

POSSE
HERRERA
RUIZ

T = F 433
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-122453-00000-0000

Fecha: 2014-06-06 14:17:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 535 435

HAMBERS

yp Ranked Chambers Latin America 2012
ma Colombiana del año 2011
ma Colombiana del año 2010

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD
FASE NACIONAL -PCT

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO: MOLÉCULAS DE UNIÓN PARA BCMA Y CD3

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL:

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

71. SOLICITANTE:

1. AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH

2. BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO:

1. Staffelseestrasse 2, 81477 Munich, ALEMANIA

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

74. APODERADO: HELENA CAMARGO WILLIAMSON

22. BOGOTÁ D.C., JUNIO 06 DE 2014



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-122453- -00000-0000

Fecha: 2014-06-06 14:17:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 535 435

Estado de radicación

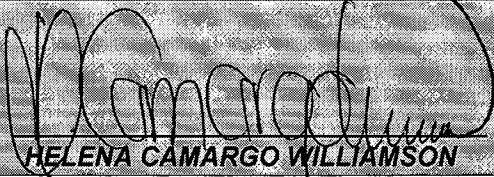
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

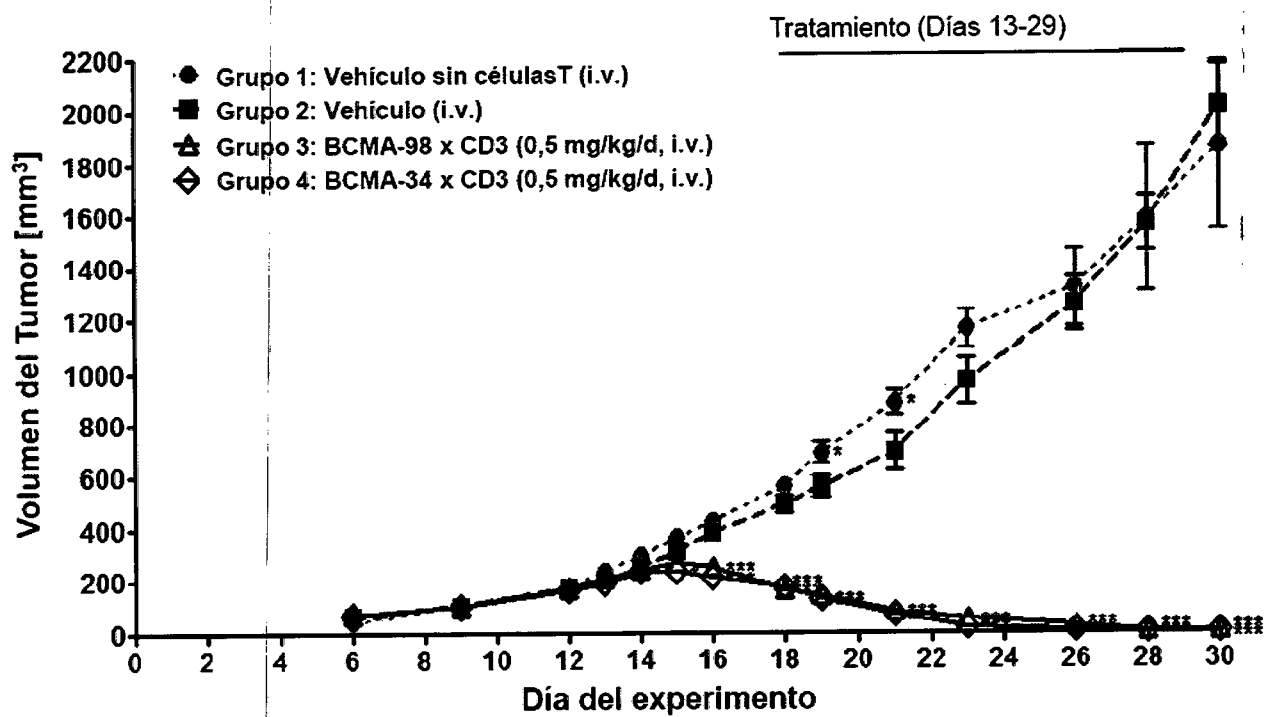
1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2012/072699	Fecha 15/11/2012
Publicación Internacional No.		WO 2013/072406 A1	Fecha 23/05/2013
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
MOLECULAS 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

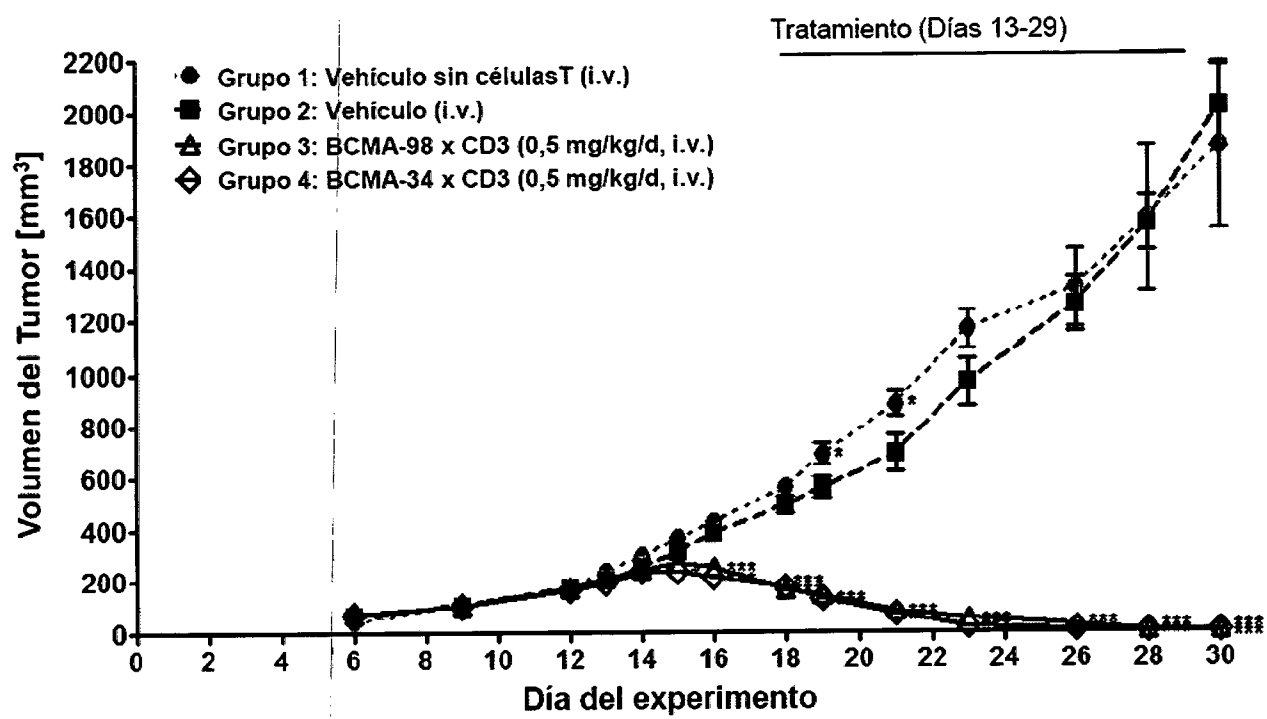
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

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.				

3

15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>		
 HELENA CAMARGO WILLIAMSON			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.		Documentación Jurídica 9. ☐ Poderes, si fuera el caso 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, <i>certificado o número de registro, si fuera el caso.</i> 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.	





6

Moléculas de unión para BCMA y CD3

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 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 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 originalmente como una proteína de membrana integral en el aparato de Golgi de los linfocitos B maduros humanos, es decir, como una proteína intracelular (Gras *et al.*, (1995) International Immunol 7(7):1093-1105) mostrando que BCMA parece tener un importante rol durante el desarrollo y homeostasis de células B. El hallazgo de Gras *et al.* podría estar asociado con el hecho de que la proteína BCMA que fue descripta en Gras *et al.* es, debido a una translocación cromosómica, una proteína de fusión entre BCMA 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).

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 (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 sobrevida 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 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, doxorubicina, 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.

25 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.

30 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.

35 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

10

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 epítopo 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 epítope diana dado o un sitio diana dado de las moléculas diana BCMA y CD3.

Está contemplado que el dominio de unión de los donantes del dominio de unión anteriormente mencionados esté caracterizado 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 "epítope" se refiere a un sitio en el antígeno al cual un dominio de unión, tal como un anticuerpo o inmunoglobulina o derivado o fragmento de un anticuerpo o de una inmunoglobulina, se une específicamente. Un "epítope" es antigénico y de tal modo el término epítope es a veces también referido en la presente como "estructura antigénica" o "determinante antigénico". Así, el dominio de unión es un "sitio de interacción con el antígeno". Dicha unión/interacción es también entendida para definir un "reconocimiento específico". En un ejemplo, dicho dominio de unión que se une a/interactúa con (específicamente) un dado epítope diana o un dado sitio diana en las moléculas diana BCMA y CD3 es un anticuerpo o inmunoglobulina, y dicho dominio de unión es una región VH y/o VL de un anticuerpo o de una inmunoglobulina.

Los "epítopes" pueden estar formados tanto por aminoácidos contiguos o no contiguos yuxtapuestos por plegamiento terciario de una proteína. Un "epítope lineal" es un epítope donde una secuencia aminoácida primaria comprende el epítope reconocido. Un epítope lineal típicamente incluye al menos 3 o al menos 4, y más usualmente, al menos 5 o al menos 6 o al menos 7, por ejemplo aproximadamente 8 a aproximadamente 10 aminoácidos en una única secuencia. Un "epítope conformacional" en contraste con un epítope lineal, es un epítope en donde la secuencia primaria de los aminoácidos que comprenden el epítope no es el único componente que define el epítope reconocido (por ejemplo, un epítope donde la secuencia primaria de aminoácidos no es necesariamente reconocida por el dominio de unión). Normalmente, un epítope conformacional comprende un número aumentado de aminoácidos con relación a un epítope

lineal. Con respecto al reconocimiento de epítopes conformacionales, el dominio de unión reconoce una estructura tridimensional del antígeno, preferiblemente un péptido o una proteína o fragmento de la misma (en el contexto de la presente invención, el antígeno para uno de los dominios de unión está comprendido dentro de la proteína BCMA). Por ejemplo, cuando una molécula de proteína se pliega para formar una estructura tridimensional, ciertos aminoácidos y/o 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 epítopes incluyen, pero no se limitan a, cristalografía de rayos X, espectroscopía de resonancia magnética nuclear de dos dimensiones (2D-RMN) y marcado con sondas de spin y espectroscopia de resonancia paramagnética 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 epítopes 3 de BCMA humana, preferiblemente ECD de BCMA humana. En consecuencia, cuando el clúster de epítopes respectivo en la proteína BCMA humana se intercambia con el clúster de epítopes respectivo de un antígeno BCMA murino (resultando en un constructo que comprende BCMA humano, en el que el clúster de epítopes 3 se sustituye con clúster de epítopes 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 epítopes respectivo en la proteína BCMA humana, en el que la unión al clúster de epítopes respectivo en la proteína BCMA humana se establece en el 100%. Está contemplado que las mencionadas quimeras BCMA humana/BCMA 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 epítopes 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,

15

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.

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

- (a) CDR-L1 como 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;

18
(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;

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

(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 inespecíficas 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 inespecíficas 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 inespecíficas 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 inespecíficas 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 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.

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 lo más preferido ≤ 50 pg/ml, o menor.

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.

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 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
- d) Retirar (*deplete*) células $CD14^+$ y células NK
- e) Aislar células negativas para $CD14/CD56$ utilizando, por ejemplo Columnas LS (Milenyi 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), 1x aminoácidos no esenciales (Biochrom AG, #K0293), buffer Hepes 10 mM (Biochrom AG,

21
#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 una 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:

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

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 descriptas 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 EC₅₀ 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 ≤5%, más preferiblemente ≤4%, aún más preferiblemente ≤3%, aún más preferiblemente ≤2,5%, aún más preferiblemente ≤2%, aún más preferiblemente ≤1,5%, y más preferiblemente ≤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%, 10 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.

15 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.

20 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 5 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 30 (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 35 único, sino también polipéptidos más grandes que comprenden uno o más monómeros de una secuencia polipéptida de anticuerpo de dominio único variable.

40 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 peptidomiméticos. 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.*, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc. (1985), 77-96). Puede utilizarse la

10 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; Malmborg, 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.

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.

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.

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 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.

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 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); 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); triptófano (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 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

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;

5 (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;

10 (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;

15 (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;

20 (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;

25 (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;

30 (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;

35 (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;

40 (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;

(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;

(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;

(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;

(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;

(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;

(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;

(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;

(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;
- (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;
- (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;
- (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;
- (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;
- (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;
- (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;
- (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;
- (34) una región VH como se describe en SEQ ID NO: 687, y una región VL como se describe en SEQ ID NO: 688;

21

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- (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;
 - (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;
 - (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;
 - (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;
 - (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;
 - (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;
 - (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;
 - (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 proteináceos o no proteináceos. En realizaciones preferidas, la molécula de unión será purificada (1) hasta un grado suficiente para obtener al menos 15 residuos de secuencia de aminoácidos N-terminal o 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, deleciones de, y/o inserciones en, y/o sustituciones de, residuos dentro de las secuencias de aminoácidos de las moléculas de unión. Cualquier combinación de deleción, inserción y sustitución se realiza para llegar al constructo final, siempre que el constructo final posea las características deseadas. Los cambios de aminoácidos también pueden alterar los procesos post-traduccionales de las moléculas de unión, tales como el cambio
- 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
- 20 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 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 epítope.

- Aquellas ubicaciones de aminoácidos que demuestran sensibilidad funcional a las sustituciones son refinadas entonces mediante la introducción de variantes adicionales u otras variantes en, o para, los sitios de sustitución. Así, mientras que el sitio para introducir una variación de la
- 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

44

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

5 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.

15 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. drosophilarum* (ATCC 36.906), *K. thermotolerans*, y *K. marxianus*; *yarrowia* (EP 402 226); *Pichia pastoris* (EP 183 070); *Candida*; *Trichoderma reesia* (EP 244 234); *Neurospora crassa*; *Schwanniomyces* tales como *Schwanniomyces occidentalis*, y hongos filamentosos tales como, por ejemplo, *Neurospora*, *Penicillium*, *Tolypocladium*, y hospedadores *Aspergillus* tales como *A. nidulans* y *A. niger*.

Las células hospedadoras adecuadas para la expresión de la molécula de unión glicosilada de la invención, preferiblemente moléculas de unión derivadas de anticuerpos 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 periplásmático, 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 periplásmático 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 hidroxapatita, electroforesis en gel, diálisis, y cromatografía de afinidad, siendo la cromatografía de afinidad la técnica de purificación preferida.

La matriz a la cual se une el ligando de afinidad es a menudo la agarosa, pero hay otras matrices disponibles. Matrices mecánicamente estables tales como vidrio de poro controlado o poli(estirenodivinil)benceno permiten velocidades de flujo más rápidas y tiempos de procesamiento más cortos que los que se pueden lograr con agarosa. Cuando la molécula de unión de la invención comprende un dominio CH3, la resina ABXMresin Bakerbond (JT Baker, Phillipsburg, NJ) es útil para la purificación. También están disponibles otras técnicas para la purificación de proteínas tales como el fraccionamiento en una columna de intercambio iónico, precipitación con etanol, HPLC de fase inversa, cromatografía en sílice, cromatografía en heparina, 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

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, ciclitales (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 proteináceas y no proteináceas. Estas drogas pueden administrarse simultáneamente con la composición que comprende el polipéptido de la invención tal como se define en la presente o por separado antes o después de la administración de dicho polipéptido en intervalos y dosis definidos en el tiempo. El régimen de dosificación será determinado por el médico que atiende y factores clínicos. Como es bien conocido en las técnicas médicas, las dosificaciones para cualquier paciente dependen de

muchos factores, incluyendo el tamaño del paciente, área de superficie corporal, la edad, el compuesto particular a administrar, sexo, tiempo y vía de administración, la salud general, y otros medicamentos que se administran simultáneamente.

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.

25

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

35

40

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 "Tmax" es el tiempo después del cual se alcanza la concentración máxima en sangre de la droga, y "Cmax" 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
30 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
35 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
40 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).

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

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

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

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

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

- 35 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:

Item 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

5 Item 3. Un agente de unión biespecífico del ítem 1 o 2 que está la forma de un anticuerpo de longitud completa o un fragmento de anticuerpo.

10 Item 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.

15 Item 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.

20 Item 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.

25 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
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).

30 Item 8. Un agente de unión biespecífico del ítem 1 o 2, que está en la forma de un dominio de inmunoglobulina de dominio único seleccionado de VHHs o VHs.

35 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 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.

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.

Item 12. Un agente de unión biespecífico del ítem 1 que está en la forma de una molécula biespecífica de repetición de anquirina.

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.

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 epítope 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 cromo 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:

65

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.

5 **Figura 11:**

10 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).

15 **Figura 12:**

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

25 **Figura 13:**

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:

30 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:

35 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.

40 **Figura 16:**

66

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:

5 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:

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

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:

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

25 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)

→ 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)

30 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)

→ mutaciones S9F, Q10H, y N11S en SEQ ID NO: 1002 o 1007

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

35 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)

→ 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)

5 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

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

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

→ mutación I22K en SEQ ID NO: 1002 o 1007

- 15 • 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)

20 → 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)

25 → 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
30 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
35 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 epitopes 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 $ZnCl_2$ 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 μ m) 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:

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

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

Las fracciones de proteína eluida de la etapa 2 fueron agrupadas para purificación adicional.

Todos los agentes químicos fueron de grado investigación y adquiridos de Sigma (Deisenhofen) o Merck (Darmstadt).

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

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

Ejemplo 3

Formación de clúster de epítopes de fragmentos scFv murinos

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 negativo, las células fueron incubadas con PBS/ FCS 2% en lugar del extracto periplásmico. Las muestras fueron medidas mediante citometría de flujo en un instrumento FACSCanto II (Becton Dickinson) y fueron analizadas mediante el programa FlowJo (Versión 7.6); 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 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 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 IgG1 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 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)).

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, 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.

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 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 codificante de un péptido líder de inmunoglobulina de 19 aminoácidos, seguida en marco por la secuencia codificante del dominio extracelular de la respectiva proteína BCMA seguida en marco por la secuencia codificante de un linker artificial Ser1-Gly4-Ser1, excepto para IgG1 Fc humana donde se utilizó un linker artificial Ser1-Gly1, seguido en marco por la secuencia codificante de la bisagra y la porción Fc gamma de la IgG respectiva, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta Flag, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta de histidina modificada (SGHHGGHHGGHH) y un codón stop.

Para los constructos de dominios extracelulares solubles los fragmentos de 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-Gly1, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta *Flag*, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta de histidina modificada (SGHHGGHHGGHH) y un codón stop.

Para el clonado de los constructos se introdujeron sitios de restricción adecuados. Los fragmentos de 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 Fcy1 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
- 5 • aminoácidos 37-49 rhesus, IgG1 Fc murina
- aminoácidos 37-49 rhesus, albúmina murina

Ejemplo 5

10 **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 epítotope del ligante CD3 en los anticuerpos biespecíficos.

En detalle, chips sensores CM5 (GE Healthcare) fueron inmovilizados con aproximadamente 100 a 150 RU del antígeno recombinante respectivo utilizando buffer acetato pH 4,5 de acuerdo con el manual del fabricante. Las muestras de anticuerpo biespecífico fueron cargadas en cinco concentraciones: 50 nM, 25 nM, 12,5 nM, 6,25 nM y 3,13 nM diluidos en buffer de corrida HBS-EP (GE Healthcare). El caudal fue de 30 a 35 µl/min durante 3 min, luego se aplicó buffer de corrida HBS-EP durante 8 min nuevamente a un caudal de 30 a 35 µl/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

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

En detalle, chips sensores CM5 (GE Healthcare) fueron inmovilizados con aproximadamente 150 a 200 RU del antígeno recombinante respectivo utilizando buffer acetato pH 4,5 de acuerdo con el manual del fabricante. Las muestras de anticuerpo biespecífico fueron cargadas en cinco concentraciones: 50 nM, 25 nM, 12,5 nM, 6,25 nM y 3,13 nM diluidos en buffer de corrida HBS-EP (GE Healthcare). 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.

5 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.

10 Todos los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes 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 biespecíficos para BCMA/CD3 se muestran en la Tabla 2.

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

<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

20 **5.3 Determinación en base a Biacore de la afinidad de anticuerpo biespecífico para BCMA humano y de macaco**

25 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 períodos de disociación más prolongados (60 min en lugar de 10 min, tal como se utilizó en el experimento previo). Todos los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 ensayados se sometieron a dos mediciones independientes de afinidad con cinco diferentes concentraciones cada uno.

30 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 biespecífico para BCMA/CD3</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

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

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

10 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.

15 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 μ l 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 μ l de una solución anti-His Fab/Alexa488 (Micromet; 30 μ g/ml). Luego de una etapa de lavado, las células son resuspendidas en 150 μ l 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 20 datos son generados a partir de dos conjuntos de experimentos independientes. Los valores se grafican como curvas de unión hiperbólicas. El respectivo análisis Scatchard es calculado para extrapolar la unión máxima (Bmax). Las concentraciones de anticuerpos biespecíficos en la unión máxima media son determinadas reflejando las respectivas KDs. Los valores de mediciones por triplicado son graficados como curvas hiperbólicas. La unión máxima es determinada utilizando la 25 evaluación Scatchard y se calculan las respectivas KDs.

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

30 Se incubaron células que expresan el antígeno BCMA con concentraciones crecientes de los respectivos anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 monoméricos hasta que se alcanzó saturación (16 h). Los anticuerpos biespecíficos unidos se detectaron mediante citometría de flujo. Las concentraciones de los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 a unión máxima media 35 fueron determinadas reflejando las respectivas KDs.

Los valores de mediciones por triplicado fueron graficados como curvas hiperbólicas y como curvas con forma de S para demostrar los rangos de concentración apropiados desde unión mínima a óptima. La unión máxima (Bmax) fue determinada (Figura 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 biespecífico para BCMA/CD3.

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.

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 biespecífico 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 utilizo 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.

anticuerpo	biespecífico	para	EC ₅₀ [pg/ml]	valor R cuadrado
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

5 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 15 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 25 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 RPM, 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 30 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 35 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 10^6 células/ml en PBS conteniendo 2 % (v/v) de FBS y el colorante de membrana DiO (5 μ l/ 10^6 células). Luego de incubación durante 3 min a 37°C, las células fueron lavadas dos veces en medio RPMI completo y el número de células fue ajustado a $1,25 \times 10^5$ células/ml. La vitalidad de las células fue determinada utilizando solución de EosinaG isotónica 0,5 % (v/v) (Roth, #45380).

Análisis en base a citometría de flujo

Este ensayo fue diseñado para cuantificar la lisis de células CHO transfectadas con BCMA de macaco o humano en presencia de diluciones seriadas de anticuerpos biespecíficos 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 μ l de esta suspensión a cada pocillo de una placa de 96 pocillos. Se agregaron 40 μ l 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 μ g/ml. El PI es un colorante impermeable de membrana que normalmente es excluido de células viables, mientras que las células muertas lo toman y se vuelven identificables por emisión fluorescente.

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

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

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

n = número de eventos

Se graficó el porcentaje de citotoxicidad en función de las correspondientes concentraciones de anticuerpo biespecífico utilizando el programa GraphPad Prism 5 (Graph Pad Software, San Diego). Se analizaron las curvas de respuesta a dosis con los cuatro modelos de regresión logística paramétricos para evaluación de curvas sigmoideas de respuesta a dosis con pendiente de Hill ajustada y se calcularon los valores de EC₅₀.

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).

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.

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.

<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

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

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

Para exclusión de unión a BAFF-R humano y TACI, los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 fueron ensayados mediante citometría de flujo utilizando células CHO transfectadas con BAFF-R

humano y TACI, respectivamente. 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.

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

Actividad citotóxica

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

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

Ejemplo 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 epítopo 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 epítopo 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</i> <i>BCMA/CD3</i>	<i>biespecífico</i> <i>para</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 epítipo 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</i> BCMA/CD3	<i>biespecífico</i> <i>para</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 epítopes E1/E4 – en contraste con su potente actividad citotóxica contra células CHO transfectadas con BCMA humano– demostraron ser menos potentes para redirigir la actividad citotóxica de PBMC no estimuladas contra células de mieloma múltiple humano, confirmando la teoría de que el 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</i> <i>BCMA/CD3</i>	<i>biespecífico</i> <i>para</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</i> BCMA/CD3	<i>biespecífico</i>	<i>para</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

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

Se ajustaron 15 µg de anticuerpo monomérico a una concentración de 250 µg/ml con buffer genérico y luego fueron congelados a -80°C durante 30 min seguido de descongelamiento durante 30 min a temperatura ambiente. Luego de tres ciclos de congelamiento /descongelamiento el contenido de dímero fue determinado mediante HP-SEC. Para este fin, se descongelaron alícuotas de 15 µg de las isoformas monoméricas de los anticuerpos y 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.

5 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 $\geq 2,5\%$ (4,7% y 3,8%,
10 respectivamente), ver Tabla 11.

15 **Tabla 11:** Porcentaje de anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 de los clústeres de epítopes E1/E4 monomérico versus dimerico (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 biespecífico 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

20 **Termoestabilidad**

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

En detalle, los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 fueron ajustados a una concentración
30 final de 250 µg/ml en buffer de almacenamiento. Se transfirieron 300 µl de las soluciones de

proteína preparadas a una placa de pocillos profundos y se ubicaron en posición en el estante muestreador automático enfriado del dispositivo DSC. Los pocillos adicionales fueron llenados con el buffer de corrida de SEC como material de referencia para la medición. Para el proceso de medición se transfirió la solución de proteína por el muestreador automático a un capilar. Un capilar adicional fue llenado con el buffer de corrida de SEC como referencia. Se efectuó el calentamiento y el registro de la energía de calentamiento requerida para calentar ambos capilares hasta una misma temperatura en el rango de 20 a 90°C para todas las muestras.

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

Todos los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes 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

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

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

Los datos obtenidos fueron comparados con un ensayo control utilizando PBS en lugar de plasma humano. Se calculó la unión relativa como sigue:

(señal de muestra PBS / señal sin agente de detección) / (señal de muestra de plasma / señal sin agente de detección).

En este experimento, fue obvio que no hubo reducción significativa de la unión a diana de los respectivos anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del clúster de epítopes E3 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).

Ejemplo 19

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

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 mm^3 , 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 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 mm^3 . 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 $T/C\% = 100 \times (\text{TV media del grupo analizado}) / (\text{TV media del grupo control 2})$. 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
1 Vehic. control	TV med.	238	288	395	425	543	632	863	1067	1116	1396	2023

sin células T	[mm ³]											
	T/C [%]	120	123	127	118	104	114	122	113	87	85	110
2 Vehículo control	TV med. [mm ³]	198	235	310	361	525	553	706	942	1290	1636	1839
	T/C [%]	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
3 BCMA-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
4 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
	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

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.

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	33302
BCMA-34	28	109	801	4913	23214
	L-363				
	IL-2	IL-6	IL-10	TNF	IFN-gamma
BCMA-98	97	314	2433	5397	64981
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	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSS
8	BCMA-1	BC 5G9 91-C7-B10	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGSGREFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
9	BCMA-1	BC 5G9 91-C7-B10	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGSGREFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
10	BCMA-1 HL x CD3 HL	BC 5G9 91-C7-B10 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGSGREFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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 FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGfAYWGQGLVTVSS
18	BCMA-2	BC 5G9 91-C7-D8	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GREFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
19	BCMA-2	BC 5G9 91-C7-D8	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGfAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGREFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
20	BCMA-2 HL x CD3 HL	BC 5G9 91-C7-D8 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGfAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGREFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVVTQEPSTLVS PGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKLTVL
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

53

27	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSS
28	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
29	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
30	BCMA-3 HL x CD3 HL	BC 5G9 91-E4-B10 HL x CD3 HL	molécula bienespecifi ca	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCWLWYSNRWVFGGGTKLTVL
31	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VH CDR1	aa	NYDMA
32	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VH CDR2	aa	SIITSGDMTYRDSVKG
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	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSS
38	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
39	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK

96

40	BCMA-4 HL x CD3 HL	BC 5G9 91- E4-D8 HL x CD3 HL	molécula bienespecifica	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYRDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRSEDFAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLVS PGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
41	BCMA-5	BC 5G9 91- D2-B10	VH CDR1	aa	NYDMA
42	BCMA-5	BC 5G9 91- D2-B10	VH CDR2	aa	SIITSGDATYYRDSVKG
43	BCMA-5	BC 5G9 91- D2-B10	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
44	BCMA-5	BC 5G9 91- D2-B10	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD
45	BCMA-5	BC 5G9 91- D2-B10	VL CDR2	aa	GASNRHT
46	BCMA-5	BC 5G9 91- D2-B10	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
47	BCMA-5	BC 5G9 91- D2-B10	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRSEDFAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSS
48	BCMA-5	BC 5G9 91- D2-B10	VL	aa	EIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
49	BCMA-5	BC 5G9 91- D2-B10	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRSEDFAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
50	BCMA-5 HL x CD3 HL	BC 5G9 91- D2-B10 HL x CD3 HL	molécula bienespecifica	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRSEDFAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLVS PGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

97

98

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	EIVMTQSPASMSVSPGERATLSCASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
59	BCMA-6	BC 5G9 91-D2-D8	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYRDSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
60	BCMA-6 HL x CD3 HL	BC 5G9 91-D2-D8 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYRDSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
61	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B10	VH CDR1	aa	NYDMA
62	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B10	VH CDR2	aa	SIITSGDATYYRDSVKG
63	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B10	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
64	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B10	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD

98

65	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B10	VL CDR2	aa	GASNRHT
66	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B10	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
67	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B10	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSS
68	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B10	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
69	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B10	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
70	BCMA-7 HL x CD3 HL	BC 5G9 92-E10B10 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
71	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VH CDR1	aa	NYDMA
72	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VH CDR2	aa	SIITSGDMTYRDSVKG
73	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
74	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD
75	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VL CDR2	aa	GASNRHT
76	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
77	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSS
78	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS

99

					GTEFTLTISLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
79	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
80	BCMA-8-HL x CD3 HL	BC 5G9 92-E10-D8-HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFNGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTVS PGGTVTLTGCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV 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	SSYYDGS LFAS
84	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	VL CDR1	aa	RSSQSIVHSNGNTYLY
85	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	VL CDR2	aa	RVS NRFS
86	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	VL CDR3	aa	FQGSTLPFT
87	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQ GK VTITRDTSASTAYMELSSLTSED TAVYYCTRSSYYDGS LFASWGQGLTVTVSS
88	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFS GVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
89	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQ GK VTITRDTSASTAYMELSSLTSED TAVYYCTRSSYYDGS LFASWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFS GVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
90	BCMA-9 HL x CD3 HL	BC H1 38-D2-A4 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQ GK VTITRDTSASTAYMELSSLTSED TAVYYCTRSSYYDGS LFASWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG

		x CD3 HL	ca		GSDIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVDP RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
91	BCMA-10	BC H1 38- D2-F12	VH CDR1	aa	NYWIH
92	BCMA-10	BC H1 38- D2-F12	VH CDR2	aa	AIYPGNSDTHYNQKFQG
93	BCMA-10	BC H1 38- D2-F12	VH CDR3	aa	SSYYDGSLEAS
94	BCMA-10	BC H1 38- D2-F12	VL CDR1	aa	RSSQSIVHSNGNTYLY
95	BCMA-10	BC H1 38- D2-F12	VL CDR2	aa	RVSNRFS
96	BCMA-10	BC H1 38- D2-F12	VL CDR3	aa	FQGSHLPFT
97	BCMA-10	BC H1 38- D2-F12	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLWIGAIYPGNSDTHYNQKFQ GK VTITRDTSASTAYMELSSLTSED TAVYYCTRSSYYDGSLEFASWGQGLTVTVSS
98	BCMA-10	BC H1 38- D2-F12	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVDPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIK
99	BCMA-10	BC H1 38- D2-F12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLWIGAIYPGNSDTHYNQKFQ GK VTITRDTSASTAYMELSSLTSED TAVYYCTRSSYYDGSLEFASWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVDP RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIK
100	BCMA-10 HL x CD3 HL	BC H1 38- D2-F12 HL x CD3 HL	molécula biespecifi ca	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLWIGAIYPGNSDTHYNQKFQ GK VTITRDTSASTAYMELSSLTSED TAVYYCTRSSYYDGSLEFASWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVDP RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
101	BCMA-11	BC H1 38- C1-A4	VH CDR1	aa	NYWIH

102	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VH CDR2	aa	AIYPGNSDTHYNQKFQG
103	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VH CDR3	aa	SSYYDGS LFAS
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 VTITRDTSASTAYMELSSLTSED TAVYYCTRSSYYDGS LFASWGQGLTVTVSS
108	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
109	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSED TAVYYCTRSSYYDGS LFASWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
110	BCMA-11 HL x CD3 HL	BC H1 38-C1-A4 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSED TAVYYCTRSSYYDGS LFASWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLGSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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	SSYYDGS LFAS
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	FQGSHPFT
117	BCMA-12	BC H1 38-C1-F12	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK VTITRDTASTAYMELSSLTSEDVAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTTLTVSS
118	BCMA-12	BC H1 38-C1-F12	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIHVSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHPFTFGQGTKLEIK
119	BCMA-12	BC H1 38-C1-F12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK VTITRDTASTAYMELSSLTSEDVAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIHVSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHPFTFGQGTKLEIK
120	BCMA-12 HL x CD3 HL	BC H1 38-C1-F12 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK VTITRDTASTAYMELSSLTSEDVAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIHVSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
121	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	VH CDR1	aa	NYWIH
122	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	VH CDR2	aa	AIYPGNSDTHYNQKFQG
123	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	VH CDR3	aa	SSYYYDGSLFAS
124	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	VL CDR1	aa	KSSQSIHVSNGNTYLY
125	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	VL CDR2	aa	RVSNRFS
126	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	VL CDR3	aa	FQGSLPFT
127	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	VH	aa	QVQLVQSGAVVAKPGASVKVSCASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWMGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTDTASTAYMELSSLRNEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTTLTVSS
128	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIHVSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK

129	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAVVAKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWMGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTTDTSASTAYMELSSLRNEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIHVSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVDP RFGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
130	BCMA-13 HL x CD3 HL	BC-H1 39- B2-A4 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	QVQLVQSGAVVAKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWMGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTTDTSASTAYMELSSLRNEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIHVSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVDP RFGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
131	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VH CDR1	aa	NYWIH
132	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VH CDR2	aa	AIYPGNSDTHYNQKFQG
133	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VH CDR3	aa	SSYYYDGSLFAS
134	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VL CDR1	aa	KSSQSIHVSNGNTYLY
135	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VL CDR2	aa	RVSNRFS
136	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VL CDR3	aa	FQGSHLPFT
137	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VH	aa	QVQLVQSGAVVAKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWMGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTTDTSASTAYMELSSLRNEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTTLTVTVSS
138	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIHVSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVDPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIK
139	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	scFv	aa	QVQLVQSGAVVAKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWMGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTTDTSASTAYMELSSLRNEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIHVSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVDP RFGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIK
140	BCMA-14 HL x CD3 HL	BC H1 39-B2-F12 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	QVQLVQSGAVVAKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWMGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTTDTSASTAYMELSSLRNEDTAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIHVSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVDP

105

					RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
141	BCMA-15	BC H1 39- C9-A4	VH CDR1	aa	SYWIH
142	BCMA-15	BC H1 39- C9-A4	VH CDR2	aa	AIYPGNSDTHYNQKFQG
143	BCMA-15	BC H1 39- C9-A4	VH CDR3	aa	SSYYDGS 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	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCASGYTFTSYWIHWVKQAPGQRLWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTRDTSASTAYMELSSLRSEDSAVYYCTRSSYYDGS LFADWGQGTTLTVTVSS
148	BCMA-15	BC H1 39- C9-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
149	BCMA-15	BC H1 39- C9-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCASGYTFTSYWIHWVKQAPGQRLWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTRDTSASTAYMELSSLRSEDSAVYYCTRSSYYDGS LFADWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
150	BCMA-15 HL x CD3 HL	BC H1 39- C9-A4 HL x CD3 HL	molécula biespecífi ca	aa	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCASGYTFTSYWIHWVKQAPGQRLWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTRDTSASTAYMELSSLRSEDSAVYYCTRSSYYDGS LFADWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
151	BCMA-16	BC H1 39- C9-F12	VH CDR1	aa	SYWIH

105

152	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	VH CDR2	aa	AIYPGNSDTHYNQKFQG
153	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	VH CDR3	aa	SSYYDGS LFAD
154	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	VL CDR1	aa	KSSQSIVHSNGNTYLY
155	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	VL CDR2	aa	RVS NRFS
156	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	VL CDR3	aa	FQGSHLPFT
157	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGT SVKVSCKASGYTFTSYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTRDTSASTAYMELSSLRSEDSAVYYCTRSSYYDGS LFADWGQGT LVTVSS
158	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFS GVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGS HLPFTFGQGTKLEIK
159	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGT SVKVSCKASGYTFTSYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTRDTSASTAYMELSSLRSEDSAVYYCTRSSYYDGS LFADWGQGT LVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFS GVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGS HLPFTFGQGTKLEIK
160	BCMA-16 HL x CD3 HL	BC H1 39-C9-F12 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGT SVKVSCKASGYTFTSYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTRDTSASTAYMELSSLRSEDSAVYYCTRSSYYDGS LFADWGQGT LVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFS GVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGS HLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
161	BCMA-17	BC C3 33-D7-E6	VH CDR1	aa	NFDMA
162	BCMA-17	BC C3 33-D7-E6	VH CDR2	aa	SITTGADHAIYADSVKG
163	BCMA-17	BC C3 33-D7-E6	VH CDR3	aa	HGYDGYH LFDY
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 FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTLLTVSS
168	BCMA-17	BC C3 33-D7-E6	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFGSGS GTDYTLTISSSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIK
169	BCMA-17	BC C3 33-D7-E6	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFGSGS GSGTDYTLTISSSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIK
170	BCMA-17 HL x CD3 HL	BC C3 33-D7-E6 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFGSGS GSGTDYTLTISSSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
171	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B1	VH CDR1	aa	NFDMA
172	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B1	VH CDR2	aa	SITTGADHAIYADSVKG
173	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B1	VH CDR3	aa	HGYDGYHLFDY
174	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B1	VL CDR1	aa	RASQGIGISNYLN
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 FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTLLTVSS
178	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFGSGS GTDYTLTISSSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK

179	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
180	BCMA-18 HL x CD3 HL	BC C3 33-D7-E6B1 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLVS PGGTVTLTGCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
181	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VH CDR1	aa	NFDMA
182	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VH CDR2	aa	SITTGADHAIYADSVKG
183	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
184	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VL CDR1	aa	RASQGISNYLN
185	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VL CDR2	aa	YTSNLQS
186	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VL CDR3	aa	QQYDISSYT
187	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTTLVTVSS
188	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GTDYTLTISSSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIK
189	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIK
190	BCMA-19 HL x CD3 HL	BC C3 33-F8-E6 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS

					GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTGCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
191	BCMA-20	BC C3 33- F8-E6B1	VH CDR1	aa	NFDMA
192	BCMA-20	BC C3 33- F8-E6B1	VH CDR2	aa	SITTGADHAIYADSVKG
193	BCMA-20	BC C3 33- F8-E6B1	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
194	BCMA-20	BC C3 33- F8-E6B1	VL CDR1	aa	RASQGISNYLN
195	BCMA-20	BC C3 33- F8-E6B1	VL CDR2	aa	YTSNLQS
196	BCMA-20	BC C3 33- F8-E6B1	VL CDR3	aa	MGQTISSYT
197	BCMA-20	BC C3 33- F8-E6B1	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLVTVSS
198	BCMA-20	BC C3 33- F8-E6B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
199	BCMA-20	BC C3 33- F8-E6B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
200	BCMA-20 HL x CD3 HL	BC C3 33- F8-E6B1 HL x CD3 HL	molécula biespecífi ca	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTGCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
201	BCMA-21	BC C3 33- F9-E6	VH CDR1	aa	NFDMA

202	BCMA-21	BC C3 33-F9-E6	VH CDR2	aa	SITTGADHAIYADSVKG
203	BCMA-21	BC C3 33-F9-E6	VH CDR3	aa	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 FTISRDNANTLYLQMDSLRSEDVAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLVTVSS
208	BCMA-21	BC C3 33-F9-E6	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIK
209	BCMA-21	BC C3 33-F9-E6	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMDSLRSEDVAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIK
210	BCMA-21 HL x CD3 HL	BC C3 33-F9-E6 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMDSLRSEDVAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDVAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
211	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	VH CDR1	aa	NFDMA
212	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	VH CDR2	aa	SITTGADHAIYAESVKG
213	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	VH CDR3	aa	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

110

216	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	VL CDR3	aa	MGQTISSYT
217	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYAESVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSED TAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGT LVTVSS
218	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
219	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYAESVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSED TAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
220	BCMA-22 HL x CD3 HL	BC C3 33-F9-E6B1-E HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYAESVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSED TAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTLVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
221	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	VH CDR1	aa	NFDMA
222	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	VH CDR2	aa	SITTGADHAIYADSVKG
223	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
224	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	VL CDR1	aa	RASQGISNYLN
225	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	VL CDR2	aa	YTSNLQS
226	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	VL CDR3	aa	MGQTISSYT
227	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGT LVTVSS
228	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK

229	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFGSG GSGTDFTLTISLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
230	BCMA-23 HL x CD3 HL	BC C3 33-F10-E6B1 HL x CD3 HL	molécula bienespecifica	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFGSG GSGTDFTLTISLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRETISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSTVTS PGGTVTTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
231	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	VH CDR1	aa	DYYIN
232	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
233	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
234	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
235	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	VL CDR2	aa	KVSNRFS
236	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	VL CDR3	aa	AETSHVPWT
237	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSS
238	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKINRVEAEDVGVIYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
239	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKINRVEAEDVGVIYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
240	BCMA-24 HL x CD3 HL	BC B6 64-H5-A4 HL x CD3 HL	molécula bienespecifica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF

					SGSGSGTDFTLKINRVEAEDVGVIYCAETSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
241	BCMA-25	BC B6 64-H5-H9	VH CDR1	aa	DYYIN
242	BCMA-25	BC B6 64-H5-H9	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
243	BCMA-25	BC B6 64-H5-H9	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
244	BCMA-25	BC B6 64-H5-H9	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
245	BCMA-25	BC B6 64-H5-H9	VL CDR2	aa	KVSNRFS
246	BCMA-25	BC B6 64-H5-H9	VL CDR3	aa	LTTSHVPWT
247	BCMA-25	BC B6 64-H5-H9	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSS
248	BCMA-25	BC B6 64-H5-H9	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKINRVEAEDVGVIYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
249	BCMA-25	BC B6 64-H5-H9	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKINRVEAEDVGVIYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
250	BCMA-25 HL x CD3 HL	BC B6 64-H5-H9 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKINRVEAEDVGVIYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
258	BCMA-26	BC B6 65-B5-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
259	BCMA-26	BC B6 65-B5-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
260	BCMA-26 HL x CD3 HL	BC B6 65-B5-A4 HL x CD3 HL	molécula biespecifi ca	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT L 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

115

266	BCMA-27	BC B6 65- B5-H9	VL CDR3	aa	LTTSHVPWT
267	BCMA-27	BC B6 65- B5-H9	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWFVDVWGQGTMTVTVSS
268	BCMA-27	BC B6 65- B5-H9	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
269	BCMA-27	BC B6 65- B5-H9	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWFVDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
270	BCMA-27 HL x CD3 HL	BC B6 65- B5-H9 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWFVDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT L SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
271	BCMA-28	BC B6 65- H7-A4	VH CDR1	aa	DYYIN
272	BCMA-28	BC B6 65- H7-A4	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
273	BCMA-28	BC B6 65- H7-A4	VH CDR3	aa	LYDYDWFVDV
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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWFVDVWGQGTMTVTVSS
278	BCMA-28	BC B6 65- H7-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK

115

116

279	BCMA-28	BC B6 65-H7-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
280	BCMA-28 HL x CD3 HL	BC B6 65-H7-A4 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
281	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VH CDR1	aa	DYYIN
282	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
283	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
284	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
285	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VL CDR2	aa	KVSNRFS
286	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VL CDR3	aa	LTTSHPWT
287	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
288	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
289	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
290	BCMA-29 HL x CD3 HL	BC B6 65-H7-H9 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF

116

117

					SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
291	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	VH CDR1	aa	DYYIN
292	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
293	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
294	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
295	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	VL CDR2	aa	KVSNRFS
296	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	VL CDR3	aa	AETSHVPWT
297	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSS
298	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
299	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
300	BCMA-30 HL x CD3 HL	BC B6 65-H8-A4 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
301	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VH CDR1	aa	DYYIN

117

302	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
303	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VH CDR3	aa	LYDWDWYFDV
304	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
305	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VL CDR2	aa	KVSNRFS
306	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VL CDR3	aa	LTTSHVPWT
307	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWFVDVWGQGMVTVSS
308	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
309	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWFVDVWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
310	BCMA-31 HL x CD3 HL	BC B6 65-H8-H9 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWFVDVWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTVQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCWLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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	DGYRDTDVLDY
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 ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYRDTDVLDYWGQGT LVT VSS
318	BCMA-32	BC A7 27-A6-G7	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
319	BCMA-32	BC A7 27-A6-G7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIH HWVRQAPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYRDTDVLDYWGQGT LVT VSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
320	BCMA-32 HL x CD3 HL	BC A7 27-A6-G7 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIH HWVRQAPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYRDTDVLDYWGQGT LVT VSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVT VSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVS PGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV 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	DGYRDAADVLDY
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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIH HWVRQAPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYRDAADVLDYWGQGT LVT VSS
328	BCMA-33	BC A7 27-A6-H11	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK

120

329	BCMA-33	BC A7 27-A6-H11	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHI IHWVRQAPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARDGYRDADVLDYWGQGT LVT VSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDFTF TISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
330	BCMA-33 HL x CD3 HL	BC A7 27-A6-H11 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHI IHWVRQAPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARDGYRDADVLDYWGQGT LVT VSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDFTF TISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVT VSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
331	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	VH CDR1	aa	NHIIH
332	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	VH CDR2	aa	YINPYPGYHAYNEKFQG
333	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	VH CDR3	aa	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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHI IHWVRQAPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARDGYRDTDVLDYWGQGT LVT VSS
338	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDFTF TISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
339	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHI IHWVRQAPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARDGYRDTDVLDYWGQGT LVT VSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDFTF TISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
340	BCMA-34 HL x CD3 HL	BC A7 27-C4-G7 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHI IHWVRQAPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARDGYRDTDVLDYWGQGT LVT VSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS

120

121

					GSGTDFTFITISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTGCSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
341	BCMA-35	BC A7 27- C4-H11	VH CDR1	aa	NHIIH
342	BCMA-35	BC A7 27- C4-H11	VH CDR2	aa	YINPYDGWGDYNEKFQG
343	BCMA-35	BC A7 27- C4-H11	VH CDR3	aa	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- C4-H11	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT
347	BCMA-35	BC A7 27- C4-H11	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTNHHHWVRQAPGGGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARDGYRDADVLDYWGQGLVTVSS
348	BCMA-35	BC A7 27- C4-H11	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GTDFTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
349	BCMA-35	BC A7 27- C4-H11	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTNHHHWVRQAPGGGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARDGYRDADVLDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GSGTDFTFITISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
350	BCMA-35 HL x CD3 HL	BC A7 27- C4-H11 HL x CD3 HL	molécula biespecifi ca	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTNHHHWVRQAPGGGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARDGYRDADVLDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GSGTDFTFITISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTGCSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
351	BCMA-36	BC A7 15- H2-G7	VH CDR1	aa	NHIIH

121

122

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	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSCASGYTFTNHHHWVRQKPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNQKFQGR VTMTRDKSTSTVYMESSSLTSEDYAVYYCARDGYRDTDVLDYWGQGLVTVSS
358	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGRAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GTDYSFTISSSLQPEDATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
359	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	scFv	aa	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSCASGYTFTNHHHWVRQKPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNQKFQGR VTMTRDKSTSTVYMESSSLTSEDYAVYYCARDGYRDTDVLDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGRAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDYSFTISSSLQPEDATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
360	BCMA-36 HL x CD3 HL	BC A7 15-H2-G7 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSCASGYTFTNHHHWVRQKPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNQKFQGR VTMTRDKSTSTVYMESSSLTSEDYAVYYCARDGYRDTDVLDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGRAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDYSFTISSSLQPEDATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDYAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVVTQEPSTLVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
361	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VH CDR1	aa	NHIIH
362	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VH CDR2	aa	YINPYDGWGDYNQKFQG
363	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VH CDR3	aa	DGYRDADVLDY
364	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VL CDR1	aa	QASQDISNYLN
365	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VL CDR2	aa	YTSRLHT

122

123

366	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT
367	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VH	aa	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIHFWVRQKPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNQKFQGRVTMTRDKSTSTVYMESSLTSEDVAVYYCARDGYRDAVDLDYWGQGTLLTVSS
368	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGSGTDYSFTISSLPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
369	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	scFv	aa	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIHFWVRQKPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNQKFQGRVTMTRDKSTSTVYMESSLTSEDVAVYYCARDGYRDAVDLDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGSGTDYSFTISSLPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
370	BCMA-37 HL x CD3 HL	BC A7 15-H2-H11 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIHFWVRQKPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNQKFQGRVTMTRDKSTSTVYMESSLTSEDVAVYYCARDGYRDAVDLDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGSGTDYSFTISSLPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIHFWVRQKPGQGLEWIGYINPYPGYHAYNQKFQGVKVTMTRDTSTSTVYMESSLTSEDVAVYYCARDGYRDTDVLDYWGQGTLLTVSS
378	BCMA-38	BC A7 15-H8-G7	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK

123

124

379	BCMA-38	BC A7 15-H8-G7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHHHWVRQKPGQGLEWIGYINPYPGYHAYNQKFQGKVTMTRDTSTSTVYMELSSLTSEDVAVYYCARDGYRDTDVLDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
380	BCMA-38 HL x CD3 HL	BC A7 15-H8-G7 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHHHWVRQKPGQGLEWIGYINPYPGYHAYNQKFQGKVTMTRDTSTSTVYMELSSLTSEDVAVYYCARDGYRDTDVLDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
381	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	VH CDR1	aa	NHIIH
382	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	VH CDR2	aa	YINPYDGWGDYNQKFQG
383	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	VH CDR3	aa	DGYIRDADVLDY
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	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHHHWVRQKPGQGLEWIGYINPYDGWGDYNQKFQGKVTMTRDTSTSTVYMELSSLTSEDVAVYYCARDGYRDADVLDYWGQGLTVTVSS
388	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
389	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	scFv	aa	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHHHWVRQKPGQGLEWIGYINPYDGWGDYNQKFQGKVTMTRDTSTSTVYMELSSLTSEDVAVYYCARDGYRDADVLDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
390	BCMA-39 HL x CD3 HL	BC A7 15-H8-H11 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHHHWVRQKPGQGLEWIGYINPYDGWGDYNQKFQGKVTMTRDTSTSTVYMELSSLTSEDVAVYYCARDGYRDADVLDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK

124

125

					GSGTDFTFITISLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
391	BCMA-40	BC 7A4 96- D4-A12	VH CDR1	aa	DYYIN
392	BCMA-40	BC 7A4 96- D4-A12	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
393	BCMA-40	BC 7A4 96- D4-A12	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
394	BCMA-40	BC 7A4 96- D4-A12	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
395	BCMA-40	BC 7A4 96- D4-A12	VL CDR2	aa	KVSNRFS
396	BCMA-40	BC 7A4 96- D4-A12	VL CDR3	aa	SQSSTAPWT
397	BCMA-40	BC 7A4 96- D4-A12	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
398	BCMA-40	BC 7A4 96- D4-A12	VL	aa	DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
399	BCMA-40	BC 7A4 96- D4-A12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
400	BCMA-40 HL x CD3 HL	BC 7A4 96- D4-A12 HL x CD3 HL	molécula biespecifi ca	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
401	BCMA-41	BC 7A4 96- D4-D7	VH CDR1	aa	DYYIN

125

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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSS
408	BCMA-41	BC 7A4 96-D4-D7	VL	aa	DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
409	BCMA-41	BC 7A4 96-D4-D7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
410	BCMA-41 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-D4-D7 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
411	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VH CDR1	aa	DYYIN
412	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
413	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
414	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
415	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VL CDR2	aa	KVSNRFS

127

416	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VL CDR3	aa	SQSTYPEFT
417	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
418	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VL	aa	DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
419	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
420	BCMA-42 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-D4-E7 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGAALT SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
421	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	VH CDR1	aa	DYYIN
422	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
423	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
424	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
425	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	VL CDR2	aa	KVSNRFS
426	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	VL CDR3	aa	SQSSTAPWT
427	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
428	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK

127

124

429	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
430	BCMA-43 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-F4-A12 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTRFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
431	BCMA-44	BC 7A4 96-F4-D7	VH CDR1	aa	DYYIN
432	BCMA-44	BC 7A4 96-F4-D7	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
433	BCMA-44	BC 7A4 96-F4-D7	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
434	BCMA-44	BC 7A4 96-F4-D7	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
435	BCMA-44	BC 7A4 96-F4-D7	VL CDR2	aa	KVSNRFS
436	BCMA-44	BC 7A4 96-F4-D7	VL CDR3	aa	SQSSIYPWT
437	BCMA-44	BC 7A4 96-F4-D7	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSS
438	BCMA-44	BC 7A4 96-F4-D7	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
439	BCMA-44	BC 7A4 96-F4-D7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
440	BCMA-44 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-F4-D7 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF

128

129

					SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSS
448	BCMA-45	BC 7A4 96-F4-E7	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
449	BCMA-45	BC 7A4 96-F4-E7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
450	BCMA-45 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-F4-E7 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
451	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VH CDR1	aa	DYYIN

129

130

452	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNEKFTG
453	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
454	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
455	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VL CDR2	aa	KVSNRFS
456	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VL CDR3	aa	SQSSTAPWT
457	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSS
458	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
459	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
460	BCMA-46 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-G2-A12 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
461	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VH CDR1	aa	DYYIN
462	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNEKFTG
463	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
464	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
465	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VL CDR2	aa	KVSNRFS

130

466	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VL CDR3	aa	SQSSIYPWT
467	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSED TAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
468	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
469	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSED TAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
470	BCMA-47 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-G2-D7 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSED TAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
471	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	VH CDR1	aa	DYYIN
472	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNEKFTG
473	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
474	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
475	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	VL CDR2	aa	KVSNRFS
476	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	VL CDR3	aa	SQSTYPEFT
477	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSED TAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
478	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK

479	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
480	BCMA-48 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-G2-E7 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNGNSYISYWAYWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTTLTLCGSSTGAVTSGNYPNWVQOKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
481	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VH CDR1	aa	DYYIN
482	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
483	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
484	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
485	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VL CDR2	aa	KVSNRFS
486	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VL CDR3	aa	SQSSTAPWT
487	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
488	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
489	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
490	BCMA-49 HL x CD3 HL	BC 7A4 97-A3-A12 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF

132

133

					SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLTVTSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
491	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	VH CDR1	aa	DYYIN
492	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
493	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
494	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
495	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	VL CDR2	aa	KVSNRFS
496	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	VL CDR3	aa	SQSSIYPWT
497	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPDYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSINTAYMELSSLTSED TAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSS
498	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
499	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPDYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSINTAYMELSSLTSED TAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
500	BCMA-50 HL x CD3 HL	BC 7A4 97-A3-D7 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPDYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSINTAYMELSSLTSED TAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLTVTSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
501	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VH CDR1	aa	DYYIN

133

134

502	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
503	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VH CDR3	aa	LYDWDWYFDV
504	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
505	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VL CDR2	aa	KVSNRFS
506	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VL CDR3	aa	SQSTYPEFT
507	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDVAVYFCASLYDWDWYFDVWGQGMVTVSS
508	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
509	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDVAVYFCASLYDWDWYFDVWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
510	BCMA-51 HL x CD3 HL	BC 7A4 97-A3-E7 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDVAVYFCASLYDWDWYFDVWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT L SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
511	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	VH CDR1	aa	NAWMD
512	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	VH CDR2	aa	QITAKSNNYATYYAEPVKG
513	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	VH CDR3	aa	DGYH
514	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	VL CDR1	aa	RASEDIRNGLA
515	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	VL CDR2	aa	NANSLHT

134

135

516	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	VL CDR3	aa	EDTSKYPYT
517	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAEPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSS
518	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGETVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSG GTEFTLKISSLQPEDEATYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIK
519	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAEPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGETVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTEF TLKISSLQPEDEATYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIK
520	BCMA-52 HL x CD3 HL	BC E11 19-F11-F8 HL x CD3 HL	molécula biespecifi ca	aa	EVQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAEPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGETVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTEF TLKISSLQPEDEATYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
521	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VH CDR1	aa	NAWMD
522	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VH CDR2	aa	QITAKSNNYATYYAAPVK
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	EVQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSS
528	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRTIKRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHSGVPSRFSGSGSG GTDFTLTISMQPEDEGTYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIK

135

529	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIKCRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSMQPEDEGTYCYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIK
530	BCMA-53 HL x CD3 HL	BC E11 19-G3-F8 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIKCRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSMQPEDEGTYCYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKGLVWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTFQEPSTVSPGGTDT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
531	BCMA-54	BC E11 19-B2-F8	VH CDR1	aa	NAWMD
532	BCMA-54	BC E11 19-B2-F8	VH CDR2	aa	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	EVQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSS
538	BCMA-54	BC E11 19-B2-F8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLPQPEDEAIYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIK
539	BCMA-54	BC E11 19-B2-F8	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLPQPEDEAIYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIK
540	BCMA-54 HL x CD3 HL	BC E11 19-B2-F8 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLPQPEDEAIYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSAAS

136

137

					GFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGT VT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
541	BCMA-55	BC E11-20- H9-E9	VH CDR1	aa	NAWMD
542	BCMA-55	BC E11-20- H9-E9	VH CDR2	aa	QITAKSNNYATYYAAPVKG
543	BCMA-55	BC E11-20- H9-E9	VH CDR3	aa	DGYH
544	BCMA-55	BC E11-20- H9-E9	VL CDR1	aa	RASEDIRNGLA
545	BCMA-55	BC E11-20- H9-E9	VL CDR2	aa	NANSLHT
546	BCMA-55	BC E11-20- H9-E9	VL CDR3	aa	EETLKYPYT
547	BCMA-55	BC E11-20- H9-E9	VH	aa	EVQLVESGGSLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKEEDTAVYYCTDDGYHWGQGLTVTVSS
548	BCMA-55	BC E11-20- H9-E9	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGS GTDFTLTISNLQPEDEATYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
549	BCMA-55	BC E11-20- H9-E9	scFv	aa	EVQLVESGGSLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKEEDTAVYYCTDDGYHWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTDF TLTISNLQPEDEATYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
550	BCMA-55 HL x CD3 HL	BC E11-20- H9-E9 HL x CD3 HL	molécula biespecífi ca	aa	EVQLVESGGSLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKEEDTAVYYCTDDGYHWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTDF TLTISNLQPEDEATYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGT VT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
551	BCMA-56	BC E11-19- F11-E9	VH CDR1	aa	NAWMD
552	BCMA-56	BC E11-19- F11-E9	VH CDR2	aa	QITAKSNNYATYYAEPVKG

137

553	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	VH CDR3	aa	DGYH
554	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	VL CDR1	aa	RASEDIRNGLA
555	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	VL CDR2	aa	NANSLHT
556	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	VL CDR3	aa	EETLKYPYT
557	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	VH	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAEPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSS
558	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGETVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGS GTEFTLKISSLQPEDEATYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
559	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	scFv	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAEPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGETVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTEF TLKISSLQPEDEATYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
560	BCMA-56 HL x CD3 HL	BC E11-19-F11-E9 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAEPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGETVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTEF TLKISSLQPEDEATYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFNGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTVSPGGT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
561	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	VH CDR1	aa	NAWMD
562	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	VH CDR2	aa	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

139

567	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGESLRRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSS
568	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDEAIYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
569	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGESLRRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTDF TLTISLQPEDEAIYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
570	BCMA-57 HL x CD3 HL	BC E11-19-B2-E9 HL x CD3 HL	molécula biespecifi ca	aa	EVQLVESGGGLVQPGESLRRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTDF TLTISLQPEDEAIYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
571	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VH CDR1	aa	NAWMD
572	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VH CDR2	aa	QITAKSNNYATYYAAPVKG
573	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VH CDR3	aa	DGYH
574	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VL CDR1	aa	RASEDIRNGLA
575	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VL CDR2	aa	NANSLHS
576	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VL CDR3	aa	EETLKYPYT
577	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGESLRRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSS
578	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTIKRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISMQPEDEGTYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
579	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGESLRRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIKRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHSGVPSRFSGSGSGTDF

139

140

					TLTISSMQPEDEGTYTCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
580	BCMA-58 HL x CD3 HL	BC E11-19- G3-E9 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRTIKCRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSMQPEDEGTYTCEETLKYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA 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	QVQLVESGGGVVQPRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYRDSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGfAYWGQGTTLTVTVSS
588	BCMA-59	BC 5G9-91- D2	VL	aa	EIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
589	BCMA-59	BC 5G9-91- D2	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYRDSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGfAYWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
590	BCMA-59 HL x CD3 HL	BC 5G9-91- D2 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	QVQLVESGGGVVQPRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYRDSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGfAYWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV

140

141

					QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGfAYWGQGLVTVSS
598	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERVTL SCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GREFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
599	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGfAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTL SCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGREFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
600	BCMA-60 HL x CD3 HL	BC 5G9-91-C7 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGfAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTL SCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGREFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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
604	BCMA-61	BC 5G9-91-	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD

141

142

		E4			
605	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VL CDR2	aa	GASNRHT
606	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
607	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDFAVYYCVRHDYYDGSYGFAFWGQGTTLTVSS
608	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
609	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDFAVYYCVRHDYYDGSYGFAFWGQGTTLTVSSSGGGSGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
610	BCMA-61 HL x CD3 HL	BC 5G9-91-E4 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDFAVYYCVRHDYYDGSYGFAFWGQGTTLTVSSSGGGSGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLTVSSSGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
611	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	VH CDR1	aa	NYDMA
612	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	VH CDR2	aa	SIITSGGDNYYRDSVKG
613	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAF
614	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD
615	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	VL CDR2	aa	GASNRHT
616	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
617	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGRFTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAFWGQGTTLTVSS

142

143

618	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
619	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
620	BCMA-62 HL x CD3 HL	BC 5G9-92-E10 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
621	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VH CDR1	aa	NYDMA
622	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
623	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VH CDR3	aa	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	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGFAYWGQGLTVTVSS
628	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTDYTLTISLQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGTKVEIK
629	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDYTLTISLQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGTKVEIK

144

630	BCMA-63 HL x CD3 HL	BC 3A4-37- C8 HL x CD3 HL	molécula biespecífi ca	aa	EVQLLES GGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSI STRGDITSYRDSVKGR FTISRDN AKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARQDY YTDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSSLQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGG TKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
631	BCMA-64	BC 3A4-37- C9	VH CDR1	aa	NYDMA
632	BCMA-64	BC 3A4-37- C9	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
633	BCMA-64	BC 3A4-37- C9	VH CDR3	aa	QDY YTDYMGFAY
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	EVQLLES GGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSI STRGDITSYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARQDY YTDYMGFAYWGQGLTVTVSS
638	BCMA-64	BC 3A4-37- C9	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GTDFTLTISSMQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGG TKVEIK
639	BCMA-64	BC 3A4-37- C9	scFv	aa	EVQLLES GGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSI STRGDITSYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARQDY YTDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSMQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGG TKVEIK
640	BCMA-64 HL x CD3 HL	BC 3A4-37- C9 HL x CD3 HL	molécula biespecífi ca	aa	EVQLLES GGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSI STRGDITSYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARQDY YTDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSMQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGG TKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

144

145

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	QDYITDYMGFAY
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	QOSYKYPLT
647	BCMA-65	BC 3A4-37-E11	VH	aa	EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGFAYWGQGLTVTVSS
648	BCMA-65	BC 3A4-37-E11	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GTHYTLTISSLQPEDEATYYCQOSYKYPLTFGGGKVEIK
649	BCMA-65	BC 3A4-37-E11	scFv	aa	EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTHYTLTISSLQPEDEATYYCQOSYKYPLTFGGGKVEIK
650	BCMA-65 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-E11 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTHYTLTISSLQPEDEATYYCQOSYKYPLTFGGGKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKTLTVL
651	BCMA-66	BC 3A4-37-C8-G1	VH CDR1	aa	NYDMA
652	BCMA-66	BC 3A4-37-C8-G1	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
653	BCMA-66	BC 3A4-37-C8-G1	VH CDR3	aa	QDYITDYMGFAY
654	BCMA-66	BC 3A4-37-C8-G1	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA

145

146

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	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSI STRGDITSYRDSVKGR FTISRDN AKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDY YTDYMGFAYWGQGLVTVSS
658	BCMA-66	BC 3A4-37-C8-G1	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTDYTLTISLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGG TKVEIK
659	BCMA-66	BC 3A4-37-C8-G1	scFv	aa	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSI STRGDITSYRDSVKGR FTISRDN AKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDY YTDYMGFAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGG TKVEIK
660	BCMA-66 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-C8-G1 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSI STRGDITSYRDSVKGR FTISRDN AKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDY YTDYMGFAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGG TKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVS PGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGG TKLTVL
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	QDY YTDYMGFAY
664	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
665	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	VL CDR2	aa	GASSLQD
666	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	VL CDR3	aa	AGPHKYPLT
667	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	VH	aa	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSI STRGDITSYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDY YTDYMGFAYWGQGLVTVSS
668	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS

146

147

					GTHYTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGKVEIK
669	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	scFv	aa	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYTDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFGSGS GSGTHYTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGKVEIK
670	BCMA-67 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-E11-G1 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYTDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFGSGS GSGTHYTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFNGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKLTVL
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	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDN AKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYTDYMGFAYWGQGLTVTVSS
678	BCMA-68	BC 3A4-37-C8-G8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFGSGS GTDYTLTISSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGKVEIK
679	BCMA-68	BC 3A4-37-C8-G8	scFv	aa	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDN AKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYTDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFGSGS GSGTDYTLTISSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGKVEIK
680	BCMA-68 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-C8-G8 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDN AKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYTDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG

147

148

		x CD3 HL	ca		GSAIQMTQSPSSLSASVGDTVITICRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
681	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	VH CDR1	aa	NYDMA
682	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
683	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	VH CDR3	aa	QDYTTDYMGEAY
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	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARQDYTTDYMGEAYWGQGLTVTVSS
688	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITICRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTHYTLTISSSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGKVEIK
689	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	scFv	aa	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARQDYTTDYMGEAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITICRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTHYTLTISSSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGKVEIK
690	BCMA-69 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-E11-G8 HL x CD3 HL	molécula biespecífi ca	aa	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARQDYTTDYMGEAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITICRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTHYTLTISSSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
691	BCMA-70	BC 3A4-37-A11-G8	VH CDR1	aa	NYDMA

148

692	BCMA-70	BC 3A4-37-A11-G8	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
693	BCMA-70	BC 3A4-37-A11-G8	VH CDR3	aa	QDYITDYMGEFAY
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	QQRNYQQT
697	BCMA-70	BC 3A4-37-A11-G8	VH	aa	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGEFAYWGQGLTVTVSS
698	BCMA-70	BC 3A4-37-A11-G8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFGSGS GTEFTLTITSSSLQPEDEATYYCQQRNYQQTFGGGTKVEIK
699	BCMA-70	BC 3A4-37-A11-G8	scFv	aa	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGEFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFGSGS GSGTEFTLTITSSSLQPEDEATYYCQQRNYQQTFGGGTKVEIK
700	BCMA-70 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-A11-G8 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGEFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFGSGS GSGTEFTLTITSSSLQPEDEATYYCQQRNYQQTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLVS PGGTVTLTGSGSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGKLTVL
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	QDYITDYMGEFAY
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 GGG LVQP GGS LRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDY YTDYMGFAYWGQGLVTVSS
708	BCMA-71	BC 3A4-37-A11-G1	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTEFTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGG TKVEIK
709	BCMA-71	BC 3A4-37-A11-G1	scFv	aa	EVQLLES GGG LVQP GGS LRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDY YTDYMGFAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GSGTEFTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGG TKVEIK
710	BCMA-71 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-A11-G1 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	EVQLLES GGG LVQP GGS LRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDY YTDYMGFAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GSGTEFTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGG TKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGS LK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEP SLTVS PGGT VTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGG TKLTVL
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-C9-G1	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
715	BCMA-72	BC 3A4-37-C9-G1	VL CDR2	aa	GASSLQD
716	BCMA-72	BC 3A4-37-C9-G1	VL CDR3	aa	AGPHKYPLT
717	BCMA-72	BC 3A4-37-C9-G1	VH	aa	EVQLLES GGG LVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDY YTDYMGFAYWGQGLVTVSS
718	BCMA-72	BC 3A4-37-C9-G1	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSMQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGG TKVEIK

157

719	BCMA-72	BC 3A4-37-C9-G1	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSIISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFGSGS GSGTDFTLTISISMQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGKVEIK
720	BCMA-72 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-C9-G1 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSIISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFGSGS GSGTDFTLTISISMQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGQTVVTQEPSTLVS PGGTVTITTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKTLTVL
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	QDYITDYMGFAY
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	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSIISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGFAYWGQGLTVTVSS
728	BCMA-73	BC 3A4-37-C9-G8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFGSGS GTDFTLTISISMQPEDEATYYCQQSRNYQQTFFGGGKVEIK
729	BCMA-73	BC 3A4-37-C9-G8	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSIISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFGSGS GSGTDFTLTISISMQPEDEATYYCQQSRNYQQTFFGGGKVEIK
730	BCMA-73 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-C9-G8 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSIISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFGSGS

152

					GSGTDFTLTISSMQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTGCSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
731	BCMA-74	BC C3-33- D7-B1	VH CDR1	aa	NFDMA
732	BCMA-74	BC C3-33- D7-B1	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
733	BCMA-74	BC C3-33- D7-B1	VH CDR3	aa	HGYDGYHFLDY
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 FTISRDNANTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHFLDYWGQGTTLVTVSS
738	BCMA-74	BC C3-33- D7-B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
739	BCMA-74	BC C3-33- D7-B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHFLDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
740	BCMA-74 HL x CD3 HL	BC C3-33- D7-B1 HL x CD3 HL	molécula bienespecífi ca	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHFLDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTGCSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
741	BCMA-75	BC C3-33- F8-B1	VH CDR1	aa	NFDMA

152

153

742	BCMA-75	BC C3-33-F8-B1	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
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	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTLLTVSS
748	BCMA-75	BC C3-33-F8-B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGTISSYTFGQGTKLEIK
749	BCMA-75	BC C3-33-F8-B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGTISSYTFGQGTKLEIK
750	BCMA-75 HL x CD3 HL	BC C3-33-F8-B1 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
751	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	VH CDR1	aa	NFDMA
752	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
753	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	VH CDR3	aa	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

153

754

756	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	VL CDR3	aa	MGQTISSYT
757	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMDSLRSEDVAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTLLTVSS
758	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
759	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMDSLRSEDVAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
760	BCMA-76 HL x CD3 HL	BC C3-33-F9-B1 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMDSLRSEDVAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLVS PGGTVTLTGCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
761	BCMA-77	BC C3-33-F10B1	VH CDR1	aa	NFDMA
762	BCMA-77	BC C3-33-F10B1	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
763	BCMA-77	BC C3-33-F10B1	VH CDR3	aa	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	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTLLTVSS
768	BCMA-77	BC C3-33-F10B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK

154

158

769	BCMA-77	BC C3-33-F10B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
770	BCMA-77 HL x CD3 HL	BC C3-33-F10B1 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLVS PGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
771	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	VH CDR1	aa	NFDMA
772	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	VH CDR2	aa	SITTTGGGDTYYADSVKG
773	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	VH CDR3	aa	HGYDGYHLFDY
774	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	VL CDR1	aa	RASQGINSNHLN
775	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	VL CDR2	aa	YTSNLQS
776	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	VL CDR3	aa	QQYFDRPYT
777	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTTLVTVSS
778	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGINSNHLNWFQQKPGRAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGINSNHLNWFQQKPGRAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGKVEIK
779	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGINSNHLNWFQQKPGRAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGKVEIK
780	BCMA-78 HL x CD3 HL	BC E5-33-A11-A10 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGINSNHLNWFQQKPGRAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS

155

150

					GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLVS PGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCWLWYSNRWVFGGGTKLTVL
781	BCMA-79	BC E5-33- B11-A10	VH CDR1	aa	NFDMA
782	BCMA-79	BC E5-33- B11-A10	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
783	BCMA-79	BC E5-33- B11-A10	VH CDR3	aa	HGYDGYHFLDY
784	BCMA-79	BC E5-33- B11-A10	VL CDR1	aa	RASQGISNHLN
785	BCMA-79	BC E5-33- B11-A10	VL CDR2	aa	YTSNLQS
786	BCMA-79	BC E5-33- B11-A10	VL CDR3	aa	QQYFDRPYT
787	BCMA-79	BC E5-33- B11-A10	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHFLDYWGQGTTLTVSS
788	BCMA-79	BC E5-33- B11-A10	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNHWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGKVEIK
789	BCMA-79	BC E5-33- B11-A10	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHFLDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNHWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGKVEIK
790	BCMA-79 HL x CD3 HL	BC E5-33- B11-A10 HL x CD3 HL	molécula biespecífi ca	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHFLDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNHWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLVS PGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCWLWYSNRWVFGGGTKLTVL
791	BCMA-80	BC E5-33- G11-A10	VH CDR1	aa	NFDMA

156

157

792	BCMA-80	BC E5-33-G11-A10	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
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	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSS
798	BCMA-80	BC E5-33-G11-A10	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNHLNWFQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
799	BCMA-80	BC E5-33-G11-A10	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNHLNWFQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
800	BCMA-80 HL x CD3 HL	BC E5-33-G11-A10 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNHLNWFQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGTKLTVL
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

157

158

806	BCMA-81	BC E5-33-G12-A10	VL CDR3	aa	QQYFDRPYT
807	BCMA-81	BC E5-33-G12-A10	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTLLTVSS
808	BCMA-81	BC E5-33-G12-A10	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGERVTITCRASQGIGISNHLNHWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGKVEIK
809	BCMA-81	BC E5-33-G12-A10	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGERVTITCRASQGIGISNHLNHWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGKVEIK
810	BCMA-81 HL x CD3 HL	BC E5-33-G12-A10 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGERVTITCRASQGIGISNHLNHWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKLTVL
811	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	VH CDR1	aa	NFDMA
812	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	VH CDR2	aa	SITTTGGGDTYYADSVKG
813	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	VH CDR3	aa	HGYDGYHLFDY
814	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	VL CDR1	aa	RASQGIGISNHLN
815	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	VL CDR2	aa	YTSNLQS
816	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	VL CDR3	aa	QQYSNLPYT
817	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTLLTVSS
818	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIGISNHLNHWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGKVEIK

