse 173 - 55216 Ingelheim am Rhein - Germany, state under oath to be the sole and true inventors of the INVENTION disclosed in International Applications No. PCT/EP2012/072699 (International Publication No. WO2013/072406) and No. PCT/EP2012/072730 (International Publication No. WO2013/072415), both filed on 15 November 2012 and entitled "BINDING MOLECULES FOR BCMA AND CD3" which claim priority of Patent Applications US 61/560,144 (filed on 15 November 2011); US 61/651,486 (filed on 24 May 2012); US 61/560,149 (filed on 15 November 2011); US 61/560,162 (filed on 15 November 2011); US 61/651,474 (filed on 24 May 2012); US 61/560,178 (filed on 15 November 2011) and US 61/560,183 (filed on 15 November 2011), state as well that, by virtue of a long-standing employment agreement, transfer and assign without reservations or limitations, in favor of Boehringer Ingelheim International GmbH with offices at Binger Strasse 173 - 55216 Ingelheim am Rhein - Germany, all rights inherent to said INVENTION, and that, the above mentioned assignee, and/or its successors and/or assigns, is hereby enabled to apply for, in its name, along with Amgen Research (Munich) GmbH with offices at Staffelseestrasse 2 - 81477 Munich - Germany the corresponding patent in Colombia.	Los abajo firmantes Paul ADAM (1); Eric BORGES (2); Barbara HEBEIS (3); y Susanne HIPPI (4); domiciliados en Binger Strasse 173 - 55216 Ingelheim am Rhein - Alemania, declaran bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de la INVENCION divulgada en las Solicitudes Internacionales N° PCT/EP2012/072699 (N° de Publicación Internacional WO2013/072406) y N° PCT/EP2012/072730 (N° de Publicación Internacional WO2013/072415), ambas presentadas el 15 de noviembre de 2012 y tituladas "MOLECULAS DE UNIÓN PARA BCMA Y CD3", que reivindican prioridad de las solicitudes US 61/560,144 (presentada el 15 de noviembre de 2011); US 61/651,486 (presentada el 24 de mayo de 2012); US 61/560,149 (presentada el 15 de noviembre de 2011); US 61/560,162 (presentada el 15 de noviembre de 2011); US 61/651,474 (presentada el 24 de mayo de 2012); US 61/560,178 (presentada el 15 de noviembre de 2011) y US 61/560,183 (presentada el 15 de noviembre de 2011), declaran así mismo que, en virtud de una prolongada relación laboral, ceden y transfieren sin reserva ni limitación a favor de Boehringer Ingelheim International GmbH, con domicilio en Binger Strasse 173 - 55216 Ingelheim am Rhein - Alemania, todos los derechos inherentes a dicha INVENCION y que la mencionada cesionaria, y/o sus sucesores y/o sus cesionarios queda facultada para solicitar en su nombre, junto con Amgen Research (Munich) GmbH con domicilio en Staffelseestrasse 2 - 81477 Munich - Alemania la patente correspondiente, en Colombia.
--	---

ASSIGNORS / CEDENTES

1) Paul ADAM

Signature / Firma: [Signature]
Place and date / Lugar y fecha: Wien, May 27, 2014

2) Eric BORGES

Signature / Firma: [Signature]
Place and date / Lugar y fecha: Wien, May 28, 2014

3) Barbara HEBEIS

Signature / Firma: _____
Place and date / Lugar y fecha: _____

4) Susanne HIPPI

Signature / Firma: [Signature]
Place and date / Lugar y fecha: Wien, May 27, 2014