158

159

819	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGRAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGKVEIK
820	BCMA-82 HL x CD3 HL	BC E5-33-A11-B8 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGRAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTGCSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKTLTVL
821	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VH CDR1	aa	NFDMA
822	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VH CDR2	aa	SITGGGDTYYADSVKG
823	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
824	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VL CDR1	aa	RASQGISNHLN
825	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VL CDR2	aa	YTSNLQS
826	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VL CDR3	aa	QQYSNLPYT
827	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLTVTVSS
828	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GTDYTLTISLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGKVEIK
829	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGKVEIK
830	BCMA-83 HL x CD3 HL	BC E5-33-B11-B8 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS

159

160

					GSGTDYTLTISSSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLVS PGGTVTLTGCSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
831	BCMA-84	BC E5-33- G12-B8	VH CDR1	aa	NFDMA
832	BCMA-84	BC E5-33- G12-B8	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
833	BCMA-84	BC E5-33- G12-B8	VH CDR3	aa	HGYDGYHLFDY
834	BCMA-84	BC E5-33- G12-B8	VL CDR1	aa	RASQGISNHLN
835	BCMA-84	BC E5-33- G12-B8	VL CDR2	aa	YTSNLQS
836	BCMA-84	BC E5-33- G12-B8	VL CDR3	aa	QQYSNLPYT
837	BCMA-84	BC E5-33- G12-B8	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSS
838	BCMA-84	BC E5-33- G12-B8	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGERVTITCRASQGISNHLNHWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGKVEIK
839	BCMA-84	BC E5-33- G12-B8	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGERVTITCRASQGISNHLNHWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGKVEIK
840	BCMA-84 HL x CD3 HL	BC E5-33- G12-B8 HL x CD3 HL	molécula bienespecí fica	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGERVTITCRASQGISNHLNHWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLVS PGGTVTLTGCSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
841	BCMA-85	BC C6-97- G5	VH CDR1	aa	NFGMN

160

161

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	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPKDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GTDYTLTISSELPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
849	BCMA-85	BC C6-97-G5	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPKDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSELPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
850	BCMA-85 HL x CD3 HL	BC C6-97-G5 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPKDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSELPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGLSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTVS PGGTVTLTGCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
851	BCMA-86	BC C6-98-C8	VH CDR1	aa	NFGMN
852	BCMA-86	BC C6-98-C8	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
853	BCMA-86	BC C6-98-C8	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
854	BCMA-86	BC C6-98-C8	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
855	BCMA-86	BC C6-98-C8	VL CDR2	aa	YTSRLHS
856	BCMA-86	BC C6-98-C8	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT

161

162

857	BCMA-86	BC C6-98-C8	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPQGQLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSS
858	BCMA-86	BC C6-98-C8	VL	aa	DIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYSLTISNLQPEDATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
859	BCMA-86	BC C6-98-C8	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPQGQLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYSLTISNLQPEDATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
860	BCMA-86 HL x CD3 HL	BC C6-98-C8 HL x CD3 HL	molécula bienespecífi ca	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPQGQLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYSLTISNLQPEDATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
861	BCMA-87	BC C6-97-A6	VH CDR1	aa	NFGMN
862	BCMA-87	BC C6-97-A6	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
863	BCMA-87	BC C6-97-A6	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
864	BCMA-87	BC C6-97-A6	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
865	BCMA-87	BC C6-97-A6	VL CDR2	aa	YTSRLHS
866	BCMA-87	BC C6-97-A6	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT
867	BCMA-87	BC C6-97-A6	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPQGQLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSS
868	BCMA-87	BC C6-97-A6	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISLLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
869	BCMA-87	BC C6-97-A6	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPQGQLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS

163

					GSGTDYTLTISSLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
870	BCMA-87 HL x CD3 HL	BC C6-97-A6 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLVS PGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARESGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVEGGGTKLTVL
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	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSS
878	BCMA-88	BC C6-98- C8-E3	VL	aa	DIQMTQTTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GTDYSLTISNLQPEDIATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
879	BCMA-88	BC C6-98- C8-E3	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQTTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYSLTISNLQPEDIATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
880	BCMA-88 HL x CD3 HL	BC C6-98- C8-E3 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQTTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYSLTISNLQPEDIATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLVS PGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV

163

164

					QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
881	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	VH CDR1	aa	NFGMN
882	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
883	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
884	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
885	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	VL CDR2	aa	YTSRLHS
886	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	VL CDR3	aa	QSFATLPWT
887	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSS
888	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GTDYFTFTISNLQPEDATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
889	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYFTFTISNLQPEDATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
890	BCMA-89 HL x CD3 HL	BC C6-98-A1-E3 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYFTFTISNLQPEDATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
891	BCMA-90	BC C6-97-G5-E3	VH CDR1	aa	NFGMN
892	BCMA-90	BC C6-97-G5-E3	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
893	BCMA-90	BC C6-97-G5-E3	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
894	BCMA-90	BC C6-97-	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN

164

165

		G5-E3			
895	BCMA-90	BC C6-97-G5-E3	VL CDR2	aa	YTSRLHS
896	BCMA-90	BC C6-97-G5-E3	VL CDR3	aa	QSFATLPWT
897	BCMA-90	BC C6-97-G5-E3	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLLTVSS
898	BCMA-90	BC C6-97-G5-E3	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISLEPEDIATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
899	BCMA-90	BC C6-97-G5-E3	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISLEPEDIATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
900	BCMA-90 HL x CD3 HL	BC C6-97-G5-E3 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISLEPEDIATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
901	BCMA-91	BC C6-97-A6-E3	VH CDR1	aa	NFGMN
902	BCMA-91	BC C6-97-A6-E3	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
903	BCMA-91	BC C6-97-A6-E3	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
904	BCMA-91	BC C6-97-A6-E3	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
905	BCMA-91	BC C6-97-A6-E3	VL CDR2	aa	YTSRLHS
906	BCMA-91	BC C6-97-A6-E3	VL CDR3	aa	QSFATLPWT
907	BCMA-91	BC C6-97-A6-E3	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLLTVSS

165

908	BCMA-91	BC C6-97-A6-E3	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSELEQEDIATYFCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
909	BCMA-91	BC C6-97-A6-E3	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSELEQEDIATYFCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
910	BCMA-91 HL x CD3-HL	BC C6-97-A6-E3 HL x CD3 HL	molécula bienespecifica	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSELEQEDIATYFCQSFATLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLVS PGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
911	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VH CDR1	aa	NFGMN
912	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
913	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
914	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
915	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VL CDR2	aa	YTSRLHS
916	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VL CDR3	aa	QHFRTPWT
917	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSS
918	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSELEPEDIATYYCQHFRTPWTFGQGTKVEIK
919	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSELEPEDIATYYCQHFRTPWTFGQGTKVEIK

167

920	BCMA-92 HL x CD3 HL	BC C6-97- G5-G9 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPQGQLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPKDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEPEDATYYCQHFRTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
921	BCMA-93	BC C6-98- C8-G9	VH CDR1	aa	NFGMN
922	BCMA-93	BC C6-98- C8-G9	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
923	BCMA-93	BC C6-98- C8-G9	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
924	BCMA-93	BC C6-98- C8-G9	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
925	BCMA-93	BC C6-98- C8-G9	VL CDR2	aa	YTSRLHS
926	BCMA-93	BC C6-98- C8-G9	VL CDR3	aa	QHFRTLPWT
927	BCMA-93	BC C6-98- C8-G9	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPQGQLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSS
928	BCMA-93	BC C6-98- C8-G9	VL	aa	DIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYSLTISNLQPEDATYYCQHFRTLPWTFGQGTKVEIK
929	BCMA-93	BC C6-98- C8-G9	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPQGQLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYSLTISNLQPEDATYYCQHFRTLPWTFGQGTKVEIK
930	BCMA-93 HL x CD3 HL	BC C6-98- C8-G9 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPQGQLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYSLTISNLQPEDATYYCQHFRTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

167

168

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	QHFTLPWT
937	BCMA-94	BC C6-97-A6-G9	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSS
938	BCMA-94	BC C6-97-A6-G9	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLEQEDIATYFCQHFTLPWTFGQGTKVEIK
939	BCMA-94	BC C6-97-A6-G9	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSLEQEDIATYFCQHFTLPWTFGQGTKVEIK
940	BCMA-94 HL x CD3 HL	BC C6-97-A6-G9 HL x CD3 HL	molécula biespecífica	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSLEQEDIATYFCQHFTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLVS PGGTVTLTTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
941	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	VH CDR1	aa	NFGMN
942	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
943	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
944	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN

169

169

945	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	VL CDR2	aa	YTSRLHS
946	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	VL CDR3	aa	QHFRTPWT
947	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSS
948	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYFTFTISNLQPEDATYFCQHFRTPWTFGQGTKVEIK
949	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GSGTDYFTFTISNLQPEDATYFCQHFRTPWTFGQGTKVEIK
950	BCMA-95 HL x CD3 HL	BC C6-98-A1-G9 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GSGTDYFTFTISNLQPEDATYFCQHFRTPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGTQVVTQEPSLTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
951	BCMA-96	BC C6 98-A1	VH CDR1	aa	NFGMN
952	BCMA-96	BC C6 98-A1	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
953	BCMA-96	BC C6 98-A1	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
954	BCMA-96	BC C6 98-A1	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
955	BCMA-96	BC C6 98-A1	VL CDR2	aa	YTSRLHS
956	BCMA-96	BC C6 98-A1	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT
957	BCMA-96	BC C6 98-A1	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSS
958	BCMA-96	BC C6 98-A1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYFTFTISNLQPEDATYFCQHFRTPWTFGQGTKVEIK
959	BCMA-96	BC C6 98-A1	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG

169

770

					GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYFTTISNLQPEDATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
960	BCMA-96 HL x CD3 HL	BC C6 98-A1 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGGGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYFTTISNLQPEDATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
961	BCMA-97	BC B12-33- G2-B2	VH CDR1	aa	NFDMA
962	BCMA-97	BC B12-33- G2-B2	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
963	BCMA-97	BC B12-33- G2-B2	VH CDR3	aa	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 FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSS
968	BCMA-97	BC B12-33- G2-B2	VL	aa	DIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GTDYTLTISLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIK
969	BCMA-97	BC B12-33- G2-B2	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIK
970	BCMA-97 HL x CD3 HL	BC B12-33- G2-B2 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS

170

171

					PGGTVTLTGCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
971	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	VH CDR1	aa	NFDMA
972	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
973	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	VH CDR3	aa	HGYDGYHLFDY
974	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	VL CDR1	aa	RANQGISNNLN
975	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	VL CDR2	aa	YTSNLQS
976	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	VL CDR3	aa	QQFTSLPYT
977	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNASTLYLQMDSLRSEDVAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTSLTVTVSS
978	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRANQGISNNLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIK
979	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNASTLYLQMDSLRSEDVAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTSLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRANQGISNNLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIK
980	BCMA-98 HL x CD3 HL	BC B12-33-A4-B2 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNASTLYLQMDSLRSEDVAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTSLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRANQGISNNLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDVAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTSLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLVS PGGTVTLTGCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
981	BCMA-99	BC B12-33-A5-B2	VH CDR1	aa	NFDMA
982	BCMA-99	BC B12-33-A5-B2	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
983	BCMA-99	BC B12-33-A5-B2	VH CDR3	aa	HGYDGYHLFDY

171

172

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	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMDSLRSEDVAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTSLTVTVSS
988	BCMA-99	BC B12-33-A5-B2	VL	aa	DIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIK
989	BCMA-99	BC B12-33-A5-B2	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMDSLRSEDVAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTSLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIK
990	BCMA-99 HL x CD3 HL	BC B12-33-A5-B2 HL x CD3 HL	molécula bienespecífica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMDSLRSEDVAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTSLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDVAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTSLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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 FTISRDNANTLYLQMDSLRSEDVAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTSLTVTVSS

172

998	BCMA-100	BC B12-33-A5-C10	VL	aa	DIQMTQSPSSMSASVGDRTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISLQPEDFATYYCQQFAHLPTFGQGTKLEIK
999	BCMA-100	BC B12-33-A5-C10	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDATAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSMSASVGDRTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISLQPEDFATYYCQQFAHLPTFGQGTKLEIK
1000	BCMA-100 HL x CD3 HL	BC B12-33-A5-C10 HL x CD3 HL	molécula bienespecifica	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDATAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSMSASVGDRTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISLQPEDFATYYCQQFAHLPTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSLTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
1001	BCMA humano		humano	na	atgttgcatggtgctgggcagtgctcccaaatgaatatgttgacagtttggtgcatgcttgcatatc ctgtgcaacttcgatgttcttctaatactcctccttaacatgtcagcgttattgtaatgcaagtgt gaccaattcagtgaaaggaacgaatgcgattctctggacctgtttgggactgagcttaataatttct ttggcagttttcgtgctaattgttttgctaaggaagataaactctgaaccattaaaggacgagttta aaaacacaggatcaggtctcctgggcatggctaacattgacctggaaaagagcaggactggtgatga aattattcttcgagaggcctcgagtacacgggtggaagaatgcacctgtgaagactgcatcaagagc aaaccgaaggtcgactctgaccattgctttccactcccagctatggaggaaggcgcaaccattcttg tcaccacgaaaacgaatgactattgcaagagcctgccagctgctttgagtgtacggagatagagaa atcaatttctgctaggttaa
1002	BCMA humano		humano	aa	MLQMAQCQSQNEYFDSLHACIPQQLRCSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAILWTCLGLSLIIS LAVFVLMFLLRKINSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRTGDEIILPRGLEYTVEECTCEDCIKS KPKVDSDHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCKSLPAALSATEIEKSISAR
1003	BCMA murino		murino	na	atggcgcaacagtggttccacagtgaaatatgttgacagtgctgcatgcttgcaaaccgtgtcact tgcatgttccaaccctcctgcaacctgtcagccttactgtgatccaagcgtgaccagttcagtgaa aggagcgtacacgggtgctctggatcttcttggggctgaccttggtcctctctttggcacttttcaca atctcattcttgctgaggaagatgaaccccgaggccctgaaggacgagcctcaaagcccaggtcagc ttgacggatcggtcagctggacaaggccgacaccgagctgactaggatcagggtggtgacgacag gatctttccccgaagcctggagtatacagtggaagagtgacacctgtgaggactgtgtcaagagcaaa cccaagggggattctgaccatttcttcccgttccagccatggaggagggggcaaccattcttgta ccacaaaaacgggtgactacggcaagtcaagtgtgccaactgctttgcaaagtgtcatggggatgga gaagccaactcacactagataa

173

173

174

1004	BCMA murino	murino	aa	MAQQCFHSEYFDSLLHACKPCHLRCSNPPATCQPYCDPSVTSSVKGTYTVLWIFLGLTLVLSLALFT ISFLLRKMNPEALKDEPQSPGQLDGSAQLDKADTELTRIRAGDDRIFPRSLEYTVEECTCEDCVKSK PKGDS DHFFPLPAMEEGATILVTTTKTGDYGKSSVPTALQSVGMKEKPTHTR
1005	BCMA de macaco	rhesus	na	atgttgcatgaggtcggcagtgctcccaaatgaatattttgacagtttggtgcatgattgcaaac cttgtcaacttcgatgttctagtactcctcctctaacaatgtcagcgttattgcaatgcaagtatgac caattcagtgaaaggaatgaatgcgattctctggacctgttgggactgagcttgataatttctttg gcagttttcgtgctaacgtttttgctaaggaagatgagctctgaaccattaaaggatgagtttaaaa acacaggatcaggtctcctgggcatggctaacattgacctggaaaagggcaggactggtgatgaaat tggtcttccaagaggcctggagtacacggtggaagaatgcacctgtgaagactgcatcaagaataaa ccaaagggttgattctgaccattgctttccactcccagccatggaggaaggcgcaaccattctcgta ccacgaaaacgaatgactattgcaatagcctgtcagctgctttgagtgttacggagatagagaaatc aatttctgctaggtaa
1006	BCMA de macaco	rhesus	aa	MLQMARQCSQNEYFDSLLHDCKPCQLRCSSTPPLTCQRYCNASMTNSVKGMNAILWTCLGLSLIISL AVFVLTFLLRKMSSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKGRGTGDEIVLPRGLEYTVEECTCEDCIKNK PKVDS DHCFPLPAMEEGATILVTTTKTNDYCNLSAALS SVTEIEKSISAR
1007	ECD BCMA hu= posiciones 1-54 de SEQ ID NO: 1002	humano	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA
1008	ECD BCMA mu= posiciones 1-49 de SEQ ID NO: 1004	murino	aa	MAQQCFHSEYFDSLLHACKPCHLRCSNPPATCQPYCDPSVTSSVKGTYT
1009	ECD BCMA hu / E1 murino	químérico hu / mu	aa	MAQQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA
1010	ECD BCMA hu / E2 murino	químérico hu / mu	aa	MLQMAGQCFHSEYFDSLLHACIPCQLRCSSTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA
1011	ECD BCMA hu / E3 murino	químérico hu / mu	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCHLRCSNPPATCQPYCNASVTNSVKGTNA
1012	ECD BCMA hu / E4 murino	químérico hu / mu	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSTPPLTCQRYCDPSVTSSVKGTYT
1013	ECD BCMA hu / E5 murino	químérico hu / mu	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACKPCQLRCSSTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA
1014	ECD BCMA hu / E6 murino	químérico hu / mu	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCHLRCSSTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA
1015	ECD BCMA hu / E7 murino	químérico hu / mu	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSTPPLTCQPYCNASVTNSVKGTNA
1016	clúster de epítopes 3 de BCMA hu	humano	aa	CQLRCSSTPPLTCQRYC
1017	clúster de epítopes 3 de BCMA ma	macaco	aa	CQLRCSSTPPLTCQRYC

174

175

1018	clúster de epítopes 1 de BCMA hu		humano	aa	MLQMAGQ
1019	clúster de epítopes 4 de BCMA hu		humano	aa	NASVTNSVKGTNA
1020	clúster de epítopes 1 de BCMA ma		macaco	aa	MLQMARQ
1021	clúster de epítopes 4 de BCMA ma		macaco	aa	NASMTNSVKGMNA
1022	BCMA-101	BC 5G9	VH CDR1	aa	GFTFSNYDMA
1023	BCMA-101	BC 5G9	VH CDR2	aa	SIITSGGDNYYRDSVKG
1024	BCMA-101	BC 5G9	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFA Y
1025	BCMA-101	BC 5G9	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD
1026	BCMA-101	BC 5G9	VL CDR2	aa	GASNRHT
1027	BCMA-101	BC 5G9	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
1028	BCMA-101	BC 5G9	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPTKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FTVSRDNAKSTLYLQMDSLRSEDATYYCVRHDYYDGSYGFA YWGQGLTVTVSS
1029	BCMA-101	BC 5G9	VL	aa	ETVMTQSPTSMSTSIGERVTLNCKASQSVGINVDWYQQTPGQSPKLLIYGASNRHTGVPDRFTGSGF GRDFTLTISNVEAEDLAVYYCLQYGSIPFTFGSGTKLELK
1030	BCMA-101	BC 5G9	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPTKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FTVSRDNAKSTLYLQMDSLRSEDATYYCVRHDYYDGSYGFA YWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGGSGG GGSETVMTQSPTSMSTSIGERVTLNCKASQSVGINVDWYQQTPGQSPKLLIYGASNRHTGVPDRFTG SGFGRDFTLTISNVEAEDLAVYYCLQYGSIPFTFGSGTKLELK
1031	BCMA-102	BC 244-A7	VH CDR1	aa	GYTFTNHIIH
1032	BCMA-102	BC 244-A7	VH CDR2	aa	YINPYNDDEYNEKFKG
1033	BCMA-102	BC 244-A7	VH CDR3	aa	DGYIRDMDVMDY
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

175

1037	BCMA-102	BC 244-A7	VH	aa	EVQLVEQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTNHIH HWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDDTEYNEKFKG KATLTSDKSSTTAYMELSSLTSEDSAVYYCARDGYRDMVMDYWGQGTTVTVSS
1038	BCMA-102	BC 244-A7	VL	aa	ELVMTQTPSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGGGKLEIK
1039	BCMA-102	BC 244-A7	scFv	aa	EVQLVEQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTNHIH HWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDDTEYNEKFKG KATLTSDKSSTTAYMELSSLTSEDSAVYYCARDGYRDMVMDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGG 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	QDY YTDYMGFAY
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	EVQLVEESGGG LLQPGRSLKLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPTKGLEWVASISTRGDITSYRDSVKG RFTISRDNASTLYLQMDSLRSEDATATYYCARQDY YTDYMGFAYWGQGLVTVSS
1047	BCMA-103	BC 263-A4	VL	aa	ELVMTQSPASLSASLGGETVTIECRASEDIYNGLAWYQQKPGKSPQLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTQYSLKISGMQPEDEANYFCQQSYKYPLTFGSGTKLELK
1048	BCMA-103	BC 263-A4	scFv	aa	EVQLVEESGGG LLQPGRSLKLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPTKGLEWVASISTRGDITSYRDSVKG RFTISRDNASTLYLQMDSLRSEDATATYYCARQDY YTDYMGFAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGG GELVMTQSPASLSASLGGETVTIECRASEDIYNGLAWYQQKPGKSPQLLIYGASSLQDGVPSRFSGSG SGTQYSLKISGMQPEDEANYFCQQSYKYPLTFGSGTKLELKGS
1049	BCMA-104	BC 271-C3	VH CDR1	aa	GFTFSNFDMA
1050	BCMA-104	BC 271-C3	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYRDSVKG
1051	BCMA-104	BC 271-C3	VH CDR3	aa	HGY YDGYHLFDY
1052	BCMA-104	BC 271-C3	VL CDR1	aa	RASQGISNYL
1053	BCMA-104	BC 271-C3	VL CDR2	aa	YTSNLQS

178

1054	BCMA-104	BC 271-C3	VL CDR3	aa	QQYDISSYT
1055	BCMA-104	BC 271-C3	VH	aa	EVQLVEESGGGLVQPGRSLKLSAASGFTFSNFDMAWVRQAPTRGLEWVASITTTGGGDTYYRDSVKG RFTISRDNASTLYLQMDSLRSEDATATYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGASVTVSS
1056	BCMA-104	BC 271-C3	VL	aa	ELVMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNYLNWYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYSLTINSLEPEDFAVYYCQQYDISSYTFGAGTKLEIK
1057	BCMA-104	BC 271-C3	scFv	aa	EVQLVEESGGGLVQPGRSLKLSAASGFTFSNFDMAWVRQAPTRGLEWVASITTTGGGDTYYRDSVKG RFTISRDNASTLYLQMDSLRSEDATATYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGASVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSELVMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNYLNWYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPSRFSG SGSGTDYSLTINSLEPEDFAVYYCQQYDISSYTFGAGTKLEIK
1058	BCMA-105	BC 265-E5	VH CDR1	aa	GFTFSNFDMA
1059	BCMA-105	BC 265-E5	VH CDR2	aa	SITTTGGGDTYYRDSVKG
1060	BCMA-105	BC 265-E5	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
1061	BCMA-105	BC 265-E5	VL CDR1	aa	RASQGISNHLN
1062	BCMA-105	BC 265-E5	VL CDR2	aa	YTSNLQS
1063	BCMA-105	BC 265-E5	VL CDR3	aa	QQYDSFPLT
1064	BCMA-105	BC 265-E5	VH	aa	EVQLVEESGGGLVQPGRSLKLSAASGFTFSNFDMAWVRQAPTRGLEWVASITTTGGGDTYYRDSVKG RFTISRDNASTLYLQMDSLRSEDATATYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTTLTVSS
1065	BCMA-105	BC 265-E5	VL	aa	ELVMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNHLNWYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYSLTISSLEPEDFAMYYCQQYDSFPLTFGSGTKLEIK
1066	BCMA-105	BC 265-E5	scFv	aa	EVQLVEESGGGLVQPGRSLKLSAASGFTFSNFDMAWVRQAPTRGLEWVASITTTGGGDTYYRDSVKG RFTISRDNASTLYLQMDSLRSEDATATYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGG GGSELVMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNHLNWYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPSRFSG SGSGTDYSLTISSLEPEDFAMYYCQQYDSFPLTFGSGTKLEIK
1067	BCMA-106	BC271-B12	VH CDR1	aa	GFTFSNFDMA
1068	BCMA-106	BC271-B12	VH CDR2	aa	SITTTGGGDTYYRDSVKG
1069	BCMA-106	BC271-B12	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
1070	BCMA-106	BC271-B12	VL CDR1	aa	RASQGISNNLN

1071	BCMA-106	BC271-B12	VL CDR2	aa	YTSNLQS
1072	BCMA-106	BC271-B12	VL CDR3	aa	QQFDTSPLYT
1073	BCMA-106	BC271-B12	VH	aa	EVQLVEESGGGLVQPGRSLKLSAASGFTFSNFDMAWVRQAPTRGLEWVASITTGGGDTYYRDSVKG RFTISRDNASTLYLQMDSLRSEDATATYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGVMTVSS
1074	BCMA-106	BC271-B12	VL	aa	ELVMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNNLNWYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYSLTISSLEPEDFAMYYCQQFDTSPLYTFGAGTKLEIK
1075	BCMA-106	BC271-B12	scFv	aa	EVQLVEESGGGLVQPGRSLKLSAASGFTFSNFDMAWVRQAPTRGLEWVASITTGGGDTYYRDSVKG RFTISRDNASTLYLQMDSLRSEDATATYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGVMTVSSGGGGSGGGSGG GGSELVMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNNLNWYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPSRFSG SGSGTDYSLTISSLEPEDFAMYYCQQFDTSPLYTFGAGTKLEIK
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	EVQLVEQSGPELVKPGASVKISCKVSGYSFPDYYINWVKQRPQGQGLEWIGWIYFASGNSEYNERFTG KATLTVDTSNTAYMQLSSLTSEDATVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTITVTVSS
1083	BCMA-107	BC 247-A4	VL	aa	ELVMTQTPSLPLVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGADFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPYTFGGGTKLEIK
1084	BCMA-107	BC 247-A4	scFv	aa	EVQLVEQSGPELVKPGASVKISCKVSGYSFPDYYINWVKQRPQGQGLEWIGWIYFASGNSEYNERFTG KATLTVDTSNTAYMQLSSLTSEDATVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGGG SELVMTQTPSLPLVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDR FSGSGSGADFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPYTFGGGTKLEIK
1085	BCMA-108	BC 246-B6	VH CDR1	aa	GYSFPDYYIN
1086	BCMA-108	BC 246-B6	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNE
1087	BCMA-108	BC 246-B6	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV

179

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	EVQLVEQSGPQLVKPGASVKISCKVSGYSFPDYYINWVKQRPQGQLEWIGWIYFASGNSEYNERFTG KATLTVDTSNTAYMQLSSLTSEDYAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTTVTVSS
1092	BCMA-108	BC 246-B6	VL	aa	ELVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPGRF SGSGSGTDFTLKINRVEAEDLGYYCFQGSHVPWTFGGGTKLEIK
1093	BCMA-108	BC 246-B6	scFv	aa	EVQLVEQSGPQLVKPGASVKISCKVSGYSFPDYYINWVKQRPQGQLEWIGWIYFASGNSEYNERFTG KATLTVDTSNTAYMQLSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGG SELVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPGR FSGSGSGTDFTLKINRVEAEDLGYYCFQGSHVPWTFGGGTKLEIK

180

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.
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 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 tal como se describe en la SEQ ID NO: 1, CDR-H2 tal como se describe en la SEQ ID NO: 2, CDR-H3 tal como se describe en la SEQ ID NO: 3, CDR-L1 tal como se describe en la SEQ ID NO: 4, CDR-L2 tal como se describe en la SEQ ID NO: 5 y CDR-L3 tal como se describe en la SEQ ID NO: 6;
 - (2) CDR-H1 tal como se describe en la SEQ ID NO: 11, CDR-H2 tal como se describe en la SEQ ID NO: 12, CDR-H3 tal como se describe en la SEQ ID NO: 13, CDR-L1 tal

181

- 40

- [illegible]

- [illegible]

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

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

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

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

- (38) CDR-H1 tal como se describe en la SEQ ID NO: 721, CDR-H2 tal como se describe en la SEQ ID NO: 722, CDR-H3 tal como se describe en la SEQ ID NO: 723, CDR-L1 tal como se describe en la SEQ ID NO: 724, CDR-L2 tal como se describe en la SEQ ID NO: 725 y CDR-L3 tal como se describe en la SEQ ID NO: 726;

- (39) CDR-H1 tal como se describe en la SEQ ID NO: 731, CDR-H2 tal como se describe en la SEQ ID NO: 732, CDR-H3 tal como se describe en la SEQ ID NO: 733, CDR-L1 tal como se describe en la SEQ ID NO: 734, CDR-L2 tal como se describe en la SEQ ID NO: 735 y CDR-L3 tal como se describe en la SEQ ID NO: 736;

- (40) CDR-H1 tal como se describe en la SEQ ID NO: 741, CDR-H2 tal como se describe en la SEQ ID NO: 742, CDR-H3 tal como se describe en la SEQ ID NO: 743, CDR-L1 tal como se describe en la SEQ ID NO: 744, CDR-L2 tal como se describe en la SEQ ID NO: 745 y CDR-L3 tal como se describe en la SEQ ID NO: 746;

- (41) CDR-H1 tal como se describe en la SEQ ID NO: 751, CDR-H2 tal como se describe en la SEQ ID NO: 752, CDR-H3 tal como se describe en la SEQ ID NO: 753, CDR-L1 tal como se describe en la SEQ ID NO: 754, CDR-L2 tal como se describe en la SEQ ID NO: 755 y CDR-L3 tal como se describe en la SEQ ID NO: 756;

- (42) CDR-H1 tal como se describe en la SEQ ID NO: 761, CDR-H2 tal como se describe en la SEQ ID NO: 762, CDR-H3 tal como se describe en la SEQ ID NO: 763, CDR-L1

tal como se describe en la SEQ ID NO: 764, CDR-L2 tal como se describe en la SEQ ID NO: 765 y CDR-L3 tal como se describe en la SEQ ID NO: 766;

- [illegible]

tal como se describe en la SEQ ID NO: 984, CDR-L2 tal como se describe en la SEQ ID NO: 985 y CDR-L3 tal como se describe en la SEQ ID NO: 986; y

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

8. La molécula de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el primer dominio de unión comprende una región VH seleccionada a partir del grupo que consiste de regiones VH tal como se describen 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.

9. 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: 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. 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 tal como se describe en la SEQ ID NO: 7, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 8;
- (2) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 17, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 18;
- 5 (3) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 27, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 28;
- (4) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 37, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 38;
- 10 (5) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 47, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 48;
- (6) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 57, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 58;
- (7) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 67, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 68;
- 15 (8) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 77, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 78;
- (9) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 167, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 168;
- (10) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 177, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 178;
- 20 (11) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 187, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 188;
- (12) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 197, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 198;
- 25 (13) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 207, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 208;
- (14) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 217, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 218;
- (15) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 227, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 228;
- 30 (16) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 317, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 318;
- (17) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 327, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 328;
- 35 (18) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 337, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 338;
- (19) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 347, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 348;
- 40 (20) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 357, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 358;

- (21) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 367, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 368;
- (22) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 377, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 378;
- 5 (23) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 387, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 388;
- (24) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 587, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 588;
- 10 (25) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 597, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 598;
- (26) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 607, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 608;
- (27) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 617, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 618;
- 15 (28) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 627, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 628;
- (29) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 637, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 638;
- 20 (30) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 647, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 648;
- (31) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 657, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 658;
- (32) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 667, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 668;
- 25 (33) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 677, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 678;
- (34) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 687, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 688;
- (35) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 697, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 698;
- 30 (36) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 707, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 708;
- (37) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 717, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 718;
- 35 (38) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 727, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 728;
- (39) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 737, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 738;
- 40 (40) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 747, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 748;

- (41) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 757, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 758;
- (42) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 767, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 768;
- (43) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 777, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 778;
- (44) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 787, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 788;
- (45) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 797, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 798;
- (46) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 807, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 808;
- (47) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 817, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 818;
- (48) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 827, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 828;
- (49) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 837, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 838;
- (50) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 967, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 968;
- (51) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 977, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 978;
- (52) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 987, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 988; y
- (53) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 997, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 998.

11. 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: 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.

12. 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: 340 o la SEQ ID NO: 980.
- 5 13. La molécula de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por un EC_{50} (pg/ml) de 350 o menor, preferiblemente 320 o menor.
14. La molécula de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por un EC_{50} (pg/ml) el cual iguala el EC_{50} (pg/ml) de uno cualquiera de BC E5
10 33-B11-B8, BC 5G9 92-E10, BC 5G9 91-D2-B10, BC B12 33-A4-B2, BC 3A4 37-A11-G1, BC A7-27 C4-G7, BC C3 33-D7-B1, BC C3 33-F8-E6 B1.
15. Una secuencia de ácido nucleico que codifica una molécula de unión tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14
15
16. Un vector que comprende una secuencia de ácido nucleico tal como se define en la reivindicación 15.
17. Una célula hospedadora transformada o transfectada con la secuencia de ácido nucleico tal como se define en la reivindicación 15 o con el vector tal como se define en la
20 reivindicación 16.
18. Un procedimiento para la producción de una molécula de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, comprendiendo dicho proceso cultivar una célula hospedadora tal como se define en la reivindicación 17 bajo condiciones que permitan la expresión de la molécula de unión tal como se define en una cualquiera de las
25 reivindicaciones 1 a 14 y recuperar la molécula de unión producida a partir del cultivo.
19. Una composición farmacéutica que comprende una molécula de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o producida de acuerdo con el procedimiento de la reivindicación 18.
30
20. La molécula de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o producida de acuerdo con el procedimiento de la reivindicación 18 para su uso en la prevención, tratamiento o mejora de una enfermedad seleccionada a partir del grupo que
35 consiste en trastornos de células plasmáticas, otros trastornos de células B que se correlacionan con la expresión de BCMA y enfermedades autoinmunes.
21. Un método para el tratamiento o mejora de una enfermedad seleccionada a partir del grupo que consiste de trastornos de células plasmáticas, otros trastornos de células B que se
40

correlacionan con la expresión de BCMA y enfermedades autoinmunes, que comprende la etapa de administrar a un sujeto que así lo necesita, la molécula de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o producida de acuerdo con el procedimiento de la reivindicación 18.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el trastorno de células plasmáticas está seleccionado a partir del grupo que consiste en mieloma múltiple, plasmocitoma, leucemia de células plasmáticas, macroglobulinemia, amiloidosis, macroglobulinemia de Waldenstrom, plasmocitoma óseo solitario, plasmocitoma extramedular, mieloma osteosclerótico, las enfermedades de la cadena pesada, la gamopatía monoclonal de significado incierto y mieloma múltiple latente.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 21, en donde la enfermedad autoinmune es lupus eritematoso sistémico.

24. Un kit que comprende una molécula de unión tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, una molécula de ácido nucleico tal como se define en la reivindicación 15, un vector tal como se define en la reivindicación 16, y/o una célula hospedadora tal como se define en la reivindicación 17.

25. Uso de un clúster de epítopes 3 de BCMA para la generación de una molécula de unión, preferiblemente un anticuerpo, el cual es capaz de unirse a BCMA, en donde el clúster de epítopes 3 de BCMA corresponde a los residuos aminoácidos 24 a 41 de la secuencia tal como se describe en la SEQ ID NO: 1002.

26. 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.

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.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(10) International Publication Number
WO 2013/072406 A1

(43) International Publication Date
23 May 2013 (23.05.2013)

(51) International Patent Classification:

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

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/072699

(22) International Filing Date:

15 November 2012 (15.11.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/560,144	15 November 2011 (15.11.2011)	US
61/560,149	15 November 2011 (15.11.2011)	US
61/560,162	15 November 2011 (15.11.2011)	US
61/560,178	15 November 2011 (15.11.2011)	US
61/560,183	15 November 2011 (15.11.2011)	US
61/651,486	24 May 2012 (24.05.2012)	US
61/651,474	24 May 2012 (24.05.2012)	US

(71) Applicants: **AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH** [DE/DE]; Staffelseestr. 2, 81477 Munich (DE). **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Inventors: **KUFER, Peter**; c/o Amgen Research (Munich) GmbH, Staffelseestr. 2, 81477 Munich (DE). **RAUM, Tobias**; c/o Amgen Research (Munich) GmbH, Staffelseestr. 2, 81477 Munich (DE). **HOFFMANN, Patrick**; c/o Am-

gen Research (Munich) GmbH, Staffelseestr. 2, 81477 Munich (DE). **KISCHEL, Roman**; c/o Amgen Research (Munich) GmbH, Staffelseestr. 2, 81477 Munich (DE). **LUTTERBUESE, Ralf**; c/o Amgen Research (Munich) GmbH, Staffelseestr. 2, 81477 Munich (DE). **RAU, Doris**; c/o Amgen Research (Munich) GmbH, Staffelseestr. 2, 81477 Munich (DE). **ADAM, Paul**; c/o Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **BORGES, Eric**; c/o Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **HEBEIS, Barbara**; c/o Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **HIPP, Susanne**; c/o Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

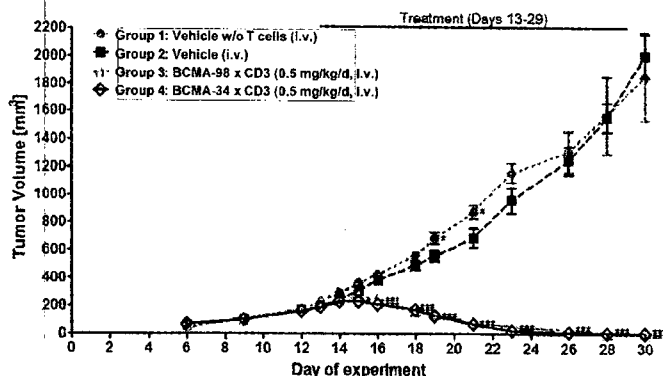
(74) Agents: **WEINZIERL, Gerhard** et al.; Schiweck Weinzierl Koch, European Patent Attorneys, Landsberger Str. 98, 80339 Munich (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ,

[Continued on next page]

(54) Title: BINDING MOLECULES FOR BCMA AND CD3

Figure 16



(57) Abstract: The present invention relates to a binding molecule which is at least bispecific comprising a first and a second binding domain, wherein the first binding domain is capable of binding to epitope cluster3 of BCMA, and the second binding domain is capable of binding to the Tcell CD3 receptor complex. Moreover, the invention provides a nucleic acid sequence encoding the binding molecule, a vector comprising said nucleic acid sequence and a host cell transformed or transfected with said vector. Furthermore, the invention provides a process for the production of the binding molecule of the invention, a medical use of said binding molecule and a kit comprising said binding molecule.

WO 2013/072406 A1

TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

145

5

Binding molecules for BCMA and CD3

10

15

The present invention relates to a binding molecule which is at least bispecific comprising a first and a second binding domain, wherein the first binding domain is capable of binding to epitope cluster 3 of BCMA, and the second binding domain is capable of binding to the T cell CD3 receptor complex. Moreover, the invention provides a nucleic acid sequence encoding the binding molecule, a vector comprising said nucleic acid sequence and a host cell transformed or transfected with said vector. Furthermore, the invention provides a process for the production of the binding molecule of the invention, a medical use of said binding molecule and a kit comprising said binding molecule.

20

25

BCMA (B-cell maturation antigen, TNFRSF17, CD269) is a transmembrane protein belonging to the TNF receptor super family. BCMA is originally reported as an integral membrane protein in the Golgi apparatus of human mature B lymphocytes, i.e., as an intracellular protein (Gras et al., (1995) International Immunol 7(7):1093-1105) showing that BCMA seems to have an important role during B-cell development and homeostasis. The finding of Gras et al. might be associated with the fact that the BCMA protein that was described in Gras et al. is, because of a chromosomal translocation, a fusion protein between BCMA and IL-2. Meanwhile BCMA is, however, established to be a B-cell marker that is essential for B-cell development and homeostasis (Schliemann et al., (2001) Science 293 (5537):2111-2114) due to its presumably essential interaction with its ligands BAFF (B cell activating factor), also designated as TALL-1 or TNFSF13B, and APRIL (A proliferation-inducing ligand).

30

35

BCMA expression is restricted to the B-cell lineage and mainly present on plasma cells and plasmablasts and to some extent on memory B-cells, but virtually absent on peripheral and naive B-cells. BCMA is also expressed on multiple myeloma (MM) cells. Together with its family members transmembrane activator and cyclophilin ligand interactor (TACI) and B cell activation factor of TNF family receptor (BAFF-R), BCMA regulates different aspects of humoral immunity, B-cell development and homeostasis. Expression of BCMA appears rather late in B-cell differentiation and contributes to the long term survival of plasmablasts and plasma cells in the bone marrow. Targeted deletion of the BCMA gene in mice does not affect the generation of mature B-cells, the quality and magnitude of humoral immune responses, formation of germinal

center and the generation of short-lived plasma cells. However, such mice have significantly reduced numbers of long-lived plasma cells in the bone marrow, indicating the importance of BCMA for their survival (O'Connor et al., 2004).

In line with this finding, BCMA also supports growth and survival of multiple myeloma (MM) cells. Novak et al found that MM cell lines and freshly isolated MM cells express BCMA and TACI protein on their cell surfaces and have variable expression of BAFF-R protein on their cell surface (Novak et al., (2004) Blood 103(2):689-694).

Multiple myeloma (MM) is the second most common hematological malignancy and constitutes 2% of all cancer deaths. MM is a heterogenous disease and caused by mostly by chromosome translocations *inter alia* t(11;14),t(4;14),t(8;14),del(13),del(17) (Drach et al., (1998) Blood 92(3):802-809; Gertz et al., (2005) Blood 106(8):2837-2840; Facon et al., (2001) Blood 97(6):1566-1571). MM-affected patients may experience a variety of disease-related symptoms due to, bone marrow infiltration, bone destruction, renal failure, immunodeficiency, and the psychosocial burden of a cancer diagnosis. As of 2006, the 5-year relative survival rate for MM was approximately 34% highlighting that MM is a difficult-to-treat disease where there are currently no curative options.

Exciting new therapies such as chemotherapy and stem cell transplantation approaches are becoming available and have improved survival rates but often bring unwanted side effects, and thus MM remains still incurable (Lee et al., (2004) J Natl Compr Canc Netw 8 (4): 379-383). To date, the two most frequently used treatment options for patients with multiple myeloma are combinations of steroids, thalidomide, lenalidomide, bortezomib or various cytotoxic agents, and for younger patients high dose chemotherapy concepts with autologous stem cell transplantation.

Most transplants are of the autologous type, i.e. using the patient's own cells. Such transplants, although not curative, have been shown to prolong life in selected patients. They can be performed as initial therapy in newly diagnosed patients or at the time of relapse. Sometimes, in selected patients, more than one transplant may be recommended to adequately control the disease.

Chemotherapeutic agents used for treating the disease are Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin and Melphalan, combination therapies with immunomodulating agents such as thalidomide (Thalomid®), lenalidomide (Revlimid®), bortezomib (Velcade®) and corticosteroids (e.g. Dexamethasone) have emerged as important options for the treatment of myeloma, both in

newly diagnosed patients and in patients with advanced disease in whom chemotherapy or transplantation have failed.

The currently used therapies are usually not curative. Stem cell transplantation may not be an option for many patients because of advanced age, presence of other serious illness, or other physical limitations. Chemotherapy only partially controls multiple myeloma, it rarely leads to complete remission. Thus, there is an urgent need for new, innovative treatments.

Bellucci et al. (Blood, 2005; 105(10) identified BCMA-specific antibodies in multiple myeloma patients after they had received donor lymphocyte infusions (DLI). Serum of these patients was capable of mediating BCMA-specific cell lysis by ADCC and CDC and was solely detected in patients with anti-tumor responses (4/9), but not in non-responding patients (0/6). The authors speculate that induction of BCMA-specific antibodies contributes to elimination of myeloma cells and long-term remission of patients.

Ryan et al. (Mol. Cancer Ther. 2007; 6(11) reported the generation of an antagonistic BCMA-specific antibody that prevents NF- κ B activation which is associated with a potent pro-survival signaling pathway in normal and malignant B-cells. In addition, the antibody conferred potent antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) to multiple myeloma cell lines in vitro which was significantly enhanced by Fc-engineering.

Other approaches in fighting blood-borne tumors or autoimmune disorders focus on the interaction between BAFF and APRIL, i.e., ligands of the TNF ligand super family, and their receptors TACI, BAFF-R and BCMA which are activated by BAFF and/or APRIL. For example, by fusing the Fc-domain of human immunoglobulin to TACI, Zymogenetics, Inc. has generated Atacicept (TACI-Ig) to neutralize both these ligands and prevent receptor activation. Atacicept is currently in clinical trials for the treatment of Systemic Lupus Erythematosus (SLE, phase III), multiple sclerosis (MS, phase II) and rheumatoid arthritis (RA, phase II), as well as in phase I clinical trials for the treatment of the B-cell malignancies chronic lymphocytic leukaemia (CLL), non-Hodgkins lymphoma (NHL) and MM. In preclinical studies atacicept reduces growth and survival of primary MM cells and MM cell lines in vitro (Moreaux et al, Blood, 2004, 103) and in vivo (Yaccoby et al, Leukemia, 2008, 22, 406-13), demonstrating the relevance of TACI ligands for MM cells. Since most MM cells and derived cell lines express BCMA and TACI, both receptors might contribute to ligand-mediated growth and survival. These data suggest that antagonizing both BCMA and TACI might be beneficial in the treatment of plasma cell disorders.

198
In addition, BCMA-specific antibodies that cross react with TACI have been described (WO 02/066516).

Human Genome Sciences and GlaxoSmithKline have developed an antibody targeting BAFF which is called Belimumab. Belimumab blocks the binding of soluble BAFF to its receptors
5 BAFF-R, BCMA and TACI on B cells. Belimumab does not bind B cells directly, but by binding BAFF, belimumab inhibits the survival of B cells, including autoreactive B cells, and reduces the differentiation of B cells into immunoglobulin-producing plasma cells.

Nevertheless, despite the fact that BCMA, BAFF-R and TACI, i.e., B cell receptors belonging to the TNF receptor super family, and their ligands BAFF and APRIL are subject to therapies in
10 fighting against cancer and/or autoimmune disorders, there is still a need for having available further options for the treatment of such medical conditions.

Accordingly, there is provided herewith means and methods for the solution of this problem in the form of a binding molecule which is at least bispecific with one binding domain to cytotoxic cells, i.e., cytotoxic T cells, and with a second binding domain to BCMA.
15

Thus, in a first aspect the present invention provides a binding molecule which is at least bispecific comprising a first and a second binding domain, wherein

- (a) the first binding domain is capable of binding to epitope cluster 3 of BCMA (CQLRCSSNTPPLTCQRYC) (SEQ ID NO:1016); and
- 20 (b) the second binding domain is capable of binding to the T cell CD3 receptor complex; and wherein epitope cluster 3 of BCMA corresponds to amino acid residues 24 to 41 of the sequence as depicted in SEQ ID NO: 1002.

It must be noted that as used herein, the singular forms "a", "an", and "the", include plural
25 references unless the context clearly indicates otherwise. Thus, for example, reference to "a reagent" includes one or more of such different reagents and reference to "the method" includes reference to equivalent steps and methods known to those of ordinary skill in the art that could be modified or substituted for the methods described herein.

30 Unless otherwise indicated, the term "at least" preceding a series of elements is to be understood to refer to every element in the series. Those skilled in the art will recognize, or be able to ascertain using no more than routine experimentation, many equivalents to the specific

embodiments of the invention described herein. Such equivalents are intended to be encompassed by the present invention.

5 The term "and/or" wherever used herein includes the meaning of "and", "or" and "all or any other combination of the elements connected by said term".

The term "about" or "approximately" as used herein means within $\pm 20\%$, preferably within $\pm 15\%$, more preferably within $\pm 10\%$, and most preferably within $\pm 5\%$ of a given value or range.

10 Throughout this specification and the claims which follow, unless the context requires otherwise, the word "comprise", and variations such as "comprises" and "comprising", will be understood to imply the inclusion of a stated integer or step or group of integers or steps but not the exclusion of any other integer or step or group of integer or step. When used herein the term "comprising" can be substituted with the term "containing" or "including" or sometimes when used herein with
15 the term "having".

When used herein "consisting of" excludes any element, step, or ingredient not specified in the claim element. When used herein, "consisting essentially of" does not exclude materials or steps that do not materially affect the basic and novel characteristics of the claim.

20 In each instance herein any of the terms "comprising", "consisting essentially of" and "consisting of" may be replaced with either of the other two terms.

25 Epitope cluster 3 is comprised by the extracellular domain of BCMA. The "BCMA extracellular domain" or "BCMA ECD" refers to a form of BCMA which is essentially free of transmembrane and cytoplasmic domains of BCMA. It will be understood by the skilled artisan that the transmembrane domain identified for the BCMA polypeptide of the present invention is identified pursuant to criteria routinely employed in the art for identifying that type of hydrophobic domain. The exact boundaries of a transmembrane domain may vary but most likely by no more than
30 about 5 amino acids at either end of the domain specifically mentioned herein. A preferred BCMA ECD is shown in SEQ ID NO: 1007.

The T cell CD3 receptor complex is a protein complex and is composed of four distinct chains. In mammals, the complex contains a CD3 γ chain, a CD3 δ chain, and two CD3 ϵ (epsilon)

chains. These chains associate with a molecule known as the T cell receptor (TCR) and the ζ chain to generate an activation signal in T lymphocytes.

The redirected lysis of target cells via the recruitment of T cells by bispecific molecules involves
5 cytolytic synapse formation and delivery of perforin and granzymes. The engaged T cells are capable of serial target cell lysis, and are not affected by immune escape mechanisms interfering with peptide antigen processing and presentation, or clonal T cell differentiation; see, for example, WO 2007/042261.

10 The term "binding molecule" in the sense of the present disclosure indicates any molecule capable of (specifically) binding to, interacting with or recognizing the target molecules BCMA and CD3. According to the present invention, binding molecules are preferably polypeptides. Such polypeptides may include proteinaceous parts and non-proteinaceous parts (e.g. chemical linkers or chemical cross-linking agents such as glutaraldehyde).

15 A binding molecule, so to say, provides the scaffold for said one or more binding domains so that said binding domains can bind/interact with the target molecules BCMA and CD3. For example, such a scaffold could be provided by protein A, in particular, the Z-domain thereof (affibodies), ImmeE7 (immunity proteins), BPTI/APPI (Kunitz domains), Ras-binding protein AF-6 (PDZ-domains), charybdotoxin (Scorpion toxin), CTLA-4, Min-23 (knottins), lipocalins
20 (anticalins), neokarzinostatin, a fibronectin domain, an ankyrin consensus repeat domain or thioredoxin (Skerra, Curr. Opin. Biotechnol. 18, 295-304 (2005); Hosse et al., Protein Sci. 15, 14-27 (2006); Nicaise et al., Protein Sci. 13, 1882-1891 (2004); Nygren and Uhlen, Curr. Opin. Struc. Biol. 7, 463-469 (1997)). A preferred binding molecule is an antibody.

25 It is envisaged that the binding molecule is produced by (or obtainable by) phage-display or library screening methods rather than by grafting CDR sequences from a pre-existing (monoclonal) antibody into a scaffold, for example, a scaffold as disclosed herein.

30 The term "bispecific" as used herein refers to a binding molecule which comprises at least a first and a second binding domain, wherein the first binding domain is capable of binding to one antigen or target, and the second binding domain is capable of binding to another antigen or target. The "binding molecule" of the invention also comprises multispecific binding molecules such as e.g. trispecific binding molecules, the latter ones including three binding domains.

35 It is also envisaged that the binding molecule of the invention has, in addition to its function to bind to the target molecules BCMA and CD3, a further function. In this format, the binding

2017

molecule is a tri-or multifunctional binding molecule by targeting plasma cells through binding to BCMA, mediating cytotoxic T cell activity through CD3 binding and providing a further function such as a fully functional Fc constant domain mediating antibody-dependent cellular cytotoxicity through recruitment of effector cells like NK cells, a label (fluorescent etc.), a therapeutic agent
5 such as, e.g. a toxin or radionuclide, and/or means to enhance serum half-life, etc.

The term "binding domain" characterizes in connection with the present invention a domain which is capable of specifically binding to / interacting with a given target epitope or a given target site on the target molecules BCMA and CD3.

10 Binding domains can be derived from a binding domain donor such as for example an antibody, protein A, ImmE7 (immunity proteins), BPTI/APPI (Kunitz domains), Ras-binding protein AF-6 (PDZ-domains), charybdotoxin (Scorpion toxin), CTLA-4, Min-23 (knottins), lipocalins (anticalins), neokarzinostatin, a fibronectin domain, an ankyrin consensus repeat domain or thioredoxin (Skerra, Curr. Opin. Biotechnol. 18, 295-304 (2005); Hosse et al., Protein Sci. 15,
15 14-27 (2006); Nicaise et al., Protein Sci. 13, 1882-1891 (2004) ; Nygren and Uhlen, Curr. Opin. Struc. Biol. 7, 463-469 (1997)). A preferred binding domain is derived from an antibody. It is envisaged that a binding domain of the present invention comprises at least said part of any of the aforementioned binding domains that is required for binding to/interacting with a given target epitope or a given target site on the target molecules BCMA and CD3.

20 It is envisaged that the binding domain of the aforementioned binding domain donors is characterized by that part of these donors that is responsible for binding the respective target, i.e. when that part is removed from the binding domain donor, said donor loses its binding capability. "Loses" means a reduction of at least 50% of the binding capability when compared
25 with the binding donor. Methods to map these binding sites are well known in the art – it is therefore within the standard knowledge of the skilled person to locate/map the binding site of a binding domain donor and, thereby, to "derive" said binding domain from the respective binding domain donors.

30 The term "epitope" refers to a site on an antigen to which a binding domain, such as an antibody or immunoglobulin or derivative or fragment of an antibody or of an immunoglobulin, specifically binds. An "epitope" is antigenic and thus the term epitope is sometimes also referred to herein as "antigenic structure" or "antigenic determinant". Thus, the binding domain is an "antigen-
35 interaction-site". Said binding/interaction is also understood to define a "specific recognition". In one example, said binding domain which (specifically) binds to / interacts with a given target

epitope or a given target site on the target molecules BCMA and CD3 is an antibody or immunoglobulin, and said binding domain is a VH and/or VL region of an antibody or of an immunoglobulin.

5 "Epitopes" can be formed both by contiguous amino acids or non-contiguous amino acids juxtaposed by tertiary folding of a protein. A "linear epitope" is an epitope where an amino acid primary sequence comprises the recognized epitope. A linear epitope typically includes at least 3 or at least 4, and more usually, at least 5 or at least 6 or at least 7, for example, about 8 to about 10 amino acids in a unique sequence.

10 A "conformational epitope", in contrast to a linear epitope, is an epitope wherein the primary sequence of the amino acids comprising the epitope is not the sole defining component of the epitope recognized (e.g., an epitope wherein the primary sequence of amino acids is not necessarily recognized by the binding domain). Typically a conformational epitope comprises an increased number of amino acids relative to a linear epitope. With regard to recognition of conformational epitopes, the binding domain recognizes a three-dimensional structure of the
15 antigen, preferably a peptide or protein or fragment thereof (in the context of the present invention, the antigen for one of the binding domains is comprised within the BCMA protein). For example, when a protein molecule folds to form a three-dimensional structure, certain amino acids and/or the polypeptide backbone forming the conformational epitope become juxtaposed enabling the antibody to recognize the epitope. Methods of determining the
20 conformation of epitopes include, but are not limited to, x-ray crystallography, two-dimensional nuclear magnetic resonance (2D-NMR) spectroscopy and site-directed spin labelling and electron paramagnetic resonance (EPR) spectroscopy. Moreover, the provided examples describe a further method to test whether a given binding domain binds to one or more epitope cluster(s) of a given protein, in particular BCMA.

25 In one aspect, the first binding domain of the present invention is capable of binding to epitope cluster 3 of human BCMA, preferably human BCMA ECD. Accordingly, when the respective epitope cluster in the human BCMA protein is exchanged with the respective epitope cluster of a murine BCMA antigen (resulting in a construct comprising human BCMA, wherein human
30 epitope cluster 3 is replaced with murine epitope cluster 3; see SEQ ID NO: 1011), a decrease in the binding of the binding domain will occur. Said decrease is preferably at least 10%, 20%, 30%, 40%, 50%; more preferably at least 60%, 70%, 80%, 90%, 95% or even 100% in comparison to the respective epitope cluster in the human BCMA protein, whereby binding to the respective epitope cluster in the human BCMA protein is set to be 100%. It is envisaged that
35 the aforementioned human BCMA/murine BCMA chimeras are expressed in CHO cells. It is

also envisaged that the human BCMA/murine BCMA chimeras are fused with a transmembrane domain and/or cytoplasmic domain of a different membrane-bound protein such as EpCAM; see Figure 2a.

A method to test this loss of binding due to exchange with the respective epitope cluster of a non-human (e.g. murine) BCMA antigen is described in the appended Examples, in particular in Examples 1-3. A further method to determine the contribution of a specific residue of a target antigen to the recognition by a given binding molecule or binding domain is alanine scanning (see e.g. Morrison KL & Weiss GA. Cur Opin Chem Biol. 2001 Jun;5(3):302-7), where each residue to be analyzed is replaced by alanine, e.g. via site-directed mutagenesis. Alanine is used because of its non-bulky, chemically inert, methyl functional group that nevertheless mimics the secondary structure references that many of the other amino acids possess. Sometimes bulky amino acids such as valine or leucine can be used in cases where conservation of the size of mutated residues is desired. Alanine scanning is a mature technology which has been used for a long period of time.

As used herein, the term "epitope cluster" denotes the entirety of epitopes lying in a defined contiguous stretch of an antigen. An epitope cluster can comprise one, two or more epitopes. The epitope clusters that were defined – in the context of the present invention – in the extracellular domain of BCMA are described above and depicted in Figure 1.

The terms "(capable of) binding to", "specifically recognizing", "directed to" and "reacting with" mean in accordance with this invention that a binding domain is capable of specifically interacting with one or more, preferably at least two, more preferably at least three and most preferably at least four amino acids of an epitope.

As used herein, the terms "specifically interacting", "specifically binding" or "specifically bind(s)" mean that a binding domain exhibits appreciable affinity for a particular protein or antigen and, generally, does not exhibit significant reactivity with proteins or antigens other than BCMA or CD3. "Appreciable affinity" includes binding with an affinity of about 10^{-6} M (KD) or stronger. Preferably, binding is considered specific when binding affinity is about 10^{-12} to 10^{-8} M, 10^{-12} to 10^{-9} M, 10^{-12} to 10^{-10} M, 10^{-11} to 10^{-8} M, preferably of about 10^{-11} to 10^{-9} M. Whether a binding domain specifically reacts with or binds to a target can be tested readily by, *inter alia*, comparing the reaction of said binding domain with a target protein or antigen with the reaction of said binding domain with proteins or antigens other than BCMA or CD3. Preferably, a binding domain of the invention does not essentially bind or is not capable of binding to proteins or antigens other than BCMA or CD3 (i.e. the first binding domain is not capable of binding to

204

proteins other than BCMA and the second binding domain is not capable of binding to proteins other than CD3).

The term "does not essentially bind", or "is not capable of binding" means that a binding domain of the present invention does not bind another protein or antigen other than BCMA or CD3, i.e.,
5 does not show reactivity of more than 30%, preferably not more than 20%, more preferably not more than 10%, particularly preferably not more than 9%, 8%, 7%, 6% or 5% with proteins or antigens other than BCMA or CD3, whereby binding to BCMA or CD3, respectively, is set to be 100%.

10 Specific binding is believed to be effected by specific motifs in the amino acid sequence of the binding domain and the antigen. Thus, binding is achieved as a result of their primary, secondary and/or tertiary structure as well as the result of secondary modifications of said structures. The specific interaction of the antigen-interaction-site with its specific antigen may result in a simple binding of said site to the antigen. Moreover, the specific interaction of the
15 antigen-interaction-site with its specific antigen may alternatively or additionally result in the initiation of a signal, e.g. due to the induction of a change of the conformation of the antigen, an oligomerization of the antigen, etc.

In one aspect, the first binding domain of the present invention binds to epitope cluster 3 of
20 human BCMA and is further capable of binding to epitope cluster 3 of macaque BCMA such as BCMA from *Macaca mulatta* (SEQ ID NO:1017) or *Macaca fascicularis* (SEQ ID NO:1017). It is envisaged that the first binding domain does or does not bind to murine BCMA.

Accordingly, in one embodiment, a binding domain which binds to human BCMA, in particular to
25 epitope cluster 3 of the extracellular protein domain of BCMA formed by amino acid residues 24 to 41 of the human sequence as depicted in SEQ ID NO: 1002, also binds to macaque BCMA, in particular to epitope cluster 3 of the extracellular protein domain of BCMA formed by amino acid residues 24 to 41 of the macaque BCMA sequence as depicted in SEQ ID NO: 1006.

30 In one embodiment, a first binding domain of a binding molecule is capable of binding to epitope cluster 3 of BCMA, wherein epitope cluster 3 of BCMA corresponds to amino acid residues 24 to 41 of the sequence as depicted in SEQ ID NO: 1002 (human BCMA full-length polypeptide) or SEQ ID NO: 1007 (human BCMA extracellular domain: amino acids 1-54 of SEQ ID NO: 1002).

35

205

In one aspect of the present invention, the first binding domain of the binding molecule is additionally or alternatively capable of binding to epitope cluster 3 of *Callithrix jacchus*, *Saguinus oedipus* and/or *Saimiri sciureus* BCMA.

5 Proteins (including fragments thereof, preferably biologically active fragments, and peptides, usually having less than 30 amino acids) comprise one or more amino acids coupled to each other via a covalent peptide bond (resulting in a chain of amino acids). The term "polypeptide" as used herein describes a group of molecules, which consist of more than 30 amino acids. Polypeptides may further form multimers such as dimers, trimers and higher oligomers, i.e.
10 consisting of more than one polypeptide molecule. Polypeptide molecules forming such dimers, trimers etc. may be identical or non-identical. The corresponding higher order structures of such multimers are, consequently, termed homo- or heterodimers, homo- or heterotrimers etc. An example for a hereteromultimer is an antibody molecule, which, in its naturally occurring form, consists of two identical light polypeptide chains and two identical heavy polypeptide chains.
15 The terms "polypeptide" and "protein" also refer to naturally modified polypeptides/proteins wherein the modification is effected e.g. by post-translational modifications like glycosylation, acetylation, phosphorylation and the like. A "polypeptide" when referred to herein may also be chemically modified such as pegylated. Such modifications are well known in the art.
In another aspect of the invention, the second binding domain is capable of binding to CD3
20 epsilon. In still another aspect of the invention, the second binding domain is capable of binding to human CD3 and to macaque CD3, preferably to human CD3 epsilon and to macaque CD3 epsilon. Additionally or alternatively, the second binding domain is capable of binding to *Callithrix jacchus*, *Saguinus oedipus* and/or *Saimiri sciureus* CD3 epsilon. According to these embodiments, one or both binding domains of the binding molecule of the invention are
25 preferably cross-species specific for members of the mammalian order of primates. Cross-species specific CD3 binding domains are, for example, described in WO 2008/119567.

It is particularly preferred for the binding molecule of the present invention that the second binding domain capable of binding to the T cell CD3 receptor complex comprises a VL region
30 comprising CDR-L1, CDR-L2 and CDR-L3 selected from:

(a) CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 27 of WO 2008/119567, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 28 of WO 2008/119567 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 29 of WO 2008/119567;

206

(b) CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 117 of WO 2008/119567, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 118 of WO 2008/119567 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 119 of WO 2008/119567; and

5 (c) CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 153 of WO 2008/119567, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 154 of WO 2008/119567 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 155 of WO 2008/119567.

In an alternatively preferred embodiment of the binding molecule of the present invention, the second binding domain capable of binding to the T cell CD3 receptor complex comprises a VH
10 region comprising CDR-H 1, CDR-H2 and CDR-H3 selected from:

(a) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 12 of WO 2008/119567, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 13 of WO 2008/119567 and CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 14 of WO 2008/119567;

15 (b) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 30 of WO 2008/119567, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 31 of WO 2008/119567 and CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 32 of WO 2008/119567;

(c) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 48 of WO 2008/119567, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 49 of WO 2008/119567 and CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 50 of WO 2008/119567;

20 (d) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 66 of WO 2008/119567, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 67 of WO 2008/119567 and CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 68 of WO 2008/119567;

25 (e) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 84 of WO 2008/119567, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 85 of WO 2008/119567 and CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 86 of WO 2008/119567;

(f) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 102 of WO 2008/119567, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 103 of WO 2008/119567 and CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 104 of WO 2008/119567;

30 (g) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 120 of WO 2008/119567, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 121 of WO 2008/119567 and CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 122 of WO 2008/119567;

(h) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 138 of WO 2008/119567, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 139 of WO 2008/119567 and CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 140 of WO 2008/119567;

207

- (i) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 156 of WO 2008/119567, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 157 of WO 2008/119567 and CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 158 of WO 2008/119567; and
- (j) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 174 of WO 2008/119567, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 175 of WO 2008/119567 and CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 176 of WO 2008/119567.

It is further preferred for the binding molecule of the present invention that the second binding domain capable of binding to the T cell CD3 receptor complex comprises a VL region selected from the group consisting of a VL region as depicted in SEQ ID NO: 35, 39, 125, 129, 161 or 165 of WO 2008/119567.

It is alternatively preferred that the second binding domain capable of binding to the T cell CD3 receptor complex comprises a VH region selected from the group consisting of a VH region as depicted in SEQ ID NO: 15, 19, 33, 37, 51, 55, 69, 73, 87, 91, 105, 109, 123, 127, 141, 145, 159, 163, 177 or 181 of WO 2008/119567.

More preferably, the binding molecule of the present invention is characterized by the second binding domain capable of binding to the T cell CD3 receptor complex comprising a VL region and a VH region selected from the group consisting of:

- (a) a VL region as depicted in SEQ ID NO: 17 or 21 of WO 2008/119567 and a VH region as depicted in SEQ ID NO: 15 or 19 of WO 2008/119567;
- (b) a VL region as depicted in SEQ ID NO: 35 or 39 of WO 2008/119567 and a VH region as depicted in SEQ ID NO: 33 or 37 of WO 2008/119567;
- (c) a VL region as depicted in SEQ ID NO: 53 or 57 of WO 2008/119567 and a VH region as depicted in SEQ ID NO: 51 or 55 of WO 2008/119567;
- (d) a VL region as depicted in SEQ ID NO: 71 or 75 of WO 2008/119567 and a VH region as depicted in SEQ ID NO: 69 or 73 of WO 2008/119567;
- (e) a VL region as depicted in SEQ ID NO: 89 or 93 of WO 2008/119567 and a VH region as depicted in SEQ ID NO: 87 or 91 of WO 2008/119567;
- (f) a VL region as depicted in SEQ ID NO: 107 or 111 of WO 2008/119567 and a VH region as depicted in SEQ ID NO: 105 or 109 of WO 2008/119567;
- (g) a VL region as depicted in SEQ ID NO: 125 or 129 of WO 2008/119567 and a VH region as depicted in SEQ ID NO: 123 or 127 of WO 2008/119567;

- 208
- (h) a VL region as depicted in SEQ ID NO: 143 or 147 of WO 2008/119567 and a VH region as depicted in SEQ ID NO: 141 or 145 of WO 2008/119567;
- (i) a VL region as depicted in SEQ ID NO: 161 or 165 of WO 2008/119567 and a VH region as depicted in SEQ ID NO: 159 or 163 of WO 2008/119567; and
- 5 (j) a VL region as depicted in SEQ ID NO: 179 or 183 of WO 2008/119567 and a VH region as depicted in SEQ ID NO: 177 or 181 of WO 2008/119567.

According to a preferred embodiment of the binding molecule of the present invention, in particular the second binding domain capable of binding to the T cell CD3 receptor complex, the
10 pairs of VH-regions and VL-regions are in the format of a single chain antibody (scFv). The VH and VL regions are arranged in the order VH-VL or VL-VH. It is preferred that the VH-region is positioned N-terminally to a linker sequence. The VL-region is positioned C-terminally of the linker sequence.

15 A preferred embodiment of the above described binding molecule of the present invention is characterized by the second binding domain capable of binding to the T cell CD3 receptor complex comprising an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 23, 25, 41, 43, 59, 61, 77, 79, 95, 97, 113, 115, 131, 133, 149, 151, 167, 169, 185 or 187 of WO 2008/119567.

20 The affinity of the first binding domain for human BCMA is preferably ≤ 15 nM, more preferably ≤ 10 nM, even more preferably ≤ 5 nM, even more preferably ≤ 1 nM, even more preferably ≤ 0.5 nM, even more preferably ≤ 0.1 nM, and most preferably ≤ 0.05 nM. The affinity of the first binding domain for macaque BCMA is preferably ≤ 15 nM, more preferably ≤ 10 nM, even more preferably ≤ 5 nM, even more preferably ≤ 1 nM, even more preferably ≤ 0.5 nM, even more preferably ≤ 0.1 nM, and most preferably ≤ 0.05 nM or even ≤ 0.01 nM. The affinity can be
25 measured for example in a Biacore assay or in a Scatchard assay, e.g. as described in the Examples. The affinity gap for binding to macaque BCMA versus human BCMA is preferably [1:10-1:5] or [5:1-10:1], more preferably [1:5-5:1], and most preferably [1:2-3:1] or even [1:1-3:1]. Other methods of determining the affinity are well-known to the skilled person.
30

Cytotoxicity mediated by BCMA/CD3 bispecific binding molecules can be measured in various ways. Effector cells can be e.g. stimulated enriched (human) CD8 positive T cells or unstimulated (human) peripheral blood mononuclear cells (PBMC). If the target cells are of
35 macaque origin or express or are transfected with macaque BCMA, the effector cells should

209

also be of macaque origin such as a macaque T cell line, e.g. 4119LnPx. The target cells should express (at least the extracellular domain of) BCMA, e.g. human or macaque BCMA. Target cells can be a cell line (such as CHO) which is stably or transiently transfected with BCMA, e.g. human or macaque BCMA. Alternatively, the target cells can be a BCMA positive
5 natural expresser cell line, such as the human multiple myeloma cell line L363 or NCI-H929. Usually EC₅₀-values are expected to be lower with target cell lines expressing higher levels of BCMA on the cell surface. The effector to target cell (E:T) ratio is usually about 10:1, but can also vary. Cytotoxic activity of BCMA/CD3 bispecific binding molecules can be measured in an
10 51-chromium release assay (incubation time of about 18 hours) or in a in a FACS-based cytotoxicity assay (incubation time of about 48 hours). Modifications of the assay incubation time (cytotoxic reaction) are also possible. Other methods of measuring cytotoxicity are well-known to the skilled person and comprise MTT or MTS assays, ATP-based assays including bioluminescent assays, the sulforhodamine B (SRB) assay, WST assay, clonogenic assay and the ECIS technology.

15 The cytotoxic activity mediated by BCMA/CD3 bispecific binding molecules of the present invention is preferably measured in a cell-based cytotoxicity assay. It is represented by the EC₅₀ value, which corresponds to the half maximal effective concentration (concentration of the binding molecule which induces a cytotoxic response halfway between the baseline and
20 maximum). Preferably, the EC₅₀ value of the BCMA/CD3 bispecific binding molecules is ≤20.000 pg/ml, more preferably ≤5000 pg/ml, even more preferably ≤1000 pg/ml, even more preferably ≤500 pg/ml, even more preferably ≤350 pg/ml, even more preferably ≤320 pg/ml, even more preferably ≤250 pg/ml, even more preferably ≤100 pg/ml, even more preferably ≤50 pg/ml, even more preferably ≤10 pg/ml, and most preferably ≤5 pg/ml.

25 Any of the above given EC₅₀ values can be combined with any one of the indicated scenarios of a cell-based cytotoxicity assay. For example, when (human) CD8 positive T cells or a macaque T cell line are used as effector cells, the EC₅₀ value of the BCMA/CD3 bispecific binding molecule is preferably ≤1000 pg/ml, more preferably ≤500 pg/ml, even more preferably
30 ≤250 pg/ml, even more preferably ≤100 pg/ml, even more preferably ≤50 pg/ml, even more preferably ≤10 pg/ml, and most preferably ≤5 pg/ml. If in this assay the target cells are (human or macaque) BCMA transfected cells such as CHO cells, the EC₅₀ value of the BCMA/CD3 bispecific binding molecule is preferably ≤150 pg/ml, more preferably ≤100 pg/ml, even more preferably ≤50 pg/ml, even more preferably ≤30 pg/ml, even more preferably ≤10 pg/ml, and
35 most preferably ≤5 pg/ml.

210

If the target cells are a BCMA positive natural expresser cell line, then the EC₅₀ value is preferably ≤350 pg/ml, more preferably ≤320 pg/ml, even more preferably ≤250 pg/ml, even more preferably ≤200 pg/ml, even more preferably ≤100 pg/ml, even more preferably ≤150 pg/ml, even more preferably ≤100 pg/ml, and most preferably ≤50 pg/ml, or lower.

5 When (human) PBMCs are used as effector cells, the EC₅₀ value of the BCMA/CD3 bispecific binding molecule is preferably ≤1000 pg/ml, more preferably ≤750 pg/ml, more preferably ≤500 pg/ml, even more preferably ≤350 pg/ml, even more preferably ≤320 pg/ml, even more preferably ≤250 pg/ml, even more preferably ≤100 pg/ml, and most preferably ≤50 pg/ml, or lower.

10 In a particularly preferred embodiment, the BCMA/CD3 bispecific binding molecules of the present invention are characterized by an EC₅₀ of ≤350 pg/ml or less, more preferably ≤320 pg/ml or less. In that embodiment the target cells are L363 cells and the effector cells are unstimulated human PBMCs. The skilled person knows how to measure the EC₅₀ value without further ado. Moreover, the specification teaches a specific instruction how to measure the EC₅₀ value; see, for example, Example 8.3, below. A suitable protocol is as follows:

15 a) Prepare human peripheral blood mononuclear cells (PBMC) by Ficoll density gradient centrifugation from enriched lymphocyte preparations (buffy coats)

b) Optionally wash with Dulbecco's PBS (Gibco)

20 c) Remove remaining erythrocytes from PBMC via incubation with erythrocyte lysis buffer (155 mM NH₄Cl, 10 mM KHCO₃, 100 μM EDTA)

c) Remove platelets via the supernatant upon centrifugation of PBMC at 100 x g

d) Deplete CD14⁺ cells and NK cells

e) Isolate CD14/CD56 negative cells using, e.g. LS Columns (Miltenyi Biotec, #130-042-401)

25 f) Culture PBMC w/o CD14⁺/CD56⁺ cells, e.g. in RPMI complete medium i.e. RPMI1640 (Biochrom AG, #FG1215) supplemented with 10% FBS (Biochrom AG, #S0115), 1x non-essential amino acids (Biochrom AG, #K0293), 10 mM Hepes buffer (Biochrom AG, #L1613), 1 mM sodium pyruvate (Biochrom AG, #L0473) and 100 U/mL penicillin/streptomycin (Biochrom AG, #A2213) at 37°C in an incubator until needed.