ASSIGNEE / CESIONARIO

Boehringer Ingelheim International GmbH

Signature / Firma: _____

Boehringer Ingelheim International GmbH
ppa. _____

Dr. Markus WEYMANN Dr. Michael KOMPTER
Authorized Signatories

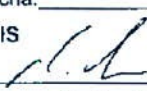
Place and date / Lugar y fecha: _____

DOES NOT REQUIRE
NOTARIZATION OR
LEGALIZATION

216

INVENTOR DECLARATION WITH ASSIGNMENT / DECLARACION DE INVENTOR CON CESION

The undersigned Paul ADAM (1); Eric BORGES (2); Barbara HEBEIS (3); and Susanne HIPP (4); residing at Binger Strasse 173 - 55216 Ingelheim am Rhein - Germany, state under oath to be the sole and true inventors of the INVENTION disclosed in International Applications No. PCT/EP2012/072699 (International Publication No. WO2013/072406) and No. PCT/EP2012/072730 (International Publication No. WO2013/072415), both filed on 15 November 2012 and entitled "BINDING MOLECULES FOR BCMA AND CD3" which claim priority of Patent Applications US 61/560,144 (filed on 15 November 2011); US 61/651,486 (filed on 24 May 2012); US 61/560,149 (filed on 15 November 2011); US 61/560,162 (filed on 15 November 2011); US 61/651,474 (filed on 24 May 2012); US 61/560,178 (filed on 15 November 2011) and US 61/560,183 (filed on 15 November 2011), state as well that, by virtue of a long-standing employment agreement, transfer and assign without reservations or limitations, in favor of Boehringer Ingelheim International GmbH with offices at Binger Strasse 173 - 55216 Ingelheim am Rhein - Germany, all rights inherent to said INVENTION, and that, the above mentioned assignee, and/or its successors and/or assigns, is hereby enabled to apply for, in its name, along with Amgen Research (Munich) GmbH with offices at Staffelseestrasse 2 - 81477 Munich - Germany the corresponding patent in Colombia.	Los abajo firmantes Paul ADAM (1); Eric BORGES (2); Barbara HEBEIS (3); y Susanne HIPP (4); domiciliados en Binger Strasse 173 - 55216 Ingelheim am Rhein - Alemania, declaran bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de la INVENCION divulgada en las Solicitudes Internacionales N° PCT/EP2012/072699 (N° de Publicación Internacional WO2013/072406) y N° PCT/EP2012/072730 (N° de Publicación Internacional WO2013/072415), ambas presentadas el 15 de noviembre de 2012 y tituladas "MOLECULAS DE UNIÓN PARA BCMA Y CD3", que reivindican prioridad de las solicitudes US 61/560,144 (presentada el 15 de noviembre de 2011); US 61/651,486 (presentada el 24 de mayo de 2012); US 61/560,149 (presentada el 15 de noviembre de 2011); US 61/560,162 (presentada el 15 de noviembre de 2011); US 61/651,474 (presentada el 24 de mayo de 2012); US 61/560,178 (presentada el 15 de noviembre de 2011) y US 61/560,183 (presentada el 15 de noviembre de 2011), declaran así mismo que, en virtud de una prolongada relación laboral, ceden y transfieren sin reserva ni limitación a favor de Boehringer Ingelheim International GmbH, con domicilio en Binger Strasse 173 - 55216 Ingelheim am Rhein - Alemania, todos los derechos inherentes a dicha INVENCION y que la mencionada cesionaria, y/o sus sucesores y/o sus cesionarios queda facultada para solicitar en su nombre, junto con Amgen Research (Munich) GmbH con domicilio en Staffelseestrasse 2 - 81477 Munich - Alemania la patente correspondiente, en Colombia.
---	--