30 g) Label target cells

h) Mix effector and target cells, preferably at equal volumes, so as to have an E:T cell ratio of 10:1

i) Add the binding molecule, preferably in a serial dilution

j) Proceed for 48 hours in a 7% CO₂ humidified incubator

- 26
- k) Monitor target cell membrane integrity, e.g., by adding propidium iodide (PI) at a final concentration of 1 µg/mL, for example, by flow cytometry
- l) Calculate EC50, e.g., according to the following formula:

$$\text{Cytotoxicity [\%]} = \frac{n_{\text{dead target cells}}}{n_{\text{target cells}}} \times 100$$

5

n = number of events

Using GraphPad Prism 5 software (Graph Pad Software, San Diego), the percentage of cytotoxicity was plotted against the corresponding bispecific antibody concentrations. Dose response curves can be analyzed with the four parametric logistic regression models for evaluation of sigmoid dose response curves with fixed hill slope and EC50 values were

10 calculated.

In view of the above, it is preferred that the binding molecule of the present invention is characterized by an EC50 (pg/ml) of 350 or less, preferably 320 or less.

15 The present invention also relates to binding molecules described herein which are characterized by an EC50 (pg/ml) which equates to the EC50 (pg/ml) of any one of the BCMA/CD3 bispecific binding molecules 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. In order to determine as to whether the EC50 of a binding molecule as described herein equates

20 to the EC50 of any one of 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, it is envisaged that for the determination of the EC50 value the same assay is applied. The term "equates to" includes thereby a deviation of +/- 10%, preferably +/- 7.5%, more preferably +/- 5%, even more preferably +/- 2.5% of the respective EC50 value.

25 The BCMA/CD3 bispecific binding molecules 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 that serve as "reference" binding molecules in the above described assay are preferably produced in CHO cells.

30 The difference in cytotoxic activity between the monomeric and the dimeric isoform of individual BCMA/CD3 bispecific binding molecules (such as antibodies) is referred to as "potency gap". This potency gap can e.g. be calculated as ratio between EC₅₀ values of the molecule's monomeric and dimeric form. Potency gaps of the BCMA/CD3 bispecific binding molecules of

the present invention are preferably ≤ 5 , more preferably ≤ 4 , even more preferably ≤ 3 , even more preferably ≤ 2 and most preferably ≤ 1 .

5 Preferably, the BCMA/CD3 bispecific binding molecules of the present invention do not bind to, interact with, recognize or cross-react with human BAFF-R and/or human TACI. Methods to detect cross-reactivity with human BAFF-R and/or human TACI are disclosed in Example 9.

10 It is also preferred that the BCMA/CD3 bispecific binding molecules of the present invention present with very low dimer conversion after a number of freeze/thaw cycles. Preferably the dimer percentages are $\leq 5\%$, more preferably $\leq 4\%$, even more preferably $\leq 3\%$, even more preferably $\leq 2.5\%$, even more preferably $\leq 2\%$, even more preferably $\leq 1.5\%$, and most preferably $\leq 1\%$, for example after three freeze/thaw cycles. A freeze-thaw cycle and the determination of the dimer percentage can be carried out in accordance with Example 16.

15 The BCMA/CD3 bispecific binding molecules (such as antibodies) of the present invention preferably show a favorable thermostability with melting temperatures above 60°C .

20 To determine potential interaction of BCMA/CD3 bispecific binding molecules (such as antibodies) with human plasma proteins, a plasma interference test can be carried out (see e.g. Example 18). In a preferred embodiment, there is no significant reduction of target binding of the BCMA/CD3 bispecific binding molecules mediated by plasma proteins. The relative plasma interference value is preferably ≤ 2 .

25 It is furthermore envisaged that the BCMA/CD3 bispecific binding molecules of the present invention are capable of exhibiting therapeutic efficacy or anti-tumor activity. This can be assessed e.g. in a study as disclosed in Example 19 (advanced stage human tumor xenograft model). The skilled person knows how to modify or adapt certain parameters of this study, such as the number of injected tumor cells, the site of injection, the number of transplanted human T cells, the amount of BCMA/CD3 bispecific binding molecules to be administered, and the timelines, while still arriving at a meaningful and reproducible result. Preferably, the tumor growth inhibition T/C [%] is 70 or 60 or lower, more preferably 50 or 40 or lower, even more preferably at least 30 or 20 or lower and most preferably 10 or lower, 5 or lower or even 2.5 or lower.

30

Preferably, the BCMA/CD3 bispecific binding molecules of the present invention do not induce / mediate lysis or do not essentially induce / mediate lysis of BCMA negative cells such as HL60, MES-SA, and SNU-16. The term "do not induce lysis", "do not essentially induce lysis", "do not mediate lysis" or "do not essentially mediate lysis" means that a binding molecule of the present invention does not induce or mediate lysis of more than 30%, preferably not more than 20%, more preferably not more than 10%, particularly preferably not more than 9%, 8%, 7%, 6% or 5% of BCMA negative cells, whereby lysis of a BCMA positive cell line such as NCI-H929, L-363 or OPM-2 is set to be 100%. This applies for concentrations of the binding molecule of at least up to 500 nM. The skilled person knows how to measure cell lysis without further ado. Moreover, the specification teaches a specific instruction how to measure cell lysis; see e.g. Example 20 below.

In one embodiment, the first or the second binding domain is or is derived from an antibody. In another embodiment, both binding domains are or are derived from an antibody.

The definition of the term "antibody" includes embodiments such as monoclonal, chimeric, single chain, humanized and human antibodies. In addition to full-length antibodies, the definition also includes antibody derivatives and antibody fragments, like, *inter alia*, Fab fragments. Antibody fragments or derivatives further comprise F(ab')₂, Fv, scFv fragments or single domain antibodies such as domain antibodies or nanobodies, single variable domain antibodies or immunoglobulin single variable domain comprising merely one variable domain, which might be VHH, VH or VL, that specifically bind an antigen or epitope independently of other V regions or domains; see, for example, Harlow and Lane (1988) and (1999), loc. cit.; Kontermann and Dübel, Antibody Engineering, Springer, 2nd ed. 2010 and Little, Recombinant Antibodies for Immunotherapy, Cambridge University Press 2009. Said term also includes diabodies or Dual-Affinity Re-Targeting (DART) antibodies. Further envisaged are (bispecific) single chain diabodies, tandem diabodies (Tandab's), „minibodies“ exemplified by a structure which is as follows: (VH-VL-CH3)₂, (scFv-CH3)₂ or (scFv-CH3-scFv)₂, „Fc DART“ antibodies and „IgG DART“ antibodies, and multibodies such as triabodies. Immunoglobulin single variable domains encompass not only an isolated antibody single variable domain polypeptide, but also larger polypeptides that comprise one or more monomers of an antibody single variable domain polypeptide sequence.

Various procedures are known in the art and may be used for the production of such antibodies and/or fragments. Thus, (antibody) derivatives can be produced by peptidomimetics. Further,

214

techniques described for the production of single chain antibodies (see, *inter alia*, US Patent 4,946,778, Kontermann and Dübel (2010), loc. cit. and Little (2009), loc. cit.) can be adapted to produce single chain antibodies specific for elected polypeptide(s). Also, transgenic animals may be used to express humanized antibodies specific for polypeptides and fusion proteins of this invention. For the preparation of monoclonal antibodies, any technique, providing antibodies produced by continuous cell line cultures can be used. Examples for such techniques include the hybridoma technique (Köhler and Milstein Nature 256 (1975), 495-497), the trioma technique, the human B cell hybridoma technique (Kozbor, Immunology Today 4 (1983), 72) and the EBV hybridoma technique to produce human monoclonal antibodies (Cole *et al.*, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc. (1985), 77-96). Surface plasmon resonance as employed in the BIAcore system can be used to increase the efficiency of phage antibodies which bind to an epitope of a target polypeptide, such as CD3 epsilon (Schier, Human Antibodies Hybridomas 7 (1996), 97-105; Malmberg, J. Immunol. Methods 183 (1995), 7-13). It is also envisaged in the context of this invention that the term "antibody" comprises antibody constructs, which may be expressed in a host as described herein below, e.g. antibody constructs which may be transfected and/or transduced via, *inter alia*, viruses or plasmid vectors.

Furthermore, the term "antibody" as employed herein also relates to derivatives or variants of the antibodies described herein which display the same specificity as the described antibodies. Examples of "antibody variants" include humanized variants of non-human antibodies, "affinity matured" antibodies (see, e.g. Hawkins *et al.* J. Mol. Biol. 254, 889-896 (1992) and Lowman *et al.*, Biochemistry 30, 10832- 10837 (1991)) and antibody mutants with altered effector function(s) (see, e.g., US Patent 5, 648, 260, Kontermann and Dübel (2010), loc. cit. and Little(2009), loc. cit.).

The terms "antigen-binding domain", "antigen-binding fragment" and "antibody binding region" when used herein refer to a part of an antibody molecule that comprises amino acids responsible for the specific binding between antibody and antigen. The part of the antigen that is specifically recognized and bound by the antibody is referred to as the "epitope" as described herein above. As mentioned above, an antigen-binding domain may typically comprise an antibody light chain variable region (VL) and an antibody heavy chain variable region (VH); however, it does not have to comprise both. Fd fragments, for example, have two VH regions and often retain some antigen-binding function of the intact antigen-binding domain. Examples of antigen-binding fragments of an antibody include (1) a Fab fragment, a monovalent fragment

215

having the VL, VH, CL and CH1 domains; (2) a F(ab')₂ fragment, a bivalent fragment having two Fab fragments linked by a disulfide bridge at the hinge region; (3) an Fd fragment having the two VH and CH1 domains; (4) an Fv fragment having the VL and VH domains of a single arm of an antibody, (5) a dAb fragment (Ward *et al.*, (1989) Nature 341 :544-546), which has a VH domain; (6) an isolated complementarity determining region (CDR), and (7) a single chain Fv (scFv), the latter being preferred (for example, derived from a scFV-library). Although the two domains of the Fv fragment, VL and VH are coded for by separate genes, they can be joined, using recombinant methods, by a synthetic linker that enables them to be made as a single protein chain in which the VL and VH regions pair to form monovalent molecules (known as single chain Fv (scFv); see e.g., Huston *et al.* (1988) Proc. Natl. Acad. Sci USA 85:5879-5883). These antibody fragments are obtained using conventional techniques known to those with skill in the art, and the fragments are evaluated for function in the same manner as are intact antibodies.

The term "monoclonal antibody" as used herein refers to an antibody obtained from a population of substantially homogeneous antibodies, i.e., the individual antibodies comprising the population are identical except for possible naturally occurring mutations and/or post-translation modifications (e.g., isomerizations, amidations) that may be present in minor amounts. Monoclonal antibodies are highly specific, being directed against a single antigenic site. Furthermore, in contrast to conventional (polyclonal) antibody preparations which typically include different antibodies directed against different determinants (epitopes), each monoclonal antibody is directed against a single determinant on the antigen. In addition to their specificity, the monoclonal antibodies are advantageous in that they are synthesized by the hybridoma culture, uncontaminated by other immunoglobulins. The modifier "monoclonal" indicates the character of the antibody as being obtained from a substantially homogeneous population of antibodies, and is not to be construed as requiring production of the antibody by any particular method. For example, the monoclonal antibodies to be used in accordance with the present invention may be made by the hybridoma method first described by Kohler *et al.*, Nature, 256: 495 (1975), or may be made by recombinant DNA methods (see, e.g., U. S. Patent No. 4,816,567). The "monoclonal antibodies" may also be isolated from phage antibody libraries using the techniques described in Clackson *et al.*, Nature, 352: 624-628 (1991) and Marks *et al.*, J. Mol. Biol., 222: 581-597 (1991), for example.

The monoclonal antibodies of the present invention specifically include "chimeric" antibodies (immunoglobulins) in which a portion of the heavy and/or light chain is identical with or

homologous to corresponding sequences in antibodies derived from a particular species or belonging to a particular antibody class or subclass, while the remainder of the chain (s) is (are) identical with or homologous to corresponding sequences in antibodies derived from another species or belonging to another antibody class or subclass, as well as fragments of such antibodies, so long as they exhibit the desired biological activity (U. S. Patent No. 4,816, 567; Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 6851-6855 (1984)). Chimeric antibodies of interest herein include "primitized" antibodies comprising variable domain antigen-binding sequences derived from a non-human primate (e.g., Old World Monkey, Ape etc.) and human constant region sequences.

"Humanized" forms of non-human (e.g., murine) antibodies are chimeric immunoglobulins, immunoglobulin chains or fragments thereof (such as Fv, Fab, Fab', F(ab')₂ or other antigen-binding subsequences of antibodies) of mostly human sequences, which contain minimal sequence derived from non-human immunoglobulin. For the most part, humanized antibodies are human immunoglobulins (recipient antibody) in which residues from a hypervariable region (also CDR) of the recipient are replaced by residues from a hypervariable region of a non-human species (donor antibody) such as mouse, rat or rabbit having the desired specificity, affinity, and capacity. In some instances, Fv framework region (FR) residues of the human immunoglobulin are replaced by corresponding non-human residues. Furthermore, "humanized antibodies" as used herein may also comprise residues which are found neither in the recipient antibody nor the donor antibody. These modifications are made to further refine and optimize antibody performance. The humanized antibody optimally also will comprise at least a portion of an immunoglobulin constant region (Fc), typically that of a human immunoglobulin. For further details, see Jones et al., Nature, 321: 522-525 (1986); Reichmann et al., Nature, 332: 323-329 (1988); and Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2: 593-596 (1992).

The term "human antibody" includes antibodies having variable and constant regions corresponding substantially to human germline immunoglobulin sequences known in the art, including, for example, those described by Kabat et al. (See Kabat et al. (1991) loc. cit.). The human antibodies of the invention may include amino acid residues not encoded by human germline immunoglobulin sequences (e.g., mutations introduced by random or site-specific mutagenesis *in vitro* or by somatic mutation *in vivo*), for example in the CDRs, and in particular, CDR3. The human antibody can have at least one, two, three, four, five, or more positions replaced with an amino acid residue that is not encoded by the human germline immunoglobulin sequence.

217

As used herein, "*in vitro* generated antibody" refers to an antibody where all or part of the variable region (e.g., at least one CDR) is generated in a non-immune cell selection (e.g., an *in vitro* phage display, protein chip or any other method in which candidate sequences can be tested for their ability to bind to an antigen). This term thus preferably excludes sequences generated by genomic rearrangement in an immune cell.

A "bispecific" or "bifunctional" antibody or immunoglobulin is an artificial hybrid antibody or immunoglobulin having two different heavy/light chain pairs and two different binding sites.

Bispecific antibodies can be produced by a variety of methods including fusion of hybridomas or linking of Fab' fragments. See, e.g., Songsivilai & Lachmann, Clin. Exp. Immunol. 79:315-321 (1990). Numerous methods known to those skilled in the art are available for obtaining antibodies or antigen-binding fragments thereof. For example, antibodies can be produced using recombinant DNA methods (U.S. Patent No. 4,816,567). Monoclonal antibodies may also be produced by generation of hybridomas (see e.g., Kohler and Milstein (1975) Nature, 256: 495-499) in accordance with known methods. Hybridomas formed in this manner are then screened using standard methods, such as enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and surface plasmon resonance (BIAcore™) analysis, to identify one or more hybridomas that produce an antibody that specifically binds with a specified antigen. Any form of the specified antigen may be used as the immunogen, e.g., recombinant antigen, naturally occurring forms, any variants or fragments thereof, as well as antigenic peptide thereof."

One exemplary method of making antibodies includes screening protein expression libraries, e.g., phage or ribosome display libraries. Phage display is described, for example, in Ladner *et al.*, U.S. Patent No. 5,223,409; Smith (1985) Science 228:1315-1317; Clackson *et al.* (1991) Nature, 352: 624-628.

In addition to the use of display libraries, the specified antigen can be used to immunize a non-human animal, e.g., a rodent, e.g., a mouse, hamster, or rat. In one embodiment, the non-human animal includes at least a part of a human immunoglobulin gene. For example, it is possible to engineer mouse strains deficient in mouse antibody production with large fragments of the human Ig loci. Using the hybridoma technology, antigen-specific monoclonal antibodies derived from the genes with the desired specificity may be produced and selected. See, e.g., XENOMOUSE™, Green *et al.* (1994) Nature Genetics 7:13-21, US 2003- 0070185, WO 96/34096, and WO96/33735.

21/6

A monoclonal antibody can be obtained from a non-human animal, and then modified, e.g., humanized, deimmunized, chimeric, may be produced using recombinant DNA techniques known in the art. A variety of approaches for making chimeric antibodies have been described. See e.g., Morrison *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 81:6851, 1985; Takeda *et al.*, Nature 314:452, 1985; Cabilly *et al.*, U.S. Patent No. 4,816,567; Boss *et al.*, U.S. Patent No. 4,816,397; Tanaguchi *et al.*, EP 0171496; EP 0173494, GB 2177096. Humanized antibodies may also be produced, for example, using transgenic mice that express human heavy and light chain genes, but are incapable of expressing the endogenous mouse immunoglobulin heavy and light chain genes. Winter describes an exemplary CDR-grafting method that may be used to prepare the humanized antibodies described herein (U.S. Patent No. 5,225,539). All of the CDRs of a particular human antibody may be replaced with at least a portion of a non-human CDR, or only some of the CDRs may be replaced with non-human CDRs. It is only necessary to replace the number of CDRs required for binding of the humanized antibody to a predetermined antigen.

Humanized antibodies or fragments thereof can be generated by replacing sequences of the Fv variable domain that are not directly involved in antigen binding with equivalent sequences from human Fv variable domains. Exemplary methods for generating humanized antibodies or fragments thereof are provided by Morrison (1985) Science 229:1202-1207; by Oi *et al.* (1986) BioTechniques 4:214; and by US 5,585,089; US 5,693,761; US 5,693,762; US 5,859,205; and US 6,407,213. Those methods include isolating, manipulating, and expressing the nucleic acid sequences that encode all or part of immunoglobulin Fv variable domains from at least one of a heavy or light chain. Such nucleic acids may be obtained from a hybridoma producing an antibody against a predetermined target, as described above, as well as from other sources. The recombinant DNA encoding the humanized antibody molecule can then be cloned into an appropriate expression vector.

A humanized antibody can be optimized by the introduction of conservative substitutions, consensus sequence substitutions, germline substitutions and/or back mutations. Such altered immunoglobulin molecules can be made by any of several techniques known in the art, (e.g., Teng *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 80: 7308-7312, 1983; Kozbor *et al.*, Immunology Today, 4: 7279, 1983; Olsson *et al.*, Meth. Enzymol., 92: 3-16, 1982), and may be made according to the teachings of EP 239 400.

An antibody or fragment thereof may also be modified by specific deletion of human T cell epitopes or "deimmunization" by the methods disclosed in WO 98/52976 and WO 00/34317.

Briefly, the heavy and light chain variable domains of an antibody can be analyzed for peptides

that bind to MHC class II; these peptides represent potential T cell epitopes (as defined in WO 98/52976 and WO 00/34317). For detection of potential T cell epitopes, a computer modeling approach termed "peptide threading" can be applied, and in addition a database of human MHC class II binding peptides can be searched for motifs present in the VH and VL sequences, as described in WO 98/52976 and WO 00/34317. These motifs bind to any of the 18 major MHC class II DR allotypes, and thus constitute potential T cell epitopes. Potential T-cell epitopes detected can be eliminated by substituting small numbers of amino acid residues in the variable domains, or preferably, by single amino acid substitutions. Typically, conservative substitutions are made. Often, but not exclusively, an amino acid common to a position in human germline antibody sequences may be used. Human germline sequences, e.g., are disclosed in Tomlinson, *et al.* (1992) J. Mol. Biol. 227:776-798; Cook, G.P. *et al.* (1995) Immunol. Today Vol. 16 (5): 237-242; and Tomlinson *et al.* (1995) EMBO J. 14: 14:4628-4638. The V BASE directory provides a comprehensive directory of human immunoglobulin variable region sequences (compiled by Tomlinson, LA. *et al.* MRC Centre for Protein Engineering, Cambridge, UK). These sequences can be used as a source of human sequence, e.g., for framework regions and CDRs. Consensus human framework regions can also be used, e.g., as described in US Patent No. 6,300,064.

The pairing of a VH and VL together forms a single antigen-binding site. The CH domain most proximal to VH is designated as CH1. Each L chain is linked to an H chain by one covalent disulfide bond, while the two H chains are linked to each other by one or more disulfide bonds depending on the H chain isotype. The VH and VL domains consist of four regions of relatively conserved sequences called framework regions (FR1, FR2, FR3, and FR4), which form a scaffold for three regions of hypervariable sequences (complementarity determining regions, CDRs). The CDRs contain most of the residues responsible for specific interactions of the antibody with the antigen. CDRs are referred to as CDR 1, CDR2, and CDR3. Accordingly, CDR constituents on the heavy chain are referred to as H1, H2, and H3, while CDR constituents on the light chain are referred to as L1, L2, and L3.

The term "variable" refers to the portions of the immunoglobulin domains that exhibit variability in their sequence and that are involved in determining the specificity and binding affinity of a particular antibody (i.e., the "variable domain(s)"). Variability is not evenly distributed throughout the variable domains of antibodies; it is concentrated in sub-domains of each of the heavy and light chain variable regions. These sub-domains are called "hypervariable" regions or "complementarity determining regions" (CDRs). The more conserved (i.e., non-hypervariable) portions of the variable domains are called the "framework" regions (FRM). The variable

220

domains of naturally occurring heavy and light chains each comprise four FRM regions, largely adopting a β -sheet configuration, connected by three hypervariable regions, which form loops connecting, and in some cases forming part of, the β -sheet structure. The hypervariable regions in each chain are held together in close proximity by the FRM and, with the hypervariable regions from the other chain, contribute to the formation of the antigen-binding site (see Kabat *et al.*, loc. cit.). The constant domains are not directly involved in antigen binding, but exhibit various effector functions, such as, for example, antibody-dependent, cell-mediated cytotoxicity and complement activation.

It is also preferred for the binding molecule of the invention that first and the second domain form a molecule that is selected from the group of (scFv)₂, (single domain mAb)₂, scFv-single domain mAb, diabody or oligomeres thereof.

The terms "CDR", and its plural "CDRs", refer to a complementarity determining region (CDR) of which three make up the binding character of a light chain variable region (CDRL1, CDRL2 and CDRL3) and three make up the binding character of a heavy chain variable region (CDRH1, CDRH2 and CDRH3). CDRs contribute to the functional activity of an antibody molecule and are separated by amino acid sequences that comprise scaffolding or framework regions. The exact definitional CDR boundaries and lengths are subject to different classification and numbering systems. CDRs may therefore be referred to by Kabat, Chothia, contact or any other boundary definitions, including the numbering system described herein. Despite differing boundaries, each of these systems has some degree of overlap in what constitutes the so called "hypervariable regions" within the variable sequences. CDR definitions according to these systems may therefore differ in length and boundary areas with respect to the adjacent framework region. See for example Kabat, Chothia, and/or MacCallum (Kabat *et al.*, loc. cit.; Chothia *et al.*, J. Mol. Biol, 1987, 196: 901; and MacCallum *et al.*, J. Mol. Biol, 1996, 262: 732). However, the numbering in accordance with the so-called Kabat system is preferred.

The term "amino acid" or "amino acid residue" typically refers to an amino acid having its art recognized definition such as an amino acid selected from the group consisting of: alanine (Ala or A); arginine (Arg or R); asparagine (Asn or N); aspartic acid (Asp or D); cysteine (Cys or C); glutamine (Gln or Q); glutamic acid (Glu or E); glycine (Gly or G); histidine (His or H); isoleucine (Ile or I); leucine (Leu or L); lysine (Lys or K); methionine (Met or M); phenylalanine (Phe or F); proline (Pro or P); serine (Ser or S); threonine (Thr or T); tryptophan (Trp or W); tyrosine (Tyr or Y); and valine (Val or V), although modified, synthetic, or rare amino acids may be used as

desired. Generally, amino acids can be grouped as having a nonpolar side chain (e.g., Ala, Cys, He, Leu, Met, Phe, Pro, Val); a negatively charged side chain (e.g., Asp, Glu); a positively charged sidechain (e.g., Arg, His, Lys); or an uncharged polar side chain (e.g., Asn, Cys, Gln, Gly, His, Met, Phe, Ser, Thr, Trp, and Tyr).

5

The term "hypervariable region" (also known as "complementarity determining regions" or CDRs) when used herein refers to the amino acid residues of an antibody which are (usually three or four short regions of extreme sequence variability) within the V-region domain of an immunoglobulin which form the antigen-binding site and are the main determinants of antigen

10

specificity. There are at least two methods for identifying the CDR residues: (1) An approach based on cross-species sequence variability (i. e., Kabat *et al.*, loc. cit.); and (2) An approach based on crystallographic studies of antigen-antibody complexes (Chothia, C. *et al.*, J. Mol. Biol. 196: 901-917 (1987)). However, to the extent that two residue identification techniques define regions of overlapping, but not identical regions, they can be combined to define a hybrid CDR.

15

However, in general, the CDR residues are preferably identified in accordance with the so-called Kabat (numbering) system.

The term "framework region" refers to the art-recognized portions of an antibody variable region that exist between the more divergent (i.e., hypervariable) CDRs. Such framework regions are typically referred to as frameworks 1 through 4 (FR1, FR2, FR3, and FR4) and provide a scaffold for the presentation of the six CDRs (three from the heavy chain and three from the light chain) in three dimensional space, to form an antigen-binding surface.

20

Typically, CDRs form a loop structure that can be classified as a canonical structure. The term "canonical structure" refers to the main chain conformation that is adopted by the antigen binding (CDR) loops. From comparative structural studies, it has been found that five of the six antigen binding loops have only a limited repertoire of available conformations. Each canonical structure can be characterized by the torsion angles of the polypeptide backbone. Correspondent loops between antibodies may, therefore, have very similar three dimensional structures, despite high amino acid sequence variability in most parts of the loops (Chothia and Lesk, J. Mol. Biol., 1987, 196: 901; Chothia *et al.*, Nature, 1989, 342: 877; Martin and Thornton, J. Mol. Biol., 1996, 263: 800, each of which is incorporated by reference in its entirety). Furthermore, there is a relationship between the adopted loop structure and the amino acid sequences surrounding it. The conformation of a particular canonical class is determined by the length of the loop and the amino acid residues residing at key positions within the loop, as well

25

30

35

as within the conserved framework (i.e., outside of the loop). Assignment to a particular canonical class can therefore be made based on the presence of these key amino acid residues. The term "canonical structure" may also include considerations as to the linear sequence of the antibody, for example, as catalogued by Kabat (Kabat *et al.*, loc. cit.). The Kabat numbering scheme (system) is a widely adopted standard for numbering the amino acid residues of an antibody variable domain in a consistent manner and is the preferred scheme applied in the present invention as also mentioned elsewhere herein. Additional structural considerations can also be used to determine the canonical structure of an antibody. For example, those differences not fully reflected by Kabat numbering can be described by the numbering system of Chothia *et al.* and/or revealed by other techniques, for example, crystallography and two or three-dimensional computational modeling. Accordingly, a given antibody sequence may be placed into a canonical class which allows for, among other things, identifying appropriate chassis sequences (e.g., based on a desire to include a variety of canonical structures in a library). Kabat numbering of antibody amino acid sequences and structural considerations as described by Chothia *et al.*, loc. cit. and their implications for construing canonical aspects of antibody structure, are described in the literature.

CDR3 is typically the greatest source of molecular diversity within the antibody-binding site. H3, for example, can be as short as two amino acid residues or greater than 26 amino acids. The subunit structures and three-dimensional configurations of different classes of immunoglobulins are well known in the art. For a review of the antibody structure, see *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, eds. Harlow *et al.*, 1988. One of skill in the art will recognize that each subunit structure, e.g., a CH, VH, CL, VL, CDR, FR structure, comprises active fragments, e.g., the portion of the VH, VL, or CDR subunit that binds to the antigen, i.e., the antigen-binding fragment, or, e.g., the portion of the CH subunit that binds to and/or activates, e.g., an Fc receptor and/or complement. The CDRs typically refer to the Kabat CDRs, as described in *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, US Department of Health and Human Services (1991), eds. Kabat *et al.* Another standard for characterizing the antigen binding site is to refer to the hypervariable loops as described by Chothia. See, e.g., Chothia, *et al.* (1987; *J. Mol. Biol.* 227:799-817); and Tomlinson *et al.* (1995) *EMBO J.* 14: 4628-4638. Still another standard is the AbM definition used by Oxford Molecular's AbM antibody modeling software. See, generally, e.g., *Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains*. In: *Antibody Engineering Lab Manual* (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg). Embodiments described with respect to Kabat CDRs can alternatively be

implemented using similar described relationships with respect to Chothia hypervariable loops or to the AbM-defined loops.

The sequence of antibody genes after assembly and somatic mutation is highly varied, and these varied genes are estimated to encode 10^{10} different antibody molecules (Immunoglobulin Genes, 2nd ed., eds. Jonio et al., Academic Press, San Diego, CA, 1995). Accordingly, the immune system provides a repertoire of immunoglobulins. The term "repertoire" refers to at least one nucleotide sequence derived wholly or partially from at least one sequence encoding at least one immunoglobulin. The sequence(s) may be generated by rearrangement in vivo of the V, D, and J segments of heavy chains, and the V and J segments of light chains. Alternatively, the sequence(s) can be generated from a cell in response to which rearrangement occurs, e.g., in vitro stimulation. Alternatively, part or all of the sequence(s) may be obtained by DNA splicing, nucleotide synthesis, mutagenesis, and other methods, see, e.g., U.S. Patent 5,565,332. A repertoire may include only one sequence or may include a plurality of sequences, including ones in a genetically diverse collection.

In one embodiment, the first binding domain of the binding molecule of the invention comprises a VH region comprising CDR-H1, CDR-H2 and CDR-H3 and a VL region comprising CDR-L1, CDR-L2 and CDR-L3 selected from the group consisting of:

- (1) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 1, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 2, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 3, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 4, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 5 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 6;
- (2) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 11, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 12, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 13, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 14, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 15 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 16;
- (3) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 21, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 22, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 23, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 24, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 25 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 26;
- (4) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 31, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 32, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 33, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 34, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 35 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 36;
- (5) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 41, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 42, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 43, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 44, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 45 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 46;

224

- (6) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 51, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 52, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 53, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 54, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 55 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 56;
- (7) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 61, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 62, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 63, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 64, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 65 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 66;
- (8) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 71, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 72, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 73, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 74, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 75 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 76;
- (9) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 161, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 162, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 163, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 164, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 165 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 166;
- (10) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 171, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 172, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 173, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 174, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 175 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 176;
- (11) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 181, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 182, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 183, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 184, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 185 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 186;
- (12) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 191, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 192, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 193, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 194, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 195 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 196;
- (13) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 201, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 202, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 203, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 204, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 205 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 206;
- (14) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 211, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 212, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 213, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 214, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 215 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 216;
- (15) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 221, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 222, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 223, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 224, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 225 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 226;
- (16) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 311, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 312, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 313, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 314, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 315 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 316;

225

- (17) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 321, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 322, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 323, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 324, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 325 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 326;
- 5 (18) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 331, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 332, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 333, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 334, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 335 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 336;
- (19) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 341, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 342, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 343, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 344, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 345 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 346;
- 10 (20) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 351, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 352, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 353, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 354, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 355 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 356;
- (21) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 361, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 362, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 363, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 364, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 365 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 366;
- 15 (22) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 371, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 372, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 373, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 374, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 375 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 376;
- (23) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 381, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 382, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 383, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 384, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 385 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 386;
- 20 (24) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 581, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 582, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 583, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 584, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 585 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 586;
- 25 (25) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 591, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 592, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 593, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 594, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 595 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 596;
- (26) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 601, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 602, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 603, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 604, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 605 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 606;
- 30 (27) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 611, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 612, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 613, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 614, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 615 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 616;

226

- (28) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 621, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 622, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 623, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 624, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 625 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 626;
- 5 (29) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 631, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 632, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 633, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 634, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 635 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 636;
- (30) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 641, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 642, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 643, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 644, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 645 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 646;
- 10 (31) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 651, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 652, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 653, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 654, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 655 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 656;
- (32) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 661, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 662, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 663, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 664, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 665 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 666;
- 15 (33) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 671, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 672, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 673, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 674, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 675 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 676;
- (34) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 681, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 682, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 683, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 684, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 685 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 686;
- 20 (35) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 691, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 692, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 693, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 694, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 695 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 696;
- 25 (36) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 701, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 702, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 703, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 704, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 705 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 706;
- (37) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 711, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 712, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 713, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 714, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 715 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 716;
- 30 (38) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 721, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 722, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 723, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 724, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 725 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 726;

227

- (39) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 731, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 732, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 733, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 734, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 735 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 736;
- 5 (40) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 741, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 742, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 743, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 744, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 745 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 746;
- (41) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 751, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 752, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 753, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 754, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 755 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 756;
- 10 (42) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 761, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 762, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 763, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 764, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 765 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 766;
- (43) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 771, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 772, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 773, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 774, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 775 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 776;
- 15 (44) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 781, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 782, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 783, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 784, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 785 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 786;
- (45) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 791, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 792, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 793, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 794, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 795 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 796;
- 20 (46) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 801, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 802, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 803, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 804, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 805 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 806;
- 25 (47) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 811, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 812, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 813, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 814, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 815 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 816;
- (48) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 821, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 822, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 823, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 824, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 825 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 826;
- 30 (49) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 831, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 832, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 833, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 834, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 835 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 836;

- (50) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 961, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 962, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 963, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 964, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 965 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 966;
- (51) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 971, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 972, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 973, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 974, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 975 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 976;
- (52) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 981, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 982, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 983, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 984, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 985 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 986; and
- (53) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 991, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 992, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 993, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 994, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 995 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 996.

In yet another embodiment, the first binding domain of the binding molecule comprises a VH region selected from the group consisting of a VH region as depicted in SEQ ID NO: 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, and SEQ ID NO: 997.

In another embodiment, the first binding domain of the binding molecule comprises a VL region selected from the group consisting of a VL region as depicted in SEQ ID 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

229

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
5 NO: 988, and SEQ ID NO: 998.

In one embodiment, the first binding domain of the binding molecule comprises a VH region and
a VL region selected from the group consisting of:

- 10 (1) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 7, and a VL region as depicted in SEQ ID
NO: 8;
- (2) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 17, and a VL region as depicted in SEQ ID
NO: 18;
- (3) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 27, and a VL region as depicted in SEQ ID
NO: 28;
- 15 (4) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 37, and a VL region as depicted in SEQ ID
NO: 38;
- (5) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 47, and a VL region as depicted in SEQ ID
NO: 48;
- (6) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 57, and a VL region as depicted in SEQ ID
20 NO: 58;
- (7) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 67, and a VL region as depicted in SEQ ID
NO: 68;
- (8) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 77, and a VL region as depicted in SEQ ID
NO: 78;
- 25 (9) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 167, and a VL region as depicted in
SEQ ID NO: 168;
- (10) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 177, and a VL region as depicted in
SEQ ID NO: 178;
- (11) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 187, and a VL region as depicted in
30 SEQ ID NO: 188;
- (12) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 197, and a VL region as depicted in
SEQ ID NO: 198;
- (13) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 207, and a VL region as depicted in
SEQ ID NO: 208;

- (14) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 217, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 218;
- (15) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 227, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 228;
- 5 (16) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 317, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 318;
- (17) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 327, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 328;
- 10 (18) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 337, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 338;
- (19) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 347, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 348;
- (20) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 357, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 358;
- 15 (21) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 367, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 368;
- (22) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 377, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 378;
- 20 (23) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 387, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 388;
- (24) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 587, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 588;
- 25 (25) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 597, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 598;
- (26) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 607, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 608;
- (27) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 617, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 618;
- 30 (28) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 627, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 628;
- (29) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 637, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 638;
- (30) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 647, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 648;

231

- (31) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 657, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 658;
- (32) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 667, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 668;
- 5 (33) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 677, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 678;
- (34) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 687, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 688;
- 10 (35) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 697, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 698;
- (36) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 707, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 708;
- (37) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 717, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 718;
- 15 (38) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 727, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 728;
- (39) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 737, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 738;
- (40) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 747, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 748;
- 20 (41) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 757, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 758;
- (42) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 767, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 768;
- 25 (43) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 777, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 778;
- (44) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 787, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 788;
- 30 (45) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 797, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 798;
- (46) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 807, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 808;
- (47) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 817, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 818;

232

- (48) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 827, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 828;
- (49) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 837, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 838;
- 5 (50) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 967, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 968;
- (51) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 977, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 978;
- 10 (52) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 987, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 988; and
- (53) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 997, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 998.

In one example, the first binding domain comprises an amino acid sequence selected from the

15 group consisting of 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,

20 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, and SEQ ID NO: 999.

25

It is preferred that a binding molecule of the present invention has a CDR-H3 region of 12 amino acids in length, wherein a tyrosine (Y) residue is present at position 3, 4 and 12. A preferred CDR-H3 is shown in SEQ ID NOs: 43, 193, 333, 613, 703, 733, 823, or 973. Accordingly, a

30 binding molecule of the present invention has in a preferred embodiment a CDR-H3 shown in of SEQ ID NOs: 43, 193, 333, 613, 703, 733, 823, or 973.

Preferred is a binding molecule having the amino acid sequence shown in SEQ ID NO: 340. Also preferred is a binding molecule having the amino acid sequence shown in or SEQ ID NO:

35 980.