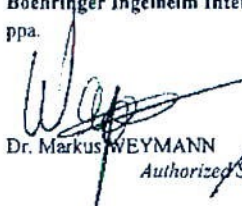
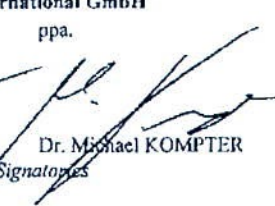
ASSIGNORS / CEDENTES 1) Paul ADAM Signature / Firma: _____ Place and date / Lugar y fecha: _____ 2) Eric BORGES Signature / Firma: _____ Place and date / Lugar y fecha: _____ 3) Barbara HEBEIS Signature / Firma:  Place and date / Lugar y fecha: <u>St. Nepts, 15 May 2014</u> 4) Susanne HIPP Signature / Firma: _____ Place and date / Lugar y fecha: _____	ASSIGNEE / CESIONARIO Boehringer Ingelheim International GmbH Signature / Firma: _____ Boehringer Ingelheim International GmbH ppa. _____ ppa. _____ Dr. Markus WEYMANN Dr. Michael KOMPTER Authorized Signatories Place and date / Lugar y fecha: _____
--	---

DOES NOT REQUIRE
NOTARIZATION OR
LEGALIZATION

217

INVENTOR DECLARATION WITH ASSIGNMENT / DECLARACION DE INVENTOR CON CESION

The undersigned Paul ADAM (1); Eric BORGES (2); Barbara HEBEIS (3); and Susanne HIPPI (4); residing at Binger Strasse 173 - 55216 Ingelheim am Rhein - Germany, state under oath to be the sole and true inventors of the INVENTION disclosed in International Applications No. PCT/EP2012/072699 (International Publication No. WO2013/072406) and No. PCT/EP2012/072730 (International Publication No. WO2013/072415), both filed on 15 November 2012 and entitled "BINDING MOLECULES FOR BCMA AND CD3" which claim priority of Patent Applications US 61/560,144 (filed on 15 November 2011); US 61/651,486 (filed on 24 May 2012); US 61/560,149 (filed on 15 November 2011); US 61/560,162 (filed on 15 November 2011); US 61/651,474 (filed on 24 May 2012); US 61/560,178 (filed on 15 November 2011) and US 61/560,183 (filed on 15 November 2011), state as well that, by virtue of a long-standing employment agreement, transfer and assign without reservations or limitations, in favor of Boehringer Ingelheim International GmbH with offices at Binger Strasse 173 - 55216 Ingelheim am Rhein - Germany, all rights inherent to said INVENTION, and that, the above mentioned assignee, and/or its successors and/or assigns, is hereby enabled to apply for, in its name, along with Amgen Research (Munich) GmbH with offices at Staffelseestrasse 2 - 81477 Munich - Germany the corresponding patent in Colombia.	Los abajo firmantes Paul ADAM (1); Eric BORGES (2); Barbara HEBEIS (3); y Susanne HIPPI (4); domiciliados en Binger Strasse 173 - 55216 Ingelheim am Rhein - Alemania, declaran bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de la INVENCION divulgada en las Solicitudes Internacionales N° PCT/EP2012/072699 (N° de Publicación Internacional WO2013/072406) y N° PCT/EP2012/072730 (N° de Publicación Internacional WO2013/072415), ambas presentadas el 15 de noviembre de 2012 y tituladas "MOLÉCULAS DE UNIÓN PARA BCMA Y CD3", que reivindican prioridad de las solicitudes US 61/560,144 (presentada el 15 de noviembre de 2011); US 61/651,486 (presentada el 24 de mayo de 2012); US 61/560,149 (presentada el 15 de noviembre de 2011); US 61/560,162 (presentada el 15 de noviembre de 2011); US 61/651,474 (presentada el 24 de mayo de 2012); US 61/560,178 (presentada el 15 de noviembre de 2011) y US 61/560,183 (presentada el 15 de noviembre de 2011), declaran así mismo que, en virtud de una prolongada relación laboral, ceden y transfieren sin reserva ni limitación a favor de Boehringer Ingelheim International GmbH, con domicilio en Binger Strasse 173 - 55216 Ingelheim am Rhein - Alemania, todos los derechos inherentes a dicha INVENCION y que la mencionada cesionaria, y/o sus sucesores y/o sus cesionarios queda facultada para solicitar en su nombre, junto con Amgen Research (Munich) GmbH con domicilio en Staffelseestrasse 2 - 81477 Munich - Alemania la patente correspondiente, en Colombia.
---	--