233

The binding molecule of the present invention is preferably an "isolated" binding molecule. "Isolated" when used to describe the binding molecule disclosed herein, means a binding molecule that has been identified, separated and/or recovered from a component of its production environment. Preferably, the isolated binding molecule is free of association with all other components from its production environment. Contaminant components of its production environment, such as that resulting from recombinant transfected cells, are materials that would typically interfere with diagnostic or therapeutic uses for the polypeptide, and may include enzymes, hormones, and other proteinaceous or non-proteinaceous solutes. In preferred embodiments, the binding molecule will be purified (1) to a degree sufficient to obtain at least 15 residues of N-terminal or internal amino acid sequence by use of a spinning cup sequenator, or (2) to homogeneity by SDS-PAGE under non-reducing or reducing conditions using Coomassie blue or, preferably, silver stain. Ordinarily, however, an isolated antibody will be prepared by at least one purification step.

Amino acid sequence modifications of the binding molecules described herein are contemplated. For example, it may be desirable to improve the binding affinity and/or other biological properties of the antibody. Amino acid sequence variants of the binding molecules are prepared by introducing appropriate nucleotide changes into the binding molecules nucleic acid, or by peptide synthesis.

Such modifications include, for example, deletions from, and/or insertions into, and/or substitutions of, residues within the amino acid sequences of the binding molecules. Any combination of deletion, insertion, and substitution is made to arrive at the final construct, provided that the final construct possesses the desired characteristics. The amino acid changes also may alter post-translational processes of the binding molecules, such as changing the number or position of glycosylation sites. Preferably, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10 amino acids may be substituted in a CDR, while 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, or 25 amino acids may be substituted in the framework regions (FRs). The substitutions are preferably conservative substitutions as described herein. Additionally or alternatively, 1, 2, 3, 4, 5, or 6 amino acids may be inserted or deleted in each of the CDRs (of course, dependent on their length), while 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, or 25 amino acids may be inserted or deleted in each of the FRs.

A useful method for identification of certain residues or regions of the binding molecules that are preferred locations for mutagenesis is called "alanine scanning mutagenesis" as described by

Cunningham and Wells in Science, 244: 1081-1085 (1989). Here, a residue or group of target residues within the binding molecule is/are identified (e.g. charged residues such as arg, asp, his, lys, and glu) and replaced by a neutral or negatively charged amino acid (most preferably alanine or polyalanine) to affect the interaction of the amino acids with the epitope.

5

Those amino acid locations demonstrating functional sensitivity to the substitutions then are refined by introducing further or other variants at, or for, the sites of substitution. Thus, while the site for introducing an amino acid sequence variation is predetermined, the nature of the mutation *per se* needs not to be predetermined. For example, to analyze the performance of a mutation at a given site, ala scanning or random mutagenesis is conducted at a target codon or region and the expressed binding molecule variants are screened for the desired activity.

10

Preferably, amino acid sequence insertions include amino- and/or carboxyl-terminal fusions ranging in length from 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 or 10 residues to polypeptides containing a hundred or more residues, as well as intrasequence insertions of single or multiple amino acid residues. An insertional variant of the binding molecule includes the fusion to the N-or C-terminus of the antibody to an enzyme or a fusion to a polypeptide which increases the serum half-life of the antibody.

15

Another type of variant is an amino acid substitution variant. These variants have preferably at least 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 or 10 amino acid residues in the binding molecule replaced by a different residue. The sites of greatest interest for substitutional mutagenesis include the CDRs of the heavy and/or light chain, in particular the hypervariable regions, but FR alterations in the heavy and/or light chain are also contemplated.

20

For example, if a CDR sequence encompasses 6 amino acids, it is envisaged that one, two or three of these amino acids are substituted. Similarly, if a CDR sequence encompasses 15 amino acids it is envisaged that one, two, three, four, five or six of these amino acids are substituted.

25

Generally, if amino acids are substituted in one or more or all of the CDRs of the heavy and/or light chain, it is preferred that the then-obtained "substituted" sequence is at least 60%, more preferably 65%, even more preferably 70%, particularly preferably 75%, more particularly preferably 80% identical to the "original" CDR sequence. This means that it is dependent of the length of the CDR to which degree it is identical to the "substituted" sequence. For example, a

30

35

CDR having 5 amino acids is preferably 80% identical to its substituted sequence in order to have at least one amino acid substituted. Accordingly, the CDRs of the binding molecule may have different degrees of identity to their substituted sequences, e.g., CDRL1 may have 80%, while CDRL3 may have 90%.

5

Preferred substitutions (or replacements) are conservative substitutions. However, any substitution (including non-conservative substitution or one or more from the "exemplary substitutions" listed in Table 1, below) is envisaged as long as the binding molecule retains its capability to bind to BCMA via the first binding domain and to CD3 epsilon via the second

10 binding domain and/or its CDRs have an identity to the then substituted sequence (at least 60%, more preferably 65%, even more preferably 70%, particularly preferably 75%, more particularly preferably 80% identical to the "original" CDR sequence).

15

Conservative substitutions are shown in Table 1 under the heading of "preferred substitutions". If such substitutions result in a change in biological activity, then more substantial changes, denominated "exemplary substitutions" in Table 1, or as further described below in reference to amino acid classes, may be introduced and the products screened for a desired characteristic.

Table 1: Amino Acid Substitutions

Original	Exemplary Substitutions	Preferred Substitutions
Ala (A)	val, leu, ile	val
Arg (R)	lys, gln, asn	lys
Asn (N)	gln, his, asp, lys, arg	gln
Asp (D)	glu, asn	glu
Cys (C)	ser, ala	ser
Gln (Q)	asn, glu	asn
Glu (E)	asp, gln	asp
Gly (G)	ala	ala
His (H)	asn, gln, lys, arg	arg
Ile (I)	leu, val, met, ala, phe	leu
Leu (L)	norleucine, ile, val, met, ala	ile
Lys (K)	arg, gln, asn	arg
Met (M)	leu, phe, ile	leu
Phe (F)	leu, val, ile, ala, tyr	tyr

Pro (P)	ala	ala
Ser (S)	thr	thr
Thr (T)	ser	ser
Trp (W)	tyr, phe	tyr
Tyr (Y)	trp, phe, thr, ser	phe
Val (V)	ile, leu, met, phe, ala	leu

Substantial modifications in the biological properties of the binding molecule of the present invention are accomplished by selecting substitutions that differ significantly in their effect on maintaining (a) the structure of the polypeptide backbone in the area of the substitution, for example, as a sheet or helical conformation, (b) the charge or hydrophobicity of the molecule at the target site, or (c) the bulk of the side chain. Naturally occurring residues are divided into groups based on common side-chain properties: (1) hydrophobic: norleucine, met, ala, val, leu, ile; (2) neutral hydrophilic: cys, ser, thr; (3) acidic: asp, glu; (4) basic: asn, gin, his, lys, arg; (5) residues that influence chain orientation: gly, pro; and (6) aromatic : trp, tyr, phe.

Non-conservative substitutions will entail exchanging a member of one of these classes for another class. Any cysteine residue not involved in maintaining the proper conformation of the binding molecule may be substituted, generally with serine, to improve the oxidative stability of the molecule and prevent aberrant crosslinking. Conversely, cysteine bond(s) may be added to the antibody to improve its stability (particularly where the antibody is an antibody fragment such as an Fv fragment).

A particularly preferred type of substitutional variant involves substituting one or more hypervariable region residues of a parent antibody (e. g. a humanized or human antibody). Generally, the resulting variant(s) selected for further development will have improved biological properties relative to the parent antibody from which they are generated. A convenient way for generating such substitutional variants involves affinity maturation using phage display. Briefly, several hypervariable region sites (e. g. 6-7 sites) are mutated to generate all possible amino acid substitutions at each site. The antibody variants thus generated are displayed in a monovalent fashion from filamentous phage particles as fusions to the gene III product of M13 packaged within each particle. The phage-displayed variants are then screened for their biological activity (e. g. binding affinity) as herein disclosed. In order to identify candidate hypervariable region sites for modification, alanine scanning mutagenesis can be performed to

237

identify hypervariable region residues contributing significantly to antigen binding. Alternatively, or additionally, it may be beneficial to analyze a crystal structure of the antigen-antibody complex to identify contact points between the binding domain and, e.g., human BCMA. Such contact residues and neighbouring residues are candidates for substitution according to the techniques elaborated herein. Once such variants are generated, the panel of variants is subjected to screening as described herein and antibodies with superior properties in one or more relevant assays may be selected for further development.

Other modifications of the binding molecule are contemplated herein. For example, the binding molecule may be linked to one of a variety of non-proteinaceous polymers, e.g., polyethylene glycol, polypropylene glycol, polyoxyalkylenes, or copolymers of polyethylene glycol and polypropylene glycol. The binding molecule may also be entrapped in microcapsules prepared, for example, by coacervation techniques or by interfacial polymerization (for example, hydroxymethylcellulose or gelatine-microcapsules and poly (methylmethacrylate) microcapsules, respectively), in colloidal drug delivery systems (for example, liposomes, albumin microspheres, microemulsions, nanoparticles and nanocapsules), or in macroemulsions. Such techniques are disclosed in Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th edition, Oslo, A., Ed., (1980).

The binding molecules disclosed herein may also be formulated as immuno-liposomes. A "liposome" is a small vesicle composed of various types of lipids, phospholipids and/or surfactant which is useful for delivery of a drug to a mammal. The components of the liposome are commonly arranged in a bilayer formation, similar to the lipid arrangement of biological membranes. Liposomes containing the antibody are prepared by methods known in the art, such as described in Epstein *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82: 3688 (1985); Hwang *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 4030 (1980); US Pat. Nos. 4,485,045 and 4,544,545; and W0 97/38731 published October 23, 1997. Liposomes with enhanced circulation time are disclosed in US Patent No. 5,013, 556. Particularly useful liposomes can be generated by the reverse phase evaporation method with a lipid composition comprising phosphatidylcholine, cholesterol and PEG-derivatized phosphatidylethanolamine (PEG-PE). Liposomes are extruded through filters of defined pore size to yield liposomes with the desired diameter. Fab' fragments of the antibody of the present invention can be conjugated to the liposomes as described in Martin *et al.* J. Biol. Chem. 257: 286-288 (1982) via a disulfide interchange reaction. A chemotherapeutic agent is optionally contained within the liposome. See Gabizon *et al.* J. National Cancer Inst. 81 (19) 1484 (1989).

When using recombinant techniques, the binding molecule can be produced intracellularly, in the periplasmic space, or directly secreted into the medium. If the binding molecule is produced intracellularly, as a first step, the particulate debris, either host cells or lysed fragments, are removed, for example, by centrifugation or ultrafiltration. Carter *et al.*, Bio/Technology 10: 163-167 (1992) describe a procedure for isolating antibodies which are secreted to the periplasmic space of *E. coli*.

The binding molecule composition prepared from the cells can be purified using, for example, hydroxylapatite chromatography, gel electrophoresis, dialysis, and affinity chromatography, with affinity chromatography being the preferred purification technique.

In a further aspect, the present invention relates to a nucleic acid sequence encoding a binding molecule of the invention. The term "nucleic acid" is well known to the skilled person and encompasses DNA (such as cDNA) and RNA (such as mRNA). The nucleic acid can be double stranded and single stranded, linear and circular. Said nucleic acid molecule is preferably comprised in a vector which is preferably comprised in a host cell. Said host cell is, e.g. after transformation or transfection with the nucleic acid sequence of the invention, capable of expressing the binding molecule. For that purpose the nucleic acid molecule is operatively linked with control sequences.

A vector is a nucleic acid molecule used as a vehicle to transfer (foreign) genetic material into a cell. The term "vector" encompasses – but is not restricted to – plasmids, viruses, cosmids and artificial chromosomes. In general, engineered vectors comprise an origin of replication, a multicloning site and a selectable marker. The vector itself is generally a nucleotide sequence, commonly a DNA sequence, that comprises an insert (transgene) and a larger sequence that serves as the "backbone" of the vector. Modern vectors may encompass additional features besides the transgene insert and a backbone: promoter, genetic marker, antibiotic resistance, reporter gene, targeting sequence, protein purification tag. Vectors called expression vectors (expression constructs) specifically are for the expression of the transgene in the target cell, and generally have control sequences such as a promoter sequence that drives expression of the transgene. Insertion of a vector into the target cell is usually called "transformation" for bacterial cells, "transfection" for eukaryotic cells, although insertion of a viral vector is also called "transduction".

As used herein, the term "host cell" is intended to refer to a cell into which a nucleic acid encoding the binding molecule of the invention is introduced by way of transformation, transfection and the like. It should be understood that such terms refer not only to the particular subject cell but to the progeny or potential progeny of such a cell. Because certain modifications
5 may occur in succeeding generations due to either mutation or environmental influences, such progeny may not, in fact, be identical to the parent cell, but are still included within the scope of the term as used herein.

As used herein, the term "expression" includes any step involved in the production of a binding
10 molecule of the invention including, but not limited to, transcription, post-transcriptional modification, translation, post-translational modification, and secretion.

The term "control sequences" refers to DNA sequences necessary for the expression of an operably linked coding sequence in a particular host organism. The control sequences that are
15 suitable for prokaryotes, for example, include a promoter, optionally an operator sequence, and a ribosome binding site. Eukaryotic cells are known to utilize promoters, polyadenylation signals, and enhancers.

A nucleic acid is "operably linked" when it is placed into a functional relationship with another
20 nucleic acid sequence. For example, DNA for a presequence or secretory leader is operably linked to DNA for a polypeptide if it is expressed as a preprotein that participates in the secretion of the polypeptide; a promoter or enhancer is operably linked to a coding sequence if it affects the transcription of the sequence; or a ribosome binding site is operably linked to a coding sequence if it is positioned so as to facilitate translation. Generally, "operably linked"
25 means that the DNA sequences being linked are contiguous, and, in the case of a secretory leader, contiguous and in reading phase. However, enhancers do not have to be contiguous. Linking is accomplished by ligation at convenient restriction sites. If such sites do not exist, the synthetic oligonucleotide adaptors or linkers are used in accordance with conventional practice.

The terms "host cell," "target cell" or "recipient cell" are intended to include any individual cell or cell culture that can be or has/have been recipients for vectors or the incorporation of exogenous nucleic acid molecules, polynucleotides and/or proteins. It also is intended to include progeny of a single cell, and the progeny may not necessarily be completely identical (in morphology or in genomic or total DNA complement) to the original parent cell due to natural,
30 accidental, or deliberate mutation. The cells may be prokaryotic or eukaryotic, and include but

240

are not limited to bacterial cells, yeast cells, animal cells, and mammalian cells, e.g., murine, rat, macaque or human.

5 Suitable host cells include prokaryotes and eukaryotic host cells including yeasts, fungi, insect cells and mammalian cells.

The binding molecule of the invention can be produced in bacteria. After expression, the binding molecule of the invention, preferably the binding molecule is isolated from the *E. coli* cell paste in a soluble fraction and can be purified through, e.g., affinity chromatography and/or size
10 exclusion. Final purification can be carried out similar to the process for purifying antibody expressed e. g. in CHO cells.

In addition to prokaryotes, eukaryotic microbes such as filamentous fungi or yeast are suitable cloning or expression hosts for the binding molecule of the invention. *Saccharomyces*
15 *cerevisiae*, or common baker's yeast, is the most commonly used among lower eukaryotic host microorganisms. However, a number of other genera, species, and strains are commonly available and useful herein, such as *Schizosaccharomyces pombe*, Kluyveromyces hosts such as, e.g., *K. lactis*, *K. fragilis* (ATCC 12424), *K. bulgaricus* (ATCC 16045), *K. wickerhamii* (ATCC 24178), *K. waltii* (ATCC 56500), *K. drosophilae* (ATCC 36906), *K. thermotolerans*, and
20 *K. marxianus*; yarrowia (EP 402 226); *Pichia pastoris* (EP 183 070); *Candida*; *Trichoderma reesia* (EP 244 234); *Neurospora crassa*; Schwanniomyces such as *Schwanniomyces occidentalis*; and filamentous fungi such as, e.g., *Neurospora*, *Penicillium*, *Tolypocladium*, and *Aspergillus* hosts such as *A. nidulans* and *A. niger*.

25 Suitable host cells for the expression of glycosylated binding molecule of the invention, preferably antibody derived binding molecules are derived from multicellular organisms. Examples of invertebrate cells include plant and insect cells. Numerous baculoviral strains and variants and corresponding permissive insect host cells from hosts such as *Spodoptera frugiperda* (caterpillar), *Aedes aegypti* (mosquito), *Aedes albopictus* (mosquito), *Drosophila*
30 *melanogaster* (fruit fly), and *Bombyx mori* have been identified. A variety of viral strains for transfection are publicly available, e. g. , the L-1 variant of *Autographa californica* NPV and the Bm-5 strain of *Bombyx mori* NPV, and such viruses may be used as the virus herein according to the present invention, particularly for transfection of *Spodoptera frugiperda* cells.

241

Plant cell cultures of cotton, corn, potato, soybean, petunia, tomato, Arabidopsis and tobacco can also be utilized as hosts. Cloning and expression vectors useful in the production of proteins in plant cell culture are known to those of skill in the art. See e.g. Hiatt *et al.*, Nature (1989) 342: 76-78, Owen *et al.* (1992) Bio/Technology 10: 790-794, Artsaenko *et al.* (1995) The Plant J 8: 745-750, and Fecker *et al.* (1996) Plant Mol Biol 32: 979-986.

However, interest has been greatest in vertebrate cells, and propagation of vertebrate cells in culture (tissue culture) has become a routine procedure. Examples of useful mammalian host cell lines are monkey kidney CV1 line transformed by SV40 (COS-7, ATCC CRL 1651); human embryonic kidney line (293 or 293 cells subcloned for growth in suspension culture, Graham *et al.*, J. Gen Virol. 36 : 59 (1977)); baby hamster kidney cells (BHK, ATCC CCL 10); Chinese hamster ovary cells/-DHFR (CHO, Urlaub *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4216 (1980)); mouse sertoli cells (TM4, Mather, Biol. Reprod. 23: 243-251 (1980)); monkey kidney cells (CV1 ATCC CCL 70); African green monkey kidney cells (VERO-76, ATCC CRL1587) ; human cervical carcinoma cells (HELA, ATCC CCL 2); canine kidney cells (MDCK, ATCC CCL 34); buffalo rat liver cells (BRL 3A, ATCC CRL 1442); human lung cells (W138, ATCC CCL 75); human liver cells (Hep G2, 1413 8065); mouse mammary tumor (MMT 060562, ATCC CCL5 1); TRI cells (Mather *et al.*, Annals N. Y Acad. Sci. 383 : 44-68 (1982)) ; MRC 5 cells; FS4 cells; and a human hepatoma line (Hep G2).

When using recombinant techniques, the binding molecule of the invention can be produced intracellularly, in the periplasmic space, or directly secreted into the medium. If the binding molecule is produced intracellularly, as a first step, the particulate debris, either host cells or lysed fragments, are removed, for example, by centrifugation or ultrafiltration. Carter *et al.*, Bio/Technology 10: 163-167 (1992) describe a procedure for isolating antibodies which are secreted to the periplasmic space of *E. coli*. Briefly, cell paste is thawed in the presence of sodium acetate (pH 3.5), EDTA, and phenylmethylsulfonylfluoride (PMSF) over about 30 min. Cell debris can be removed by centrifugation. Where the antibody is secreted into the medium, supernatants from such expression systems are generally first concentrated using a commercially available protein concentration filter, for example, an Amicon or Millipore Pellicon ultrafiltration unit. A protease inhibitor such as PMSF may be included in any of the foregoing steps to inhibit proteolysis and antibiotics may be included to prevent the growth of adventitious contaminants.

242

The binding molecule of the invention prepared from the host cells can be purified using, for example, hydroxylapatite chromatography, gel electrophoresis, dialysis, and affinity chromatography, with affinity chromatography being the preferred purification technique.

5 The matrix to which the affinity ligand is attached is most often agarose, but other matrices are available. Mechanically stable matrices such as controlled pore glass or poly (styrene-divinyl) benzene allow for faster flow rates and shorter processing times than can be achieved with agarose. Where the binding molecule of the invention comprises a CH3 domain, the Bakerbond ABXMresin (J. T. Baker, Phillipsburg, NJ) is useful for purification. Other techniques for protein
10 purification such as fractionation on an ion-exchange column, ethanol precipitation, Reverse Phase HPLC, chromatography on silica, chromatography on heparin SEPHAROSE™ chromatography on an anion or cation exchange resin (such as a polyaspartic acid column), chromato-focusing, SDS-PAGE, and ammonium sulfate precipitation are also available depending on the antibody to be recovered.

15 In another aspect, processes are provided for producing binding molecules of the invention, said processes comprising culturing a host cell defined herein under conditions allowing the expression of the binding molecule and recovering the produced binding molecule from the culture.

20 The term "culturing" refers to the in vitro maintenance, differentiation, growth, proliferation and/or propagation of cells under suitable conditions in a medium.

25 In an alternative embodiment, compositions are provided comprising a binding molecule of the invention, or produced according to the process of the invention. Preferably, said composition is a pharmaceutical composition.

30 As used herein, the term "pharmaceutical composition" relates to a composition for administration to a patient, preferably a human patient. The particular preferred pharmaceutical composition of this invention comprises the binding molecule of the invention. Preferably, the pharmaceutical composition comprises suitable formulations of carriers, stabilizers and/or excipients. In a preferred embodiment, the pharmaceutical composition comprises a composition for parenteral, transdermal, intraluminal, intraarterial, intrathecal and/or intranasal administration or by direct injection into tissue. It is in particular envisaged that said composition
35 is administered to a patient via infusion or injection. Administration of the suitable compositions

243

may be effected by different ways, e.g., by intravenous, intraperitoneal, subcutaneous, intramuscular, topical or intradermal administration. In particular, the present invention provides for an uninterrupted administration of the suitable composition. As a non-limiting example, uninterrupted, i.e. continuous administration may be realized by a small pump system worn by the patient for metering the influx of therapeutic agent into the body of the patient. The pharmaceutical composition comprising the binding molecule of the invention can be administered by using said pump systems. Such pump systems are generally known in the art, and commonly rely on periodic exchange of cartridges containing the therapeutic agent to be infused. When exchanging the cartridge in such a pump system, a temporary interruption of the otherwise uninterrupted flow of therapeutic agent into the body of the patient may ensue. In such a case, the phase of administration prior to cartridge replacement and the phase of administration following cartridge replacement would still be considered within the meaning of the pharmaceutical means and methods of the invention together make up one "uninterrupted administration" of such therapeutic agent.

The continuous or uninterrupted administration of these binding molecules of the invention may be intravenous or subcutaneous by way of a fluid delivery device or small pump system including a fluid driving mechanism for driving fluid out of a reservoir and an actuating mechanism for actuating the driving mechanism. Pump systems for subcutaneous administration may include a needle or a cannula for penetrating the skin of a patient and delivering the suitable composition into the patient's body. Said pump systems may be directly fixed or attached to the skin of the patient independently of a vein, artery or blood vessel, thereby allowing a direct contact between the pump system and the skin of the patient. The pump system can be attached to the skin of the patient for 24 hours up to several days. The pump system may be of small size with a reservoir for small volumes. As a non-limiting example, the volume of the reservoir for the suitable pharmaceutical composition to be administered can be between 0.1 and 50 ml.

The continuous administration may be transdermal by way of a patch worn on the skin and replaced at intervals. One of skill in the art is aware of patch systems for drug delivery suitable for this purpose. It is of note that transdermal administration is especially amenable to uninterrupted administration, as exchange of a first exhausted patch can advantageously be accomplished simultaneously with the placement of a new, second patch, for example on the surface of the skin immediately adjacent to the first exhausted patch and immediately prior to removal of the first exhausted patch. Issues of flow interruption or power cell failure do not arise.

244

The inventive compositions may further comprise a pharmaceutically acceptable carrier. Examples of suitable pharmaceutical carriers are well known in the art and include solutions, e.g. phosphate buffered saline solutions, water, emulsions, such as oil/water emulsions, various
5 types of wetting agents, sterile solutions, liposomes, etc. Compositions comprising such carriers can be formulated by well known conventional methods. Formulations can comprise carbohydrates, buffer solutions, amino acids and/or surfactants. Carbohydrates may be non-reducing sugars, preferably trehalose, sucrose, octasulfate, sorbitol or xylitol. In general, as used herein, "pharmaceutically acceptable carrier" means any and all solvents, dispersion
10 media, coatings, antibacterial and antifungal agents, isotonic and absorption delaying agents, compatible with pharmaceutical administration. The use of such media and agents for pharmaceutically active substances is well known in the art. Acceptable carriers, excipients, or stabilizers are nontoxic to recipients at the dosages and concentrations employed and include: additional buffering agents; preservatives; co-solvents; antioxidants, including ascorbic acid and
15 methionine; chelating agents such as EDTA; metal complexes (e.g., Zn-protein complexes); biodegradable polymers, such as polyesters; salt-forming counter-ions, such as sodium, polyhydric sugar alcohols; amino acids, such as alanine, glycine, asparagine, 2-phenylalanine, and threonine; sugars or sugar alcohols, such as trehalose, sucrose, octasulfate, sorbitol or xylitol stachyose, mannose, sorbose, xylose, ribose, myoinisitol, galactose, lactitol, ribitol,
20 myoinisitol, galactitol, glycerol, cyclitols (e.g., inositol), polyethylene glycol; sulfur containing reducing agents, such as glutathione, thiocetic acid, sodium thioglycolate, thioglycerol, [alpha]-monothioglycerol, and sodium thio sulfate; low molecular weight proteins, such as human serum albumin, bovine serum albumin, gelatin, or other immunoglobulins; and hydrophilic polymers, such as polyvinylpyrrolidone. Such formulations may be used for continuous administrations
25 which may be intravenous or subcutaneous with and/or without pump systems. Amino acids may be charged amino acids, preferably lysine, lysine acetate, arginine, glutamate and/or histidine. Surfactants may be detergents, preferably with a molecular weight of >1.2 KD and/or a polyether, preferably with a molecular weight of >3 KD. Non-limiting examples for preferred detergents are Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80 or Tween 85. Non-limiting examples
30 for preferred polyethers are PEG 3000, PEG 3350, PEG 4000 or PEG 5000. Buffer systems used in the present invention can have a preferred pH of 5-9 and may comprise citrate, succinate, phosphate, histidine and acetate.

The compositions of the present invention can be administered to the subject at a suitable dose
35 which can be determined e.g. by dose escalating studies by administration of increasing doses

of the polypeptide of the invention exhibiting cross-species specificity described herein to non-chimpanzee primates, for instance macaques. As set forth above, the binding molecule of the invention exhibiting cross-species specificity described herein can be advantageously used in identical form in preclinical testing in non-chimpanzee primates and as drug in humans. These compositions can also be administered in combination with other proteinaceous and non-proteinaceous drugs. These drugs may be administered simultaneously with the composition comprising the polypeptide of the invention as defined herein or separately before or after administration of said polypeptide in timely defined intervals and doses. The dosage regimen will be determined by the attending physician and clinical factors. As is well known in the medical arts, dosages for any one patient depend upon many factors, including the patient's size, body surface area, age, the particular compound to be administered, sex, time and route of administration, general health, and other drugs being administered concurrently. Preparations for parenteral administration include sterile aqueous or non-aqueous solutions, suspensions, and emulsions. Examples of non-aqueous solvents are propylene glycol, polyethylene glycol, vegetable oils such as olive oil, and injectable organic esters such as ethyl oleate. Aqueous carriers include water, alcoholic/aqueous solutions, emulsions or suspensions, including saline and buffered media. Parenteral vehicles include sodium chloride solution, Ringer's dextrose, dextrose and sodium chloride, lactated Ringer's, or fixed oils. Intravenous vehicles include fluid and nutrient replenishers, electrolyte replenishers (such as those based on Ringer's dextrose), and the like. Preservatives and other additives may also be present such as, for example, antimicrobials, anti-oxidants, chelating agents, inert gases and the like. In addition, the composition of the present invention might comprise proteinaceous carriers, like, e.g., serum albumin or immunoglobulin, preferably of human origin. It is envisaged that the composition of the invention might comprise, in addition to the polypeptide of the invention defined herein, further biologically active agents, depending on the intended use of the composition. Such agents might be drugs acting on the gastro-intestinal system, drugs acting as cytostatica, drugs preventing hyperurikemia, drugs inhibiting immunoreactions (e.g. corticosteroids), drugs modulating the inflammatory response, drugs acting on the circulatory system and/or agents such as cytokines known in the art. It is also envisaged that the binding molecule of the present invention is applied in a co-therapy, i.e., in combination with another anti-cancer medicament.

The biological activity of the pharmaceutical composition defined herein can be determined for instance by cytotoxicity assays, as described in the following examples, in WO 99/54440 or by Schlereth *et al.* (Cancer Immunol. Immunother. 20 (2005), 1-12). "Efficacy" or "*in vivo* efficacy"

246

as used herein refers to the response to therapy by the pharmaceutical composition of the invention, using e.g. standardized NCI response criteria. The success or *in vivo* efficacy of the therapy using a pharmaceutical composition of the invention refers to the effectiveness of the composition for its intended purpose, i.e. the ability of the composition to cause its desired effect, i.e. depletion of pathologic cells, e.g. tumor cells. The *in vivo* efficacy may be monitored by established standard methods for the respective disease entities including, but not limited to white blood cell counts, differentials, Fluorescence Activated Cell Sorting, bone marrow aspiration. In addition, various disease specific clinical chemistry parameters and other established standard methods may be used. Furthermore, computer-aided tomography, X-ray, nuclear magnetic resonance tomography (e.g. for National Cancer Institute-criteria based response assessment [Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-Lopez A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol. 1999 Apr;17(4):1244]), positron-emission tomography scanning, white blood cell counts, differentials, Fluorescence Activated Cell Sorting, bone marrow aspiration, lymph node biopsies/histologies, and various lymphoma specific clinical chemistry parameters (e.g. lactate dehydrogenase) and other established standard methods may be used.

Another major challenge in the development of drugs such as the pharmaceutical composition of the invention is the predictable modulation of pharmacokinetic properties. To this end, a pharmacokinetic profile of the drug candidate, i.e. a profile of the pharmacokinetic parameters that affect the ability of a particular drug to treat a given condition, can be established. Pharmacokinetic parameters of the drug influencing the ability of a drug for treating a certain disease entity include, but are not limited to: half-life, volume of distribution, hepatic first-pass metabolism and the degree of blood serum binding. The efficacy of a given drug agent can be influenced by each of the parameters mentioned above.

"Half-life" means the time where 50% of an administered drug are eliminated through biological processes, e.g. metabolism, excretion, etc.

By "hepatic first-pass metabolism" is meant the propensity of a drug to be metabolized upon first contact with the liver, i.e. during its first pass through the liver.

249

"Volume of distribution" means the degree of retention of a drug throughout the various compartments of the body, like e.g. intracellular and extracellular spaces, tissues and organs, etc. and the distribution of the drug within these compartments.

- 5 "Degree of blood serum binding" means the propensity of a drug to interact with and bind to blood serum proteins, such as albumin, leading to a reduction or loss of biological activity of the drug.

10 Pharmacokinetic parameters also include bioavailability, lag time (Tlag), Tmax, absorption rates, more onset and/or Cmax for a given amount of drug administered. "Bioavailability" means the amount of a drug in the blood compartment. "Lag time" means the time delay between the administration of the drug and its detection and measurability in blood or plasma.

15 "Tmax" is the time after which maximal blood concentration of the drug is reached, and "Cmax" is the blood concentration maximally obtained with a given drug. The time to reach a blood or tissue concentration of the drug which is required for its biological effect is influenced by all parameters. Pharmacokinetic parameters of bispecific single chain antibodies exhibiting cross-species specificity, which may be determined in preclinical animal testing in non-chimpanzee primates as outlined above, are also set forth e.g. in the publication by Schlereth *et al.* (Cancer
20 Immunol. Immunother. 20 (2005), 1-12).

The term "toxicity" as used herein refers to the toxic effects of a drug manifested in adverse events or severe adverse events. These side events might refer to a lack of tolerability of the drug in general and/or a lack of local tolerance after administration. Toxicity could also include
25 teratogenic or carcinogenic effects caused by the drug.

The term "safety", "*in vivo* safety" or "tolerability" as used herein defines the administration of a drug without inducing severe adverse events directly after administration (local tolerance) and during a longer period of application of the drug. "Safety", "*in vivo* safety" or "tolerability" can be
30 evaluated e.g. at regular intervals during the treatment and follow-up period. Measurements include clinical evaluation, e.g. organ manifestations, and screening of laboratory abnormalities. Clinical evaluation may be carried out and deviations to normal findings recorded/coded according to NCI-CTC and/or MedDRA standards. Organ manifestations may include criteria such as allergy/immunology, blood/bone marrow, cardiac arrhythmia, coagulation and the like,
35 as set forth e.g. in the Common Terminology Criteria for adverse events v3.0 (CTCAE).

248

Laboratory parameters which may be tested include for instance hematology, clinical chemistry, coagulation profile and urine analysis and examination of other body fluids such as serum, plasma, lymphoid or spinal fluid, liquor and the like. Safety can thus be assessed e.g. by physical examination, imaging techniques (i.e. ultrasound, x-ray, CT scans, Magnetic Resonance Imaging (MRI), other measures with technical devices (i.e. electrocardiogram), vital signs, by measuring laboratory parameters and recording adverse events. For example, adverse events in non-chimpanzee primates in the uses and methods according to the invention may be examined by histopathological and/or histochemical methods.

The term "effective dose" or "effective dosage" is defined as an amount sufficient to achieve or at least partially achieve the desired effect. The term "therapeutically effective dose" is defined as an amount sufficient to cure or at least partially arrest the disease and its complications in a patient already suffering from the disease. Amounts effective for this use will depend upon the severity of the infection and the general state of the subject's own immune system. The term "patient" includes human and other mammalian subjects that receive either prophylactic or therapeutic treatment.

The term "effective and non-toxic dose" as used herein refers to a tolerable dose of an inventive binding molecule which is high enough to cause depletion of pathologic cells, tumor elimination, tumor shrinkage or stabilization of disease without or essentially without major toxic effects. Such effective and non-toxic doses may be determined e.g. by dose escalation studies described in the art and should be below the dose inducing severe adverse side events (dose limiting toxicity, DLT).

The above terms are also referred to e.g. in the Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals S6; ICH Harmonised Tripartite Guideline; ICH Steering Committee meeting on July 16, 1997.

The appropriate dosage, or therapeutically effective amount, of the binding molecule of the invention will depend on the condition to be treated, the severity of the condition, prior therapy, and the patient's clinical history and response to the therapeutic agent. The proper dose can be adjusted according to the judgment of the attending physician such that it can be administered to the patient one time or over a series of administrations. The pharmaceutical composition can be administered as a sole therapeutic or in combination with additional therapies such as anti-cancer therapies as needed.

249

The pharmaceutical compositions of this invention are particularly useful for parenteral administration, i.e., subcutaneously, intramuscularly, intravenously, intra-articular and/or intra-synovial. Parenteral administration can be by bolus injection or continuous infusion.

5 If the pharmaceutical composition has been lyophilized, the lyophilized material is first reconstituted in an appropriate liquid prior to administration. The lyophilized material may be reconstituted in, e.g., bacteriostatic water for injection (BWFJ), physiological saline, phosphate buffered saline (PBS), or the same formulation the protein had been in prior to lyophilization.

10 Preferably, the binding molecule of the invention or produced by a process of the invention is used in the prevention, treatment or amelioration of a disease selected from a proliferative disease, a tumorous disease, or an immunological disorder.

15 An alternative embodiment of the invention provides a method for the prevention, treatment or amelioration of a disease selected from a proliferative disease, a tumorous disease, or an immunological disorder comprising the step of administering to a patient in the need thereof the binding molecule of the invention or produced by a process of the invention.

20 The formulations described herein are useful as pharmaceutical compositions in the treatment, amelioration and/or prevention of the pathological medical condition as described herein in a patient in need thereof. The term "treatment" refers to both therapeutic treatment and prophylactic or preventative measures. Treatment includes the application or administration of the formulation to the body, an isolated tissue, or cell from a patient who has a disease/disorder, a symptom of a disease/disorder, or a predisposition toward a disease/disorder, with the purpose to cure, heal, alleviate, relieve, alter, remedy, ameliorate, improve, or affect the disease, the symptom of the disease, or the predisposition toward the disease.

25 Those "in need of treatment" include those already with the disorder, as well as those in which the disorder is to be prevented. The term "disease" is any condition that would benefit from treatment with the protein formulation described herein. This includes chronic and acute disorders or diseases including those pathological conditions that predispose the mammal to the disease in question. Non-limiting examples of diseases/disorders to be treated herein include proliferative disease, a tumorous disease, or an immunological disorder.

250

Preferably, the binding molecule of the invention is for use in the prevention, treatment or amelioration of B cell disorders that correlate with BCMA (over)expression such as plasma cell disorders, and/or autoimmune diseases. The autoimmune disease is, for example, systemic lupus erythematoses or rheumatoid arthritis.

5

Also provided by the present invention is a method for the treatment or amelioration of B cell disorders that correlate with BCMA (over)expression such as plasma cell disorders, and/or autoimmune diseases, comprising the step of administering to a subject in need thereof the binding molecule of the invention. The autoimmune disease is, for example, systemic lupus erythematoses or rheumatoid arthritis.

10

In plasma cell disorders, one clone of plasma cells multiplies uncontrollably. As a result, this clone produces vast amounts of a single (monoclonal) antibody known as the M-protein. In some cases, such as with monoclonal gammopathies, the antibody produced is incomplete, consisting of only light chains or heavy chains. These abnormal plasma cells and the antibodies they produce are usually limited to one type. Preferably, the plasma cell disorder is selected from the group consisting of multiple myeloma, plasmacytoma, plasma cell leukemia, macroglobulinemia, amyloidosis, Waldenstrom's macroglobulinemia, solitary bone plasmacytoma, extramedullary plasmacytoma, osteosclerotic myeloma, heavy chain diseases, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and smoldering multiple myeloma.

15

20

In another aspect, kits are provided comprising a binding molecule of the invention, a nucleic acid molecule of the invention, a vector of the invention, or a host cell of the invention. The kit may comprise one or more vials containing the binding molecule and instructions for use. The kit may also contain means for administering the binding molecule of the present invention such as a syringe, pump, infuser or the like, means for reconstituting the binding molecule of the invention and/or means for diluting the binding molecule of the invention.

25

Furthermore, the present invention relates to the use of epitope cluster 3 of BCMA, preferably human BCMA, for the generation of a binding molecule, preferably an antibody, which is capable of binding to BCMA, preferably human BCMA. The epitope cluster 3 of BCMA preferably corresponds to amino acid residues 24 to 41 of the sequence as depicted in SEQ ID NO: 1002.

30

In addition, the present invention provides a method for the generation of an antibody, preferably a bispecific binding molecule, which is capable of binding to BCMA, preferably human BCMA, comprising

- (a) immunizing an animal with a polypeptide comprising epitope cluster 3 of BCMA, preferably human BCMA, wherein epitope cluster 3 of BCMA corresponds to amino acid residues 24 to 41 of the sequence as depicted in SEQ ID NO: 1002,
- (b) obtaining said antibody, and
- (c) optionally converting said antibody into a bispecific binding molecule which is capable of binding to human BCMA and preferably to the T cell CD3 receptor complex.

Preferably, step (b) includes that the obtained antibody is tested as follows:

when the respective epitope cluster in the human BCMA protein is exchanged with the respective epitope cluster of a murine BCMA antigen (resulting in a construct comprising human BCMA, wherein human epitope cluster 3 is replaced with murine epitope cluster 3; see SEQ ID NO: 1011), a decrease in the binding of the antibody will occur. Said decrease is preferably at least 10%, 20%, 30%, 40%, 50%; more preferably at least 60%, 70%, 80%, 90%, 95% or even 100% in comparison to the respective epitope cluster in the human BCMA protein, whereby binding to the respective epitope cluster in the human BCMA protein is set to be 100%. It is envisaged that the aforementioned human BCMA/murine BCMA chimeras are expressed in CHO cells. It is also envisaged that the human BCMA/murine BCMA chimeras are fused with a transmembrane domain and/or cytoplasmic domain of a different membrane-bound protein such as EpCAM; see Figure 2a.

A method to test this loss of binding due to exchange with the respective epitope cluster of a non-human (e.g. murine) BCMA antigen is described in the appended Examples, in particular in Examples 1-3.

The method may further include testing as to whether the antibody binds to epitope cluster 3 of human BCMA and is further capable of binding to epitope cluster 3 of macaque BCMA such as BCMA from *Macaca mulatta* (SEQ ID NO:1017) or *Macaca fascicularis* (SEQ ID NO:1017).

The present invention also provides binding molecules comprising any one of the amino acid sequences shown in SEQ ID NOs: 1-1000 and 1022-1093.

Preferably, a binding molecule comprises three VH CDR sequences (named "VH CDR1", "VH CDR2", "VH CDR3", see 4th column of the appended Sequence Table) from a binding molecule termed "BCMA-(X)", wherein X is 1-100 (see 2nd column of the appended Sequence Table) and/or three VL CDR sequences (named "VL CDR1", "VH CDR2", "VH CDR3", see 4th column

of the appended Sequence Table) from a binding molecule term BCMA-X, wherein X is 1-100 (see 2nd column of the appended Sequence Table).

Preferably, a binding molecule comprises a VH and/or VL sequence as is given in the appended Sequence Table (see 4th column of the appended Sequence Table: "VH" and "VL").

5 Preferably, a binding molecule comprises a scFv sequence as is given in the appended Sequence Table (see 4th column of the appended Sequence Table: "scFv").

Preferably, a binding molecule comprises a bispecific molecule sequence as is given in the appended Sequence Table (see 4th column of the appended Sequence Table: "bispecific molecule").

10

The present invention also relates to a bispecific binding agent comprising at least two binding domains, comprising a first binding domain and a second binding domain, wherein said first binding domain binds to the B cell maturation antigen BCMA and wherein said second binding domain binds to CD3 (item 1) also including the following items:

15

Item 2. The bispecific binding agent of item 1, wherein said first binding domain binds to the extracellular domain of BCMA and said second binding domain binds to the ϵ chain of CD3.

20

Item 3. A bispecific binding agent of item 1 or 2 which is in the format of a full-length antibody or an antibody fragment.

25

Item 4. A bispecific binding agent of item 3 in the format of a full-length antibody, wherein said first BCMA-binding domain is derived from mouse said and wherein said second CD3-binding domain is derived from rat.

30

Item 5. A bispecific binding agent of item 3, which is in the format of an antibody fragment in the form of a diabody that comprises a heavy chain variable domain connected to a light chain variable domain on the same polypeptide chain such that the two domains do not pair.

Item 6. A bispecific binding agent of item 1 or 2 which is in the format of a bispecific single chain antibody that consists of two scFv molecules connected via a linker peptide or by a human serum albumin molecule.

Item 7. The bispecific binding agent of item 6, heavy chain regions (VH) and the corresponding variable light chain regions (VL) are arranged, from N-terminus to C-terminus, in the order
VH(BCMA)-VL(BCMA) -VH(CD3)-VL(CD3),
5 VH(CD3)-VL(CD3) -VH(BCMA)-VL(BCMA) or
VH CD3)-VL(CD3)-VL(BCMA)-VH(BCMA).

Item 8. A bispecific binding agent of item 1 or 2, which is in the format of a single domain immunoglobulin domain selected from VHHs or VHs.

Item 9. The bispecific binding agent of item 1 or 2, which is in the format of an Fv molecule that has four antibody variable domains with at least two binding domains, wherein at least one binding domain is specific to human BCMA and at least one binding domain is specific to human CD3.

Item 10. A bispecific binding agent of item 1 or 2, which is in the format of a single-chain binding molecule consisting of a first binding domain specific for BCMA, a constant sub-region that is located C-terminal to said first binding domain, a scorpion linker located C-terminal to the constant sub-region, and a second binding domain specific for CD3, which is located C-terminal to said constant sub-region.

Item 11. The bispecific binding agent of item 1 or 2, which is in the format of an antibody-like molecule that binds to BCMA via the two heavy chain/light chain Fv of an antibody or an antibody fragment and which binds to CD3 via a binding domain that has been engineered into non-CDR loops of the heavy chain or the light chain of said antibody or antibody fragment.

Item 12. A bispecific binding agent of item 1 which is in the format of a bispecific ankyrin repeat molecule.

Item 13. A bispecific binding agent of item 1, wherein said first binding domain has a format selected from the formats defined in any one of items 3 to 12 and wherein said second binding domain has a different format selected from the formats defined in any one of items 3 to 12.

254

Item 14. A bispecific binding agent of item 1 which is a bicyclic peptide.

Item 15. A pharmaceutical composition containing at least one bispecific binding agent of any one of items 1 to 14.

5

Item 16. A bispecific binding agent of any one of items 1 to 14 or a pharmaceutical composition of item 14 for the treatment of plasma cell disorders or other B cell disorders that correlate with BCMA expression and for the treatment of autoimmune diseases.

10

Item 17. A bispecific binding agent of any one of items 1 to 14 or a pharmaceutical composition of item 15 for the treatment of plasma cell disorders selected from plasmacytoma, plasma cell leukemia, multiple myeloma, macroglobulinemia, amyloidosis, Waldenstrom's macroglobulinemia, solitary bone plasmacytoma, extramedullary plasmacytoma, osteosclerotic myeloma, heavy chain diseases, monoclonal gammopathy of undetermined significance, smoldering multiple myeloma.

15

Variations of the above items are derivable from EP 10 191 418.2 which are also included herein.

It should be understood that the inventions herein are not limited to particular methodology, protocols, or reagents, as such can vary. The discussion and examples provided herein are presented for the purpose of describing particular embodiments only and are not intended to limit the scope of the present invention, which is defined solely by the claims.

20

All publications and patents cited throughout the text of this specification (including all patents, patent applications, scientific publications, manufacturer's specifications, instructions, etc.), whether supra or infra, are hereby incorporated by reference in their entirety. Nothing herein is to be construed as an admission that the invention is not entitled to antedate such disclosure by virtue of prior invention. To the extent the material incorporated by reference contradicts or is inconsistent with this specification, the specification will supersede any such material.

25

30

255

The Figures show:**Figure 1:**

Sequence alignment of the extracellular domain (ECD) of human BCMA (amino acid residues 1-54 of the full-length protein) and murine BCMA (amino acid residues 1-49 of the full-length protein). Highlighted are the regions (domains or amino acid residues) which were exchanged in the chimeric constructs, as designated for the epitope clustering. Cysteines are depicted by black boxes. Disulfide bonds are indicated.

Figure 2:

Epitope mapping of the BCMA constructs. Human and murine BCMA (figure 2a) as well as seven chimeric human-murine BCMA constructs (figure 2b) expressed on the surface of CHO cells as shown by flow cytometry. The expression of human BCMA on CHO was detected with a monoclonal anti-human BCMA antibody. Murine BCMA expression was detected with a monoclonal anti-murine BCMA-antibody. Bound monoclonal antibody was detected with an anti-rat IgG-Fc-gamma-specific antibody conjugated to phycoerythrin.

Figure 3:

Examples of binding molecules specific for epitope cluster E3, as detected by epitope mapping of the chimeric BCMA constructs (see example 3).

Figure 4:

Determination of binding constants of bispecific binding molecules (anti BCMA x anti CD3) on human and macaque BCMA using the Biacore system. Antigen was immobilized in low to intermediate density (100 RU) on CM5 chip. Dilutions of binders were floated over the chip surface and binding determined using BiaEval Software. Respective off-rates and the binding constant (KD) of the respective binders are depicted below every graph.

Figure 5:

Cytotoxic activity of BCMA bispecific antibodies as measured in an 18-hour ⁵¹chromium release assay. Effector cells: stimulated enriched human CD8 T cells. Target cells: Human BCMA transfected CHO cells (left figure) and macaque BCMA transfected CHO cells (right figure). Effector to target cell (E:T) ratio: 10:1.

Figure 6:

256

Determination of binding constants of BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope cluster E3 on human and macaque BCMA and on human and macaque CD3 using the Biacore system. Antigen was immobilized in low to intermediate density (100-200 RU) on CM5 chip. Dilutions of bispecific antibodies were floated over the chip surface and binding determined using BiaEval Software. Respective on- and off-rates and the resulting binding constant (KD) of the respective bispecific antibodies are depicted below every graph.

Figure 7:

FACS analysis of BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope cluster E3 on indicated cell lines: 1) human BCMA transfected CHO cells, 2) human CD3 positive human T cell line HBP-ALL, 3) macaque BCMA transfected CHO cells, 4) macaque T cell line 4119 LnPx, 5) BCMA-positive human multiple myeloma cell line NCI-H929 and 6) untransfected CHO cells. Negative controls [1) to 6]): detection antibodies without prior BCMA/CD3 bispecific antibody.

Figure 8:

Scatchard analysis of BCMA/CD3 bispecific antibodies on BCMA-expressing cells. Cells were incubated with increasing concentrations of monomeric antibody until saturation. Antibodies were detected by flow cytometry. Values of triplicate measurements were plotted as hyperbolic curves and as sigmoid curves to demonstrate a valid concentration range used. Maximal binding was determined using Scatchard evaluation, and the respective KD values were calculated.

Figure 9:

Cytotoxic activity of BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope cluster E3, as measured in an 18-hour 51-chromium release assay against CHO cells transfected with human BCMA. Effector cells: stimulated enriched human CD8 T cells. Effector to target cell (E:T) ratio: 10:1.

Figure 10:

Cytotoxic activity of BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope cluster E3 as measured in a 48-hour FACS-based cytotoxicity assay. Effector cells: unstimulated human PBMC. Target cells: CHO cells transfected with human BCMA. Effector to target cell (E:T)-ratio: 10:1.

Figure 11:

257

FACS analysis of BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope cluster E3 on BAFF-R and TACI transfected CHO cells. Cell lines: 1) human BAFF-R transfected CHO cells, 2) human TACI transfected CHO cells 3) multiple myeloma cell line L363; negative controls: detection antibodies without prior BCMA/CD3 bispecific antibody. Positive controls: BAFF-R detection: 5 goat anti hu BAFF-R (R&D AF1162; 1:20) detected by anti-goat antibody-PE (Jackson 705-116-147; 1:50) TACI-detection: rabbit anti TACI antibody (abcam AB 79023; 1:100) detected by goat anti rabbit-antibody PE (Sigma P9757; 1:20).

Figure 12:

- 10 Cytotoxic activity of BCMA/CD3 bispecific antibodies as measured in an 18-hour ⁵¹-chromium release assay. Effector cells: stimulated enriched human CD8 T cells. Target cells: BCMA-positive human multiple myeloma cell line L363 (i.e. natural expresser). Effector to target cell (E:T) ratio: 10:1.

Figure 13:

15 Cytotoxic activity of BCMA/CD3 bispecific antibodies as measured in a 48-hour FACS-based cytotoxicity assay. Effector cells: unstimulated human PBMC. Target cells: human multiple myeloma cell line L363 (natural BCMA expresser). Effector to target cell (E:T)-ratio: 10:1.

Figure 14:

20 Cytotoxic activity of BCMA/CD3 bispecific antibodies as measured in a 48-hour FACS-based cytotoxicity assay. Effector cells: unstimulated human PBMC. Target cells: BCMA-positive human multiple myeloma cell line NCI-H929. Effector to target cell (E:T)-ratio: 10:1.

Figure 15:

25 Cytotoxic activity of BCMA/CD3 bispecific antibodies as measured in a 48-hour FACS-based cytotoxicity assay. Effector cells: macaque T cell line 4119LnPx. Target cells: CHO cells transfected with macaque BCMA. Effector to target cell (E:T) ratio: 10:1.

Figure 16:

30 Anti-tumor activity of BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope cluster E3 in an advanced-stage NCI-H929 xenograft model (see Example 16).

Figure 17:

258

FACS-based cytotoxicity assay using human multiple myeloma cell lines NCI-H929, L-363 and OPM-2 as target cells and human PBMC as effector cells (48h; E:T = 10:1). The figure depicts the cytokine levels [pg/ml] which were determined for IL-2, IL-6, IL-10, TNF and IFN-gamma at increasing concentrations of the BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope cluster E3 (see
5 Example 22).

Examples:

The following examples illustrate the invention. These examples should not be construed as to limit the scope of this invention. The examples are included for purposes of illustration, and the present invention is limited only by the claims.

Example 1**Generation of CHO cells expressing chimeric BCMA**

For the construction of the chimeric epitope mapping molecules, the amino acid sequence of the respective epitope domains or the single amino acid residue of human BCMA was changed to the murine sequence. The following molecules were constructed:

- Human BCMA ECD / E1 murine (SEQ ID NO: 1009)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein epitope cluster 1 (amino acid residues 1-7 of SEQ ID NO: 1002 or 1007) is replaced by the respective murine cluster (amino acid residues 1-4 of SEQ ID NO: 1004 or 1008)

→ deletion of amino acid residues 1-3 and G6Q mutation in SEQ ID NO: 1002 or 1007

- Human BCMA ECD / E2 murine (SEQ ID NO: 1010)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein epitope cluster 2 (amino acid residues 8-21 of SEQ ID NO: 1002 or 1007) is replaced by the respective murine cluster (amino acid residues 5-18 of SEQ ID NO: 1004 or 1008)

→ S9F, Q10H, and N11S mutations in SEQ ID NO: 1002 or 1007

- Human BCMA ECD / E3 murine (SEQ ID NO: 1011)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein epitope cluster 3 (amino acid residues 24-41 of SEQ ID NO: 1002 or 1007) is replaced by the respective murine cluster (amino acid residues 21-36 of SEQ ID NO: 1004 or 1008)

→ deletion of amino acid residues 31 and 32 and Q25H, S30N, L35A, and R39P mutation in SEQ ID NO: 1002 or 1007

- Human BCMA ECD / E4 murine (SEQ ID NO: 1012)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein epitope cluster 4 (amino acid residues 42-54 of SEQ ID NO: 1002 or 1007) is replaced by the respective murine cluster (amino acid residues 37-49 of SEQ ID NO: 1004 or 1008)

→ N42D, A43P, N47S, N53Y and A54T mutations in SEQ ID NO: 1002 or 1007

- Human BCMA ECD / E5 murine (SEQ ID NO: 1013)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein the amino acid residue at position 22 of SEQ ID NO: 1002 or 1007 (isoleucine) is replaced by its
5 respective murine amino acid residue of SEQ ID NO: 1004 or 1008 (lysine, position 19)
→ I22K mutation in SEQ ID NO: 1002 or 1007

- Human BCMA ECD / E6 murine (SEQ ID NO: 1014)

Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein the amino
10 acid residue at position 25 of SEQ ID NO: 1002 or 1007 (glutamine) is replaced by its respective
murine amino acid residue of SEQ ID NO: 1004 or 1008 (histidine, position 22)
→ Q25H mutation in SEQ ID NO: 1002 or 1007

- Human BCMA ECD / E7 murine (SEQ ID NO: 1015)

15 Chimeric extracellular BCMA domain: Human extracellular BCMA domain wherein the amino
acid residue at position 39 of SEQ ID NO: 1002 or 1007 (arginine) is replaced by its respective
murine amino acid residue of SEQ ID NO: 1004 or 1008 (proline, position 34)
→ R39P mutation in SEQ ID NO: 1002 or 1007

20 A) The cDNA constructs were cloned into the mammalian expression vector pEF-DHFR and
stably transfected into CHO cells. The expression of human BCMA on CHO cells was verified in
a FACS assay using a monoclonal anti-human BCMA antibody. Murine BCMA expression was
demonstrated with a monoclonal anti-mouse BCMA-antibody. The used concentration of the
BCMA antibodies was 10 µg/ml in PBS/2% FCS. Bound monoclonal antibodies were detected
25 with an anti-rat-IgG-Fcy-PE (1:100 in PBS/2% FCS; Jackson-Immuno-Research #112-116-071).
As negative control, cells were incubated with PBS/2% FCS instead of the first antibody. The
samples were measured by flow cytometry on a FACSCanto II instrument (Becton Dickinson)
and analyzed by FlowJo software (Version 7.6). The surface expression of human-murine
BCMA chimeras, transfected CHO cells were analyzed and confirmed in a flow cytometry assay
30 with different anti-BCMA antibodies (Figure 2).

B) For the generation of CHO cells expressing human, macaque, mouse and human/mouse
chimeric transmembrane BCMA, the coding sequences of human, macaque, mouse BCMA and
the human-mouse BCMA chimeras (BCMA sequences as published in GenBank, accession
35 numbers NM_001192 [human]; NM_011608 [mouse] and XM_001106892 [macaque]) were

261

obtained by gene synthesis according to standard protocols. The gene synthesis fragments were designed as to contain first a Kozak site for eukaryotic expression of the constructs and the coding sequence of a 19 amino acid immunoglobulin leader peptide, followed in frame by the coding sequence of the BCMA proteins respectively in case of the chimeras with the
5 respective epitope domains of the human sequence exchanged for the murine sequence.

Except for the human BCMA ECD / E4 murine and human BCMA constructs the coding sequence of the extracellular domain of the BCMA proteins was followed in frame by the coding sequence of an artificial Ser1-Gly4-Ser1-linker followed by the intracellular domain of human
10 EpCAM (amino acids 226-314; sequence as published in GenBank accession number NM_002354).

All coding sequences were followed by a stop codon. The gene synthesis fragments were also designed as to introduce suitable restriction sites. The gene synthesis fragments were cloned
15 into a plasmid designated pEF-DHFR (pEF-DHFR is described in Raum *et al.* Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). All aforementioned procedures were carried out according to standard protocols (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3rd edition, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, New York (2001)). For each antigen a clone with sequence-verified nucleotide sequence was transfected into DHFR deficient CHO
20 cells for eukaryotic expression of the constructs. Eukaryotic protein expression in DHFR deficient CHO cells was performed as described by Kaufman R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Gene amplification of the constructs was induced by increasing concentrations of methotrexate (MTX) to a final concentration of up to 20 nM MTX.

Example 2

2.1 Transient expression in HEK 293 cells

Clones of the expression plasmids with sequence-verified nucleotide sequences were used for transfection and protein expression in the FreeStyle 293 Expression System (Invitrogen GmbH,
30 Karlsruhe, Germany) according to the manufacturer's protocol. Supernatants containing the expressed proteins were obtained, cells were removed by centrifugation and the supernatants were stored at -20 C.

2.2 Stable expression in CHO cells

262

Clones of the expression plasmids with sequence-verified nucleotide sequences were transfected into DHFR deficient CHO cells for eukaryotic expression of the constructs. Eukaryotic protein expression in DHFR deficient CHO cells was performed as described by Kaufman R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Gene amplification of the constructs was induced by increasing concentrations of methotrexate (MTX) to a final concentration of 20 nM MTX. After two passages of stationary culture the cells were grown in roller bottles with nucleoside-free HyQ PF CHO liquid soy medium (with 4.0 mM L-Glutamine with 0.1 % Pluronic F – 68; HyClone) for 7 days before harvest. The cells were removed by centrifugation and the supernatant containing the expressed protein was stored at -20 C.

2.3 Protein purification

Purification of soluble BCMA proteins was performed as follows: Äkta® Explorer System (GE Healthcare) and Unicorn® Software were used for chromatography. Immobilized metal affinity chromatography ("IMAC") was performed using a Fractogel EMD chelate® (Merck) which was loaded with ZnCl₂ according to the protocol provided by the manufacturer. The column was equilibrated with buffer A (20 mM sodium phosphate buffer pH 7.2, 0.1 M NaCl) and the filtrated (0.2 µm) cell culture supernatant was applied to the column (10 ml) at a flow rate of 3 ml/min. The column was washed with buffer A to remove unbound sample. Bound protein was eluted using a two-step gradient of buffer B (20 mM sodium phosphate buffer pH 7.2, 0.1 M NaCl, 0.5 M imidazole) according to the following procedure:

Step 1: 10 % buffer B in 6 column volumes

Step 2: 100 % buffer B in 6 column volumes

Eluted protein fractions from step 2 were pooled for further purification. All chemicals were of research grade and purchased from Sigma (Deisenhofen) or Merck (Darmstadt).

Gel filtration chromatography was performed on a HiLoad 16/60 Superdex 200 prep grade column (GE/Amersham) equilibrated with Equi-buffer (10 mM citrate, 25 mM lysine-HCl, pH 7.2 for proteins expressed in HEK cells and PBS pH 7.4 for proteins expressed in CHO cells). Eluted protein samples (flow rate 1 ml/min) were subjected to standard SDS-PAGE and Western Blot for detection. Protein concentrations were determined using OD₂₈₀ nm.

Proteins obtained via transient expression in HEK 293 cells were used for immunizations. Proteins obtained via stable expression in CHO cells were used for selection of binders and for measurement of binding.

Example 3

Epitope clustering of murine scFv-fragments

Cells transfected with human or murine BCMA, or with chimeric BCMA molecules were stained with crude, undiluted periplasmic extract containing scFv binding to human/maaque BCMA. Bound scFv were detected with 1 µg/ml of an anti-FLAG antibody (Sigma F1804) and a R-PE-labeled anti-mouse Fc gamma-specific antibody (1:100; Dianova #115-116-071). All antibodies were diluted in PBS with 2% FCS. As negative control, cells were incubated with PBS/2% FCS instead of the periplasmic extract. The samples were measured by flow cytometry on a FACSCanto II instrument (Becton Dickinson) and analyzed by FlowJo software (Version 7.6); see Figure 3.

Example 4

Procurement of different recombinant forms of soluble human and macaque BCMA

A) The coding sequences of human and rhesus BCMA (as published in GenBank, accession numbers NM_001192 [human], XM_001106892 [rhesus]) coding sequences of human albumin, human Fcγ1 and murine albumin were used for the construction of artificial cDNA sequences encoding soluble fusion proteins of human and macaque BCMA respectively and human albumin, human IgG1 Fc and murine albumin respectively as well as soluble proteins comprising only the extracellular domains of BCMA. To generate the constructs for expression of the soluble human and macaque BCMA proteins, cDNA fragments were obtained by PCR mutagenesis of the full-length BCMA cDNAs described above and molecular cloning according to standard protocols.

For the fusions with human albumin, the modified cDNA fragments were designed as to contain first a Kozak site for eukaryotic expression of the constructs followed by the coding sequence of the human and rhesus (or *Macaca mulatta*) BCMA proteins respectively, comprising amino acids 1 to 54 and 1 to 53 corresponding to the extracellular domain of human and rhesus BCMA, respectively, followed in frame by the coding sequence of an artificial Ser1-Gly4-Ser1-linker, followed in frame by the coding sequence of human serum albumin, followed in frame by the coding sequence of a Flag tag, followed in frame by the coding sequence of a modified histidine tag (SGHHGGHHGGHH) and a stop codon.

For the fusions with murine IgG1, the modified cDNA fragments were designed as to contain first a Kozak site for eukaryotic expression of the constructs followed by the coding sequence of the human and macaque BCMA proteins respectively, comprising amino acids 1 to 54 and 1 to 53 corresponding to the extracellular domain of human and rhesus BCMA, respectively, followed in frame by the coding sequence of an artificial Ser1-Gly4-Ser1-linker, followed in frame by the coding sequence of the hinge and Fc gamma portion of human IgG1, followed in frame by the coding sequence of a hexahistidine tag and a stop codon.

269

For the fusions with murine albumin, the modified cDNA fragments were designed as to contain first a Kozak site for eukaryotic expression of the constructs followed by the coding sequence of the human and macaque BCMA proteins respectively, comprising amino acids 1 to 54 and 1 to 53 corresponding to the extracellular domain of human and rhesus BCMA, respectively, followed in frame by the coding sequence of an artificial Ser1-Gly4-Ser1-linker, followed in frame by the coding sequence of murine serum albumin, followed in frame by the coding sequence of a Flag tag, followed in frame by the coding sequence of a modified histidine tag (SGHHGGHHGGHH) and a stop codon.

For the soluble extracellular domain constructs, the modified cDNA fragments were designed as to contain first a Kozak site for eukaryotic expression of the constructs followed by the coding sequence of the human and macaque BCMA proteins respectively, comprising amino acids 1 to 54 and 1 to 53 corresponding to the extracellular domain of human and rhesus BCMA, respectively, followed in frame by the coding sequence of an artificial Ser1-Gly1-linker, followed in frame by the coding sequence of a Flag tag, followed in frame by the coding sequence of a modified histidine tag (SGHHGGHHGGHH) and a stop codon.

The cDNA fragments were also designed to introduce restriction sites at the beginning and at the end of the fragments. The introduced restriction sites, EcoRI at the 5' end and Sall at the 3' end, were utilized in the following cloning procedures. The cDNA fragments were cloned via EcoRI and Sall into a plasmid designated pEF-DHFR (pEF-DHFR is described in Raum et al. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). The aforementioned procedures were all carried out according to standard protocols (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3rd edition, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, New York (2001)).

B) The coding sequences of human and macaque BCMA as described above and coding sequences of human albumin, human Fcγ1, murine Fcγ1, murine Fcγ2a, murine albumin, rat albumin, rat Fcγ1 and rat Fcγ2b were used for the construction of artificial cDNA sequences encoding soluble fusion proteins of human and macaque BCMA respectively and human albumin, human IgG1 Fc, murine IgG1 Fc, murine IgG2a Fc, murine albumin, rat IgG1 Fc, rat IgG2b and rat albumin respectively as well as soluble proteins comprising only the extracellular domains of BCMA. To generate the constructs for expression of the soluble human and macaque BCMA proteins cDNA fragments were obtained by PCR mutagenesis of the full-length BCMA cDNAs described above and molecular cloning according to standard protocols.

For the fusions with albumins the modified cDNA fragments were designed as to contain first a Kozak site for eukaryotic expression of the constructs and the coding sequence of a 19 amino acid immunoglobulin leader peptide, followed in frame by the coding sequence of the

268

extracellular domain of the respective BCMA protein followed in frame by the coding sequence of an artificial Ser1-Gly4-Ser1-linker, followed in frame by the coding sequence of the respective serum albumin, followed in frame by the coding sequence of a Flag tag, followed in frame by the coding sequence of a modified histidine tag (SGHHGGHHGGHH) and a stop codon.

5 For the fusions with IgG Fcs the modified cDNA fragments were designed as to contain first a Kozak site for eukaryotic expression of the constructs and the coding sequence of a 19 amino acid immunoglobulin leader peptide, followed in frame by the coding sequence of the extracellular domain of the respective BCMA protein followed in frame by the coding sequence of an artificial Ser1-Gly4-Ser1-linker, except for human IgG1 Fc where an artificial Ser1-Gly1-
10 linker was used, followed in frame by the coding sequence of the hinge and Fc gamma portion of the respective IgG, followed in frame by the coding sequence of a Flag tag, followed in frame by the coding sequence of a modified histidine tag (SGHHGGHHGGHH) and a stop codon.

For the soluble extracellular domain constructs the modified cDNA fragments were designed as to contain first a Kozak site for eukaryotic expression of the constructs and the coding sequence
15 of a 19 amino acid immunoglobulin leader peptide, followed in frame by the coding sequence of the extracellular domain of the respective BCMA protein followed in frame by the coding sequence of an artificial Ser1-Gly1-linker, followed in frame by the coding sequence of a Flag tag, followed in frame by the coding sequence of a modified histidine tag (SGHHGGHHGGHH) and a stop codon.

20 For cloning of the constructs suitable restriction sites were introduced. The cDNA fragments were all cloned into a plasmid designated pEF-DHFR (pEF-DHFR is described in Raum *et al.* 2001). The aforementioned procedures were all carried out according to standard protocols (Sambrook, 2001).

The following constructs were designed to enable directed panning on distinct epitopes. The
25 coding sequence of murine-human BCMA chimeras and murine-macaque BCMA chimeras (mouse, human and macaque BCMA sequences as described above) and coding sequences of murine albumin and murine Fcy1 were used for the construction of artificial cDNA sequences encoding soluble fusion proteins of murine-human and murine-macaque BCMA chimeras respectively and murine IgG1 Fc and murine albumin, respectively. To generate the constructs
30 for expression of the soluble murine-human and murine-macaque BCMA chimeras cDNA fragments of murine BCMA (amino acid 1-49) with the respective epitope domains mutated to the human and macaque sequence respectively were obtained by gene synthesis according to standard protocols. Cloning of constructs was carried out as described above and according to standard protocols (Sambrook, 2001).

35 The following molecules were constructed:

- amino acid 1-4 human, murine IgG1 Fc
- amino acid 1-4 human, murine albumin
- amino acid 1-4 rhesus, murine IgG1 Fc
- amino acid 1-4 rhesus, murine albumin
- 5 • amino acid 5-18 human, murine IgG1 Fc
- amino acid 5-18 human, murine albumin
- amino acid 5-18 rhesus, murine IgG1 Fc
- amino acid 5-18 rhesus, murine albumin
- amino acid 37-49 human, murine IgG1 Fc
- 10 • amino acid 37-49 human, murine albumin
- amino acid 37-49 rhesus, murine IgG1 Fc
- amino acid 37-49 rhesus, murine albumin

Example 5

5.1 Biacore-based determination of bispecific antibody affinity to human and macaque BCMA and CD3

Biacore analysis experiments were performed using recombinant BCMA fusion proteins with human serum albumin (ALB) to determine BCMA target binding. For CD3 affinity measurements, recombinant fusion proteins having the N-terminal 27 amino acids of the CD3 epsilon (CD3e) fused to human antibody Fc portion were used. This recombinant protein exists in a human CD3e1-27 version and in a cynomolgous CD3e version, both bearing the epitope of the CD3 binder in the bispecific antibodies.

In detail, CM5 Sensor Chips (GE Healthcare) were immobilized with approximately 100 to 150 RU of the respective recombinant antigen using acetate buffer pH4.5 according to the manufacturer's manual. The bispecific antibody samples were loaded in five concentrations: 50 nM, 25 nM, 12.5 nM, 6.25 nM and 3.13 nM diluted in HBS-EP running buffer (GE Healthcare). Flow rate was 30 to 35 µl/min for 3 min, then HBS-EP running buffer was applied for 8 min again at a flow rate of 30 to 35 µl/ml. Regeneration of the chip was performed using 10 mM glycine 0.5 M NaCl pH 2.45. Data sets were analyzed using BiaEval Software (see Figure 4). In general two independent experiments were performed.

5.2 Binding affinity to human and macaque BCMA

Binding affinities of BCMA/CD3 bispecific antibodies to human and macaque BCMA were determined by Biacore analysis using recombinant BCMA fusion proteins with mouse albumin (ALB).

5 In detail, CM5 Sensor Chips (GE Healthcare) were immobilized with approximately 150 to 200 RU of the respective recombinant antigen using acetate buffer pH4.5 according to the manufacturer's manual. The bispecific antibody samples were loaded in five concentrations: 50 nM, 25 nM, 12.5 nM, 6.25 nM and 3.13 nM diluted in HBS-EP running buffer (GE Healthcare). For BCMA affinity determinations the flow rate was 35 µl/min for 3 min, then HBS-EP running
10 buffer was applied for 10, 30 or 60 min again at a flow rate of 35 µl/ml. Regeneration of the chip was performed using a buffer consisting of a 1:1 mixture of 10 mM glycine 0.5 M NaCl pH 1.5 and 6 M guanidine chloride solution. Data sets were analyzed using BiaEval Software (see Figure 6). In general two independent experiments were performed.

15 Confirmative human and macaque CD3 epsilon binding was performed in single experiments using the same concentrations as applied for BCMA binding; off-rate determination was done for 10 min dissociation time.

20 All BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope cluster E3 showed high affinities to human BCMA in the sub-nanomolar range down to 1-digit picomolar range. Binding to macaque BCMA was balanced, also showing affinities in the 1-digit nanomolar down to subnanomolar range. Affinities and affinity gaps of BCMA/CD3 bispecific antibodies are shown in Table 2.

25 **Table 2:** Affinities of BCMA/CD3 bispecific antibodies of the epitope cluster E3 to human and macaque BCMA as determined by Biacore analysis, and calculated affinity gaps (ma BCMA : hu BCMA).

<i>BCMA/CD3 antibody</i>	<i>bispecific</i>	<i>hu BCMA [nM]</i>	<i>ma BCMA [nM]</i>	<i>Affinity gap 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

268

BCMA-20	0.0085	0.016	1.9
---------	--------	-------	-----

5.3 Biacore-based determination of the bispecific antibody affinity to human and macaque BCMA

5 The affinities of BCMA/CD3 bispecific antibodies to recombinant soluble BCMA on CM5 chips in Biacore measurements were repeated to reconfirm KDs and especially off-rates using longer dissociation periods (60 min instead of 10 min as used in the previous experiment). All of the tested BCMA/CD3 bispecific antibodies underwent two independent affinity measurements with five different concentrations each.

10 The affinities of the BCMA/CD3 bispecific antibodies of the epitope cluster E3 were clearly subnanomolar down to 1-digit picomolar, see examples in Table 3.

15 **Table 3:** Affinities (KD) of BCMA/CD3 bispecific antibodies of the epitope cluster E3 from Biacore experiments using extended dissociation times (two independent experiments each).

<i>BCMA/CD3 bispecific antibody</i>	<i>KD [nM] human BCMA</i>	<i>KD [nM] macaque BCMA</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

Example 6

20 **Bispecific binding and interspecies cross-reactivity**

For confirmation of binding to human and macaque BCMA and CD3, bispecific antibodies were tested by flow cytometry using CHO cells transfected with human and macaque BCMA, respectively, the human multiple myeloma cell line NCI-H929 expressing native human BCMA,

269

CD3-expressing human T cell leukemia cell line HPB-ALL (DSMZ, Braunschweig, ACC483) and the CD3-expressing macaque T cell line 4119LnPx (Knappe A, et al., Blood, 2000, 95, 3256-3261). Moreover, untransfected CHO cells were used as negative control.

5 For flow cytometry 200,000 cells of the respective cell lines were incubated for 30 min on ice with 50 µl of purified bispecific antibody at a concentration of 5 µg/ml. The cells were washed twice in PBS/2% FCS and binding of the constructs was detected with a murine PentaHis antibody (Qiagen; diluted 1:20 in 50 µl PBS/2% FCS). After washing, bound PentaHis antibodies were detected with an Fc gamma-specific antibody (Dianova) conjugated to
10 phycoerythrin, diluted 1:100 in PBS/2% FCS. Samples were measured by flow cytometry on a FACSCanto II instrument and analyzed by FACSDiva software (both from Becton Dickinson).

The BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope cluster E3 stained CHO cells transfected with human and macaque BCMA, the human BCMA-expressing multiple myeloma cell line NCI-
15 H929 as well as human and macaque T cells. Moreover, there was no staining of untransfected CHO cells (see Figure 7).

Example 7

Scatchard-based determination of bispecific-antibody affinity to human and macaque BCMA

20 For Scatchard analysis, saturation binding experiments are performed using a monovalent detection system developed at Micromet (anti-His Fab/Alexa 488) to precisely determine monovalent binding of the bispecific antibodies to the respective cell line.