ASSIGNORS / CEDENTES 1) Paul ADAM Signature / Firma: _____ Place and date / Lugar y fecha: _____ 2) Eric BORGES Signature / Firma: _____ Place and date / Lugar y fecha: _____ 3) Barbara HEBEIS Signature / Firma: _____ Place and date / Lugar y fecha: _____ 4) Susanne HIPPI Signature / Firma: _____ Place and date / Lugar y fecha: _____	ASSIGNEE / CESIONARIO Boehringer Ingelheim International GmbH Signature / Firma: _____ Boehringer Ingelheim International GmbH ppa. ppa.  Dr. Markus WEYMANN  Dr. Michael KOMPTER <i>Authorized Signatories</i> Place and date / Lugar y fecha: Ingelheim am Rhein, May 12, 2014
---	---

DOES NOT REQUIRE
NOTARIZATION OR
LEGALIZATION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 122171

Bogotá D.C., Noviembre 10 de 2015 - 15:12:29

RECIBIDO DE : POSSE HERRERA & RUIZ S.A.

NI 830.022.196

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	112665	14/10/2015	32.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	117124	27/10/2015	4.030.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
			\$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-268313- -00000-0000

Fecha: 2015-11-10 15:33:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 219 - 220

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-122453- -00009-0000

Fecha: 2015-11-10 15:33:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 219 - 220

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 10 de 2015 - 15:12:30

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

219
219

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 122172

Bogotá D.C., Noviembre 10 de 2015 - 15:12:29

RECIBIDO DE : POSSE HERRERA & RUIZ S.A.

NI 830.022.196

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	112665	14/10/2015	32.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	117124	27/10/2015	4.030.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
7 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	224.000.00
			\$224.000.00

SON: **DOSCIENTOS VEINTICUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

-****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-268313- -00000-0000

Fecha: 2015-11-10 15:33:08 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 219 - 220

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-122453- -00009-0000

Fecha: 2015-11-10 15:33:07 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 219 - 220

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 10 de 2015 - 15:12:30

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	TESTIGO DOCUMENTAL	Folio: <u>220</u>
--	---------------------------	-------------------

Dependencia Jerárquica: DEL PROPIEDAD INDUSTRIAL		Código: 2000
Dependencia Productora: GRUPO DE NUEVAS CREACIONES		Código: 2020
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicator:		
DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA		
Nombre de la Serie / Subserie:		Código:
Expediente: 14-122453-9 15-268313-0	Solicitante / Quejoso / Demandante / otros.	
Prueba excluida: <u>CD</u>		
N°. de Pruebas excluidas: <u>1</u>		
Fecha de emisión de la Prueba:		
UBICACIÓN DE LA PRUEBA EN LA SECCIÓN DE MATERIAL GRÁFICO		
N°. de bloque:		Otras especificaciones:
N°. de rodante:		
N°. de estante:		
N°. de archivador:		
N°. de entrapaño:		
N°. de gaveta:		
N°. de caja:		
IMPORTANTE: - El material gráfico o especial que se encuentra dentro o anexo a las unidades documentales o expedientes, debe extraerse y llevarse a aquella sección del archivo que se haya dispuesto para conservar documentos en distintos formatos. - Entiéndase por material gráfico todos aquellos dibujos, croquis, mapas, planos, fotografías, ilustraciones, pictografías, códigos, prensa, objetos tridimensionales, entre otros.		
Observaciones: <u>El CD contiene: 1 archivo</u> <u>en formato de texto, no</u> <u>procesados.</u>		Unidad de Conservación ☐ Bolsa ☐ Caja ☐ Libro ☐ Sobre ☐ Tomo ☐ Otro
		Soporte Documental ☒ CD ☐ Disquete ☐ DVD ☐ Folleto ☐ Periódico ☐ Plano ☐ Publicación Periódica ☐ USB ☐ Otro

no folio

Jr