2 x 10⁴ cells of the respective cell line (recombinantly human BCMA-expressing CHO cell line, recombinantly macaque BCMA-expressing CHO cell line) are incubated with each 50 µl of a
25 triplet dilution series (eight dilutions at 1:2) of the respective BCMA bispecific antibody starting at 100 nM followed by 16 h incubation at 4°C under agitation and one residual washing step. Then, the cells are incubated for further 30 min with 30 µl of an anti-His Fab/Alexa488 solution (Micromet; 30 µg/ml). After one washing step, the cells are resuspended in 150 µl FACS buffer containing 3.5 % formaldehyde, incubated for further 15 min, centrifuged, resuspended in FACS
30 buffer and analyzed using a FACS Cantoll machine and FACS Diva software. Data are generated from two independent sets of experiments. Values are plotted as hyperbole binding curves. Respective Scatchard analysis is calculated to extrapolate maximal binding (Bmax). The concentrations of bispecific antibodies at half-maximal binding are determined reflecting the

respective KDs. Values of triplicate measurements are plotted as hyperbolic curves. Maximal binding is determined using Scatchard evaluation and the respective KDs are calculated.

5 The affinities of BCMA/CD3 bispecific antibodies to CHO cells transfected with human or macaque BCMA were determined by Scatchard analysis as the most reliable method for measuring potential affinity gaps between human and macaque BCMA.

10 Cells expressing the BCMA antigen were incubated with increasing concentrations of the respective monomeric BCMA/CD3 bispecific antibody until saturation was reached (16 h). Bound bispecific antibody was detected by flow cytometry. The concentrations of BCMA/CD3 bispecific antibodies at half-maximal binding were determined reflecting the respective KDs.

15 Values of triplicate measurements were plotted as hyperbolic curves and as S-shaped curves to demonstrate proper concentration ranges from minimal to optimal binding. Maximal binding (Bmax) was determined (Figure 8) using Scatchard evaluation and the respective KDs were calculated. Values depicted in Table 4 were derived from two independent experiments per BCMA/CD3 bispecific antibody.

20 Cell based Scatchard analysis confirmed that the BCMA/CD3 bispecific antibodies of the epitope cluster E3 are subnanomolar in affinity to human BCMA and present with a small interspecies BCMA affinity gap of below five.

25 **Table 4:** Affinities (KD) of BCMA/CD3 bispecific antibodies of the epitope cluster E3 from cell based Scatchard analysis (two independent experiments each) with the calculated affinity gap KD macaque BCMA / KD human BCMA.

<i>BCMA/CD3 bispecific antibody</i>	<i>KD [nM] human BCMA</i>	<i>KD [nM] macaque BCMA</i>	<i>x-fold KD difference KD ma vs. KD hu BCMA</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

271

Example 8**Cytotoxic activity****8.1 Chromium release assay with stimulated human T cells**

5 Stimulated T cells enriched for CD8⁺ T cells were obtained as described below.

A petri dish (145 mm diameter, Greiner bio-one GmbH, Kremsmünster) was coated with a commercially available anti-CD3 specific antibody (OKT3, Orthoclone) in a final concentration of 1 µg/ml for 1 hour at 37°C. Unbound protein was removed by one washing step with PBS. 3 – 5 x 10⁷ human PBMC were added to the precoated petri dish in 120 ml of RPMI 1640 with stabilized glutamine / 10% FCS / IL-2 20 U/ml (Proleukin®, Chiron) and stimulated for 2 days. On the third day, the cells were collected and washed once with RPMI 1640. IL-2 was added to a final concentration of 20 U/ml and the cells were cultured again for one day in the same cell culture medium as above.

15 CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes (CTLs) were enriched by depletion of CD4⁺ T cells and CD56⁺ NK cells using Dynal-Beads according to the manufacturer's protocol.

Macaque or human BCMA-transfected CHO target cells were washed twice with PBS and labeled with 11.1 MBq ⁵¹Cr in a final volume of 100 µl RPMI with 50% FCS for 60 minutes at 37°C. Subsequently, the labeled target cells were washed 3 times with 5 ml RPMI and then used in the cytotoxicity assay. The assay was performed in a 96-well plate in a total volume of 200 µl supplemented RPMI with an E:T ratio of 10:1. A starting concentration of 0.01 – 1 µg/ml of purified bispecific antibody and threefold dilutions thereof were used. Incubation time for the assay was 18 hours. Cytotoxicity was determined as relative values of released chromium in the supernatant relative to the difference of maximum lysis (addition of Triton-X) and spontaneous lysis (without effector cells). All measurements were carried out in quadruplicates. Measurement of chromium activity in the supernatants was performed in a Wizard 3" gamma counter (Perkin Elmer Life Sciences GmbH, Köln, Germany). Analysis of the results was carried out with Prism 5 for Windows (version 5.0, GraphPad Software Inc., San Diego, California, USA). EC50 values calculated by the analysis program from the sigmoidal dose response curves were used for comparison of cytotoxic activity (see Figure 5).

8.2 Potency of redirecting stimulated human effector T cells against human BCMA-transfected CHO cells

35 The cytotoxic activity of BCMA/CD3 bispecific antibodies was analyzed in a 51-chromium (⁵¹Cr) release cytotoxicity assay using CHO cells transfected with human BCMA as target cells, and

272

stimulated enriched human CD8 T cells as effector cells. The experiment was carried out as described in Example 8.1.

All BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope cluster E3 showed very potent cytotoxic activity against human BCMA transfected CHO cells with EC50-values in the 1-digit pg/ml range or even below (Figure 9 and Table 5). So the epitope cluster E3 presents with a very favorable epitope-activity relationship supporting very potent bispecific antibody mediated cytotoxic activity.

Table 5: EC50 values [pg/ml] of BCMA/CD3 bispecific antibodies of the epitope cluster E3 analyzed in a 51-chromium (⁵¹Cr) release cytotoxicity assay using CHO cells transfected with human BCMA as target cells, and stimulated enriched human CD8 T cells as effector cells.

<i>BCMA/CD3 bispecific antibody</i>	<i>EC50 [pg/ml]</i>	<i>R square value</i>
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 FACS-based cytotoxicity assay with unstimulated human PBMC

Isolation of effector cells

Human peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were prepared by Ficoll density gradient centrifugation from enriched lymphocyte preparations (buffy coats), a side product of blood banks collecting blood for transfusions. Buffy coats were supplied by a local blood bank and PBMC were prepared on the same day of blood collection. After Ficoll density centrifugation and extensive washes with Dulbecco's PBS (Gibco), remaining erythrocytes were removed from PBMC via incubation with erythrocyte lysis buffer (155 mM NH₄Cl, 10 mM KHCO₃, 100 μM EDTA). Platelets were removed via the supernatant upon centrifugation of PBMC at 100 x g. Remaining lymphocytes mainly encompass B and T lymphocytes, NK cells and monocytes. PBMC were kept in culture at 37°C/5% CO₂ in RPMI medium (Gibco) with 10% FCS (Gibco).

Depletion of CD14⁺ and CD56⁺ cells

For depletion of CD14⁺ cells, human CD14 MicroBeads (Milteny Biotec, MACS, #130-050-201) were used, for depletion of NK cells human CD56 MicroBeads (MACS, #130-050-401). PBMC were counted and centrifuged for 10 min at room temperature with 300 x g. The supernatant was discarded and the cell pellet resuspended in MACS isolation buffer [80 μ L/ 10⁷ cells; PBS (Invitrogen, #20012-043), 0.5% (v/v) FBS (Gibco, #10270-106), 2 mM EDTA (Sigma-Aldrich, #E-6511)]. CD14 MicroBeads and CD56 MicroBeads (20 μ L/10⁷ cells) were added and incubated for 15 min at 4 - 8°C. The cells were washed with MACS isolation buffer (1 - 2 mL/10⁷ cells). After centrifugation (see above), supernatant was discarded and cells resuspended in MACS isolation buffer (500 μ L/10⁸ cells). CD14/CD56 negative cells were then isolated using LS Columns (Miltenyi Biotec, #130-042-401). PBMC w/o CD14⁺/CD56⁺ cells were cultured in RPMI complete medium i.e. RPMI1640 (Biochrom AG, #FG1215) supplemented with 10% FBS (Biochrom AG, #S0115), 1x non-essential amino acids (Biochrom AG, #K0293), 10 mM Hepes buffer (Biochrom AG, #L1613), 1 mM sodium pyruvate (Biochrom AG, #L0473) and 100 U/mL penicillin/streptomycin (Biochrom AG, #A2213) at 37°C in an incubator until needed.

Target cell labeling

For the analysis of cell lysis in flow cytometry assays, the fluorescent membrane dye DiOC₁₈ (DiO) (Molecular Probes, #V22886) was used to label human BCMA- or macaque BCMA-transfected CHO cells as target cells and distinguish them from effector cells. Briefly, cells were harvested, washed once with PBS and adjusted to 10⁶ cell/mL in PBS containing 2 % (v/v) FBS and the membrane dye DiO (5 μ L/10⁶ cells). After incubation for 3 min at 37°C, cells were washed twice in complete RPMI medium and the cell number adjusted to 1.25 x 10⁵ cells/mL. The vitality of cells was determined using 0.5 % (v/v) isotonic EosinG solution (Roth, #45380).

Flow cytometry based analysis

This assay was designed to quantify the lysis of macaque or human BCMA-transfected CHO cells in the presence of serial dilutions of BCMA bispecific antibodies.

Equal volumes of DiO-labeled target cells and effector cells (i.e., PBMC w/o CD14⁺ cells) were mixed, resulting in an E:T cell ratio of 10:1. 160 μ L of this suspension were transferred to each well of a 96-well plate. 40 μ L of serial dilutions of the BCMA bispecific antibodies and a negative control bispecific (an CD3-based bispecific antibody recognizing an irrelevant target antigen) or RPMI complete medium as an additional negative control were added. The bispecific antibody-mediated cytotoxic reaction proceeded for 48 hours in a 7% CO₂ humidified incubator. Then cells were transferred to a new 96-well plate and loss of target cell membrane integrity was monitored by adding propidium iodide (PI) at a final concentration of 1 μ g/mL. PI is a membrane impermeable dye that normally is excluded from viable cells, whereas dead cells take it up and become identifiable by fluorescent emission.

Samples were measured by flow cytometry on a FACSCanto II instrument and analyzed by FACSDiva software (both from Becton Dickinson).

Target cells were identified as DiO-positive cells. PI-negative target cells were classified as living target cells. Percentage of cytotoxicity was calculated according to the following formula:

$$\text{Cytotoxicity [\%]} = \frac{n_{\text{dead target cells}}}{n_{\text{target cells}}} \times 100$$

n = number of events

Using GraphPad Prism 5 software (Graph Pad Software, San Diego), the percentage of cytotoxicity was plotted against the corresponding bispecific antibody concentrations. Dose response curves were analyzed with the four parametric logistic regression models for evaluation of sigmoid dose response curves with fixed hill slope and EC50 values were calculated.

8.4 Unstimulated human PBMC against human BCMA-transfected target cells

The cytotoxic activity of BCMA/CD3 bispecific antibodies was analyzed in a FACS-based cytotoxicity assay using CHO cells transfected with human BCMA as target cells, and unstimulated human PBMC as effector cells. The assay was carried out as described above (Example 8.3).

The results of the FACS-based cytotoxicity assays with unstimulated human PBMC as effector cells and human BCMA-transfected CHO cells as targets are shown in Figure 10 and Table 6.

Table 6: EC50 values [pg/ml] of BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope cluster E3 as measured in a 48-hour FACS-based cytotoxicity assay with unstimulated human PBMC as effector cells and CHO cells transfected with human BCMA as target cells.

<i>BCMA/CD3 bispecific antibody</i>	<i>EC50 [pg/ml]</i>	<i>R square value</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

275

BCMA-34	149	0.94
BCMA-74	125	0.97
BCMA-20	176	0.98

Example 9

9.1 Exclusion of cross-reactivity with BAFF-receptor

For flow cytometry, 200,000 cells of the respective cell lines were incubated for 30 min on ice with 50 µl of purified bispecific molecules at a concentration of 5 µg/ml. The cells were washed twice in PBS with 2% FCS and binding of the constructs was detected with a murine PentaHis antibody (Qiagen; diluted 1:20 in 50 µl PBS with 2% FCS). After washing, bound PentaHis antibodies were detected with an Fc gamma-specific antibody (Dianova) conjugated to phycoerythrin, diluted 1:100 in PBS with 2% FCS. Samples were measured by flow cytometry on a FACSCanto II instrument and analyzed by FACSDiva software (both from Becton Dickinson). The bispecific binders were shown to not be cross-reactive with BAFF receptor.

9.2 Exclusion of BCMA/CD3 bispecific antibody cross-reactivity with human BAFF-receptor (BAFF-R) and TACI

For exclusion of binding to human BAFF-R and TACI, BCMA/CD3 bispecific antibodies were tested by flow cytometry using CHO cells transfected with human BAFF-R and TACI, respectively. Moreover, L363 multiple myeloma cells were used as positive control for binding to human BCMA. Expression of BAFF-R and TACI antigen on CHO cells was confirmed by two positive control antibodies. Flow cytometry was performed as described in the previous example.

Flow cytometric analysis confirmed that none of the BCMA/CD3 bispecific antibodies of the epitope cluster E3 cross-reacts with human BAFF-R or human TACI (see Figure 11).

Example 10

Cytotoxic activity

The potency of human-like BCMA bispecific antibodies in redirecting effector T cells against BCMA-expressing target cells is analyzed in five additional in vitro cytotoxicity assays:

276

1. The potency of BCMA bispecific antibodies in redirecting stimulated human effector T cells against a BCMA-positive (human) tumor cell line is measured in a 51-chromium release assay.
2. The potency of BCMA bispecific antibodies in redirecting the T cells in unstimulated human PBMC against human BCMA-transfected CHO cells is measured in a FACS-based cytotoxicity assay.
3. The potency of BCMA bispecific antibodies in redirecting the T cells in unstimulated human PBMC against a BCMA-positive (human) tumor cell line is measured in a FACS-based cytotoxicity assay.
4. For confirmation that the cross-reactive BCMA bispecific antibodies are capable of redirecting macaque T cells against macaque BCMA-transfected CHO cells, a FACS-based cytotoxicity assay is performed with a macaque T cell line as effector T cells.
5. The potency gap between monomeric and dimeric forms of BCMA bispecific antibodies is determined in a 51-chromium release assay using human BCMA-transfected CHO cells as target cells and stimulated human T cells as effector cells.

Example 11

Stimulated human T cells against the BCMA-positive human multiple myeloma cell line L363

The cytotoxic activity of BCMA/CD3 bispecific antibodies was analyzed in a 51-chromium (⁵¹Cr) release cytotoxicity assay using the BCMA-positive human multiple myeloma cell line L363 (DSMZ No. ACC49) as source of target cells, and stimulated enriched human CD8 T cells as effector cells. The assay was carried out as described in Example 8.1.

In accordance with the results of the 51-chromium release assays with stimulated enriched human CD8 T lymphocytes as effector cells and human BCMA-transfected CHO cells as targets, BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope cluster E3 are very potent in cytotoxic activity (Figure 12 and Table 7).

Another group of antibodies was identified during epitope clustering (see Examples 1 and 3), which is capable of binding to epitope clusters 1 and 4 of BCMA ("E1/E4"). Unexpectedly, BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope cluster E1/E4 – although potent in cytotoxic activity against CHO cell transfected with human BCMA – proved to be rather weakly cytotoxic against the human multiple myeloma cell line L363 expressing native BCMA at low density on the cell

278

surface (Figure 12 and Table 7). Without wishing to be bound by theory, the inventors believe that the E1/E4 epitope of human BCMA might be less well accessible on natural BCMA expressers than on BCMA-transfected cells.

5 **Table 7:** EC50 values [pg/ml] of BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope clusters E1/E4 (rows 1 and 2) and E3 (rows 3 to 8) analyzed in an 18-hour 51-chromium (⁵¹Cr) release cytotoxicity assay with the BCMA-positive human multiple myeloma cell line L363 as source of target cells, and stimulated enriched human CD8 T cells as effector cells.

	<i>BCMA/CD3 bispecific antibody</i>	<i>EC50 [pg/ml]</i>	<i>R square value</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

10 **Example 12**

15 **Unstimulated human PBMC against the BCMA-positive human multiple myeloma cell line L363**

20 The cytotoxic activity of BCMA/CD3 bispecific antibodies was furthermore analyzed in a FACS-based cytotoxicity assay using the BCMA-positive human multiple myeloma cell line L363 (DSMZ, ACC49) - showing the weakest surface expression of native BCMA of all tested target T cell lines - as source of target cells and unstimulated human PBMC as effector cells. The assay was carried out as described above (Example 8.3).

25 As observed in the 51-chromium release assay with stimulated enriched human CD8 T lymphocytes against the human multiple myeloma cell line L363, the BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope cluster E1/E4 – in contrast to their potent cytotoxic activity against CHO cell transfected with human BCMA – proved to be again less potent in redirecting the cytotoxic activity of unstimulated PBMC against the human multiple myeloma cell line L363 expressing

278

native BCMA at low density on the cell surface. This is in line with the theory provided hereinabove, i.e., the E1/E4 epitope of human BCMA may be less well accessible on natural BCMA expressers than on BCMA-transfected cells. BCMA/CD3 bispecific antibodies of the epitope cluster E3 presented with 3-digit pg/ml EC50-values in this assay (see Figure 13 and Table 8).

Table 8: EC50 values [pg/ml] of BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope clusters E1/E4 (rows 1 and 2) and E3 (rows 3 to 8) as measured in a 48-hour FACS-based cytotoxicity assay with unstimulated human PBMC as effector cells and the human multiple myeloma cell line L363 as source of target cells.

	<i>BCMA/CD3 bispecific antibody</i>	<i>EC50 [pg/ml]</i>	<i>R square value</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

Expectedly, EC50-values were higher in cytotoxicity assays with unstimulated PBMC as effector cells than in cytotoxicity assays using enriched stimulated human CD8 T cells.

Example 13

Unstimulated human PBMC against the BCMA-positive human multiple myeloma cell line NCI-H929

The cytotoxic activity of BCMA/CD3 bispecific antibodies was analyzed in a FACS-based cytotoxicity assay using the BCMA-positive human multiple myeloma cell line NCI-H929 (ATCC CRL-9068) as source of target cells and unstimulated human PBMC as effector cells. The assay was carried out as described above (Example 8.3).

The results of this assay with another human multiple myeloma cell line (i.e. NCI-H929) expressing native BCMA on the cell surface confirm those obtained with human multiple myeloma cell line L363. Again, BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope cluster E1/E4 – in contrast to their potent cytotoxic activity against CHO cell transfected with human BCMA – proved to be less potent in redirecting the cytotoxic activity of unstimulated PBMC against human multiple myeloma cells confirming the theory that the E1/E4 epitope of human BCMA may be less well accessible on natural BCMA expressers than on BCMA-transfected cells. Such an activity gap between BCMA-transfected target cells and natural expressers as seen for the E1/E4 binders was not found for the E3. BCMA/CD3 bispecific antibodies of the epitope cluster E3 presented with 2- to 3-digit pg/ml EC50-values and hence redirected unstimulated PBMC against NCI-H929 target cells with very good EC50-values (see Figure 14 and Table 9).

Table 9: EC50 values [pg/ml] of BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope clusters E1/E4 (rows 1 and 2) and E3 (rows 3 to 8) as measured in a 48-hour FACS-based cytotoxicity assay with unstimulated human PBMC as effector cells and the human multiple myeloma cell line NCI-H929 as source of target cells.

	<i>BCMA/CD3 bispecific antibody</i>	<i>EC50 [pg/ml]</i>	<i>R square value</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

As expected, EC50-values were lower with the human multiple myeloma cell line NCI-H929, which expresses higher levels of BCMA on the cell surface compared to L363.

Example 14
Macaque T cells against macaque BCMA-expressing target cells

Finally, the cytotoxic activity of BCMA/CD3 bispecific antibodies was analyzed in a FACS-based cytotoxicity assay using CHO cells transfected with macaque BCMA as target cells, and a macaque T cell line as source of effector cells.

5 The macaque T cell line 4119LnPx (Knappe et al. Blood 95:3256-61 (2000)) was used as source of effector cells. Target cell labeling of macaque BCMA-transfected CHO cells and flow cytometry based analysis of cytotoxic activity was performed as described above.

10 Macaque T cells from cell line 4119LnPx were induced to efficiently kill macaque BCMA-transfected CHO cells by BCMA/CD3 bispecific antibodies of the E3 epitope cluster. The antibodies presented very potently with 1-digit to low 2-digit pg/ml EC50-values in this assay, confirming that these antibodies are very active in the macaque system. On the other hand, BCMA/CD3 bispecific antibodies of the epitope cluster E1/E4 showed a significantly weaker potency with EC50-values in the 2-digit to 3-digit pg/ml range (see Figure 15 and Table 10). The
15 E3 specific antibodies are hence about 3 to almost 100 times more potent in the macaque system.

20 **Table 10:** EC50 values [pg/ml] of BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope clusters E1/E4 (rows 1 and 2) and E3 (rows 3 to 8) as measured in a 48-hour FACS-based cytotoxicity assay with macaque T cell line 4119LnPx as effector cells and CHO cells transfected with macaque BCMA as target cells.

	<i>BCMA/CD3 bispecific antibody</i>	<i>EC50 [pg/ml]</i>	<i>R square value</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

25 **Example 15**
Potency gap between BCMA/CD3 bispecific antibody monomer and dimer

281

In order to determine the difference in cytotoxic activity between the monomeric and the dimeric isoform of individual BCMA/CD3 bispecific antibodies (referred to as potency gap), a 51-chromium release cytotoxicity assay as described hereinabove (Example 8.1) was carried out with purified BCMA/CD3 bispecific antibody monomer and dimer. The potency gap was calculated as ratio between EC50 values of the bispecific antibody's monomer and dimer. Potency gaps of the tested BCMA/CD3 bispecific antibodies of the epitope cluster E3 were between 0.03 and 1.2. There is hence no substantially more active dimer compared to its respective monomer.

Example 16

Monomer to dimer conversion after three freeze/thaw cycles

Bispecific BCMA/CD3 antibody monomer were subjected to three freeze/thaw cycles followed by high performance SEC to determine the percentage of initially monomeric antibody, which had been converted into antibody dimer.

15 µg of monomeric antibody were adjusted to a concentration of 250 µg/ml with generic buffer and then frozen at -80°C for 30 min followed by thawing for 30 min at room temperature. After three freeze/thaw cycles the dimer content was determined by HP-SEC. To this end, 15 µg aliquots of the monomeric isoforms of the antibodies were thawed and equalized to a concentration of 250 µg/ml in the original SEC buffer (10 mM citric acid – 75 mM lysine HCl – 4% trehalose - pH 7.2) followed by incubation at 37°C for 7 days. A high resolution SEC Column TSK Gel G3000 SWXL (Tosoh, Tokyo-Japan) was connected to an Äkta Purifier 10 FPLC (GE Lifesciences) equipped with an A905 Autosampler. Column equilibration and running buffer consisted of 100 mM KH₂PO₄ – 200 mM Na₂SO₄ adjusted to pH 6.6. After 7 days of incubation, the antibody solution (15 µg protein) was applied to the equilibrated column and elution was carried out at a flow rate of 0.75 ml/min at a maximum pressure of 7 MPa. The whole run was monitored at 280, 254 and 210 nm optical absorbance. Analysis was done by peak integration of the 210 nm signal recorded in the Äkta Unicorn software run evaluation sheet. Dimer content was calculated by dividing the area of the dimer peak by the total area of monomer plus dimer peak.

The BCMA/CD3 bispecific antibodies of the epitope cluster E3 presented with dimer percentages of 0.7 to 1.1% after three freeze/thaw cycles, which is considered good. However,

282

the dimer conversion rates of BCMA/CD3 bispecific antibodies of the epitope cluster E1/E4 reached unfavorably high values, exceeding the threshold to disadvantageous dimer values of $\geq 2.5\%$ (4.7% and 3.8%, respectively), see Table 11.

5 **Table 11:** Percentage of monomeric versus dimeric BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope clusters E1/E4 (rows 1 and 2) and E3 (rows 3 to 8) after three freeze/thaw cycles as determined by High Performance Size Exclusion Chromatography (HP-SEC).

	<i>BCMA/CD3 bispecific antibody</i>	<i>Monomer [%]</i>	<i>Dimer [%]</i>
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

10

Example 17
Thermostability

15

Temperature melting curves were determined by Differential Scanning Calorimetry (DSC) to determine intrinsic biophysical protein stabilities of the BCMA/CD3 bispecific antibodies. These experiments were performed using a MicroCal LLC (Northampton, MA, U.S.A) VP-DSC device. The energy uptake of a sample containing BCMA/CD3 bispecific antibody was recorded from 20 to 90°C compared to a sample which just contained the antibody's formulation buffer.

20

In detail, BCMA/CD3 bispecific antibodies were adjusted to a final concentration of 250 µg/ml in storage buffer. 300 µl of the prepared protein solutions were transferred into a deep well plate and placed into the cooled autosampler rack position of the DSC device. Additional wells were filled with the SEC running buffer as reference material for the measurement. For the measurement process the protein solution was transferred by the autosampler into a capillary.

25

An additional capillary was filled with the SEC running buffer as reference. Heating and

recording of required heating energy to heat up both capillaries at equal temperature ranging from 20 to 90°C was done for all samples.

For recording of the respective melting curve, the overall sample temperature was increased stepwise. At each temperature T energy uptake of the sample and the formulation buffer reference was recorded. The difference in energy uptake Cp (kcal/mole/°C) of the sample minus the reference was plotted against the respective temperature. The melting temperature is defined as the temperature at the first maximum of energy uptake.

All tested BCMA/CD3 bispecific antibodies of the epitope cluster E3 showed favorable thermostability with melting temperatures above 60°C, more precisely between 61.62°C and 63.05°C.

Example 18

Exclusion of plasma interference by flow cytometry

To determine potential interaction of BCMA/CD3 bispecific antibodies with human plasma proteins, a plasma interference test was established. To this end, 10 µg/ml of the respective BCMA/CD3 bispecific antibodies were incubated for one hour at 37°C in 90 % human plasma. Subsequently, the binding to human BCMA expressing CHO cells was determined by flow cytometry.

For flow cytometry, 200,000 cells of the respective cell lines were incubated for 30 min on ice with 50 µl of purified antibody at a concentration of 5 µg/ml. The cells were washed twice in PBS/2% FCS and binding of the constructs was detected with a murine PentaHis antibody (Qiagen; diluted 1:20 in 50 µl PBS/2% FCS). After washing, bound PentaHis antibodies were detected with an Fc gamma-specific antibody (Dianova) conjugated to phycoerythrin, diluted 1:100 in PBS/2% FCS. Samples were measured by flow cytometry on a FACSCanto II instrument and analyzed by FACSDiva software (both from Becton Dickinson).

The obtained data were compared with a control assay using PBS instead of human plasma. Relative binding was calculated as follows:

$$(\text{signal PBS sample} / \text{signal w/o detection agent}) / (\text{signal plasma sample} / \text{signal w/o detection agent})$$

In this experiment it became obvious that there was no significant reduction of target binding of the respective BCMA/CD3 bispecific antibodies of the epitope cluster E3 mediated by plasma proteins. The relative plasma interference value was below a value of 2 in all cases, more precisely between 1.29 ± 0.25 and 1.70 ± 0.26 (with a value of "2" being considered as lower threshold for interference signals).

Example 19
Therapeutic efficacy of BCMA/CD3 bispecific antibodies in human tumor xenograft models

On day 1 of the study, 5×10^6 cells of the human cancer cell line NCI-H929 were subcutaneously injected in the right dorsal flank of female NOD/SCID mice.

On day 9, when the mean tumor volume had reached about 100 mm^3 , *in vitro* expanded human CD3⁺ T cells were transplanted into the mice by injection of about 2×10^7 cells into the peritoneal cavity of the animals. Mice of vehicle control group 1 (n=5) did not receive effector cells and were used as an untransplanted control for comparison with vehicle control group 2 (n=10, receiving effector cells) to monitor the impact of T cells alone on tumor growth.

The antibody treatment started on day 13, when the mean tumor volume had reached about 200 mm^3 . The mean tumor size of each treatment group on the day of treatment start was not statistically different from any other group (analysis of variance). Mice were treated with 0.5 mg/kg/day of the BCMA/CD3 bispecific antibodies BCMA-98 x CD3 (group 3, n=7) or BCMA-34 x CD3 (group 4, n=6) by intravenous bolus injection for 17 days.

Tumors were measured by caliper during the study and progress evaluated by intergroup comparison of tumor volumes (TV). The tumor growth inhibition T/C [%] was determined by calculating TV as $T/C\% = 100 \times (\text{median TV of analyzed group}) / (\text{median TV of control group 2})$. The results are shown in Table 12 and Figure 16.

Table 12: Median tumor volume (TV) and tumor growth inhibition (T/C) at days 13 to 30.

Dose group	Data	d13	d14	d15	d16	d18	d19	d21	d23	d26	d28	d30
1 Vehi. control	med.TV [mm ³]	238	288	395	425	543	632	863	1067	1116	1396	2023

288

w/o T cells	T/C [%]	120	123	127	118	104	114	122	113	87	85	110
<u>2</u> Vehicle control	med.TV [mm ³]	198	235	310	361	525	553	706	942	1290	1636	1839
	T/C [%]	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
<u>3</u> BCMA- 98	med.TV [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	med.TV [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

Example 20

Exclusion of lysis of target negative cells

An *in vitro* lysis assay was carried out using the BCMA-positive human multiple myeloma cell line NCI-H929 and purified T cells at an effector to target cell ratio of 5:1 and with an incubation time of 24 hours. BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope cluster E3 (BCMA-34 and BCMA-98) showed high potency and efficacy in the lysis of NCI-H929. However, no lysis was detected in the BCMA negative cell lines HL60 (AML / myeloblast morphology), MES-SA (uterus sarcoma, fibroblast morphology), and SNU-16 (stomach carcinoma, epithelial morphology) for up to 500 nM of the respective antibody.

Example 21

Induction of T cell activation of different PBMC subsets

A FACS-based cytotoxicity assay (48h; E:T = 10:1) was carried out using human multiple myeloma cell lines NCI-H929, L-363 and OPM-2 as target cells and different subsets of human PBMC (CD4⁺ / CD8⁺ / CD25⁺ / CD69⁺) as effector cells. The results (see Table 13) show that the degree of activation, as measured by the EC₅₀ value, is essentially in the same range for the different analyzed PBMC subsets.

286

Table 13: EC50 values [ng/ml] of BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope cluster E3 as measured in a 48-hour FACS-based cytotoxicity assay with different subsets of human PBMC as effector cells and different human multiple myeloma cell lines as target cells.

5

		EC ₅₀ [ng/ml]	
Cell line	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
	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

Example 22
Induction of cytokine release

10

A FACS-based cytotoxicity assay (48h; E:T = 10:1) was carried out using human multiple myeloma cell lines NCI-H929, L-363 and OPM-2 as target cells and human PBMC as effector cells. The levels of cytokine release [pg/ml] were determined at increasing concentrations of BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope cluster E3. The following cytokines were analyzed:
15 II-2, IL-6, IL-10, TNF and IFN-gamma. The results are shown in Table 14 and Figure 17.

287

Table 14: Release of IL-2, IL-6, IL-10, TNF and IFN-gamma [pg/ml] induced by 2.5 µg/ml of BCMA/CD3 bispecific antibodies of epitope cluster E3 (BCMA-98 and BCMA-34) in a 48-hour FACS-based cytotoxicity assay with human PBMC as effector cells and different human multiple myeloma cell lines as target cells (E:T = 10:1).

5

	Cytokine levels [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

287

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

SEQ ID NO	Designation	Designation	Format / source	Type	Sequence
1	BCMA-1	BC 5G9 91-C7-B10	VH CDR1	aa	NYDMA
2	BCMA-1	BC 5G9 91-C7-B10	VH CDR2	aa	SIITSGDATYYRDSVKG
3	BCMA-1	BC 5G9 91-C7-B10	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
4	BCMA-1	BC 5G9 91-C7-B10	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD
5	BCMA-1	BC 5G9 91-C7-B10	VL CDR2	aa	GASNRHT
6	BCMA-1	BC 5G9 91-C7-B10	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
7	BCMA-1	BC 5G9 91-C7-B10	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSS
8	BCMA-1	BC 5G9 91-C7-B10	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GREFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
9	BCMA-1	BC 5G9 91-C7-B10	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGREFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
10	BCMA-1 HL x CD3 HL	BC 5G9 91-C7-B10 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGREFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEP SLTVS PGGT VTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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 SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSS
18	BCMA-2	BC 5G9 91-C7-D8	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GREFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
19	BCMA-2	BC 5G9 91-C7-D8	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGREFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
20	BCMA-2 HL x CD3 HL	BC 5G9 91-C7-D8 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGREFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEP SLTVS PGGT VTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
21	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VH CDR1	aa	NYDMA
22	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VH CDR2	aa	SIITSGDATYYRDSVKG
23	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
24	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD

25	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VL CDR2	aa	GASNRHT
26	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
27	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSS
28	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
29	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
30	BCMA-3 HL x CD3 HL	BC 5G9 91-E4-B10 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEP SLTVS PGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
31	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VH CDR1	aa	NYDMA
32	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VH CDR2	aa	SIITSGDMTYYRDSVKG
33	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
34	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD
35	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VL CDR2	aa	GASNRHT
36	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
37	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSS

38	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
39	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMN SLRSED TAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
40	BCMA-4 HL x CD3 HL	BC 5G9 91-E4-D8 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMN SLRSED TAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDREFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLTVS PGGTVTLTGSGSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
41	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	VH CDR1	aa	NYDMA
42	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	VH CDR2	aa	SIITSGDATYYRDSVKG
43	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
44	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD
45	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	VL CDR2	aa	GASNRHT
46	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
47	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDN AKNTLYLQMN SLRAED TAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSS
48	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	VL	aa	EIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
49	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDN AKNTLYLQMN SLRAED TAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK

50	BCMA-5 HL x CD3 HL	BC 5G9 91-D2-B10 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISLQSEDAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEP SLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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	EIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISLQSEDAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
59	BCMA-6	BC 5G9 91-D2-D8	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYRDSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISLQSEDAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
60	BCMA-6 HL x CD3 HL	BC 5G9 91-D2-D8 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYRDSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISLQSEDAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSNTAYLQMN

					NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
61	BCMA-7	BC 5G9 92- E10-B10	VH CDR1	aa	NYDMA
62	BCMA-7	BC 5G9 92- E10-B10	VH CDR2	aa	SIITSGDATYYRDSVKG
63	BCMA-7	BC 5G9 92- E10-B10	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
64	BCMA-7	BC 5G9 92- E10-B10	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD
65	BCMA-7	BC 5G9 92- E10-B10	VL CDR2	aa	GASNRHT
66	BCMA-7	BC 5G9 92- E10-B10	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
67	BCMA-7	BC 5G9 92- E10-B10	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSS
68	BCMA-7	BC 5G9 92- E10-B10	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISSLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
69	BCMA-7	BC 5G9 92- E10-B10	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
70	BCMA-7 HL x CD3 HL	BC 5G9 92- E10B10 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
71	BCMA-8	BC 5G9 92- E10-D8	VH CDR1	aa	NYDMA

72	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VH CDR2	aa	SLITSGDMTYRDSVKG
73	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGfAY
74	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD
75	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VL CDR2	aa	GASNRHT
76	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
77	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGfAYWGQGLTVTVSS
78	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISSLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
79	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGfAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
80	BCMA-8 HL x CD3 HL	BC 5G9 92-E10-D8 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGfAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVVTQEPSTLTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
81	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	VH CDR1	aa	NYWIH
82	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	VH CDR2	aa	AIYPGNSDTHYNQKFQG
83	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	VH CDR3	aa	SSYYYDGSLFAS
84	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	VL CDR1	aa	RSSQSIVHSNGNTYLY

85	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	VL CDR2	aa	RVSNRFS
86	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	VL CDR3	aa	FQGSTLPFT
87	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDVAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTTLVTVSS
88	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCRSSQSIHVSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
89	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDVAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCRSSQSIHVSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
90	BCMA-9 HL x CD3 HL	BC H1 38-D2-A4 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSEDVAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCRSSQSIHVSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
91	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	VH CDR1	aa	NYWIH
92	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	VH CDR2	aa	AIYPGNSDTHYNQKFQG
93	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	VH CDR3	aa	SSYYYDGSLFAS
94	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	VL CDR1	aa	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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK

					VTITRDTASTAYMELSSLTSED TAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGT LVTVSS
98	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIK
99	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGKVTITRDTASTAYMELSSLTSED TAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGT LVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIK
100	BCMA-10-HL x CD3 HL	BC H1 38-D2-F12 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGKVTITRDTASTAYMELSSLTSED TAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGT LVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
101	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VH CDR1	aa	NYWIH
102	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VH CDR2	aa	AIYPGNSDTHYNQKFQG
103	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VH CDR3	aa	SSYYYDGSLFAS
104	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VL CDR1	aa	KSSQSIVHSNGNTYLY
105	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VL CDR2	aa	RVSNRFS
106	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VL CDR3	aa	FQGSTLPFT
107	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGKVTITRDTASTAYMELSSLTSED TAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGT LVTVSS
108	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
109	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK

292

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

					VTITRDTSASTAYMELSSLTSED TAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGT LVTVSSGGGSGGGGSGGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSLPFTFGQGTKLEIK
110	BCMA-11 HL x CD3 HL	BC H1 38- C1-A4 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSED TAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGT LVTVSSGGGSGGGGSGGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVROAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
111	BCMA-12	BC H1 38- C1-F12	VH CDR1	aa	NYWIH
112	BCMA-12	BC H1 38- C1-F12	VH CDR2	aa	AIYPGNSDTHYNQKFQG
113	BCMA-12	BC H1 38- C1-F12	VH CDR3	aa	SSYYYDGSLFAS
114	BCMA-12	BC H1 38- C1-F12	VL CDR1	aa	KSSQSIVHSNGNTYLY
115	BCMA-12	BC H1 38- C1-F12	VL CDR2	aa	RVSNRFS
116	BCMA-12	BC H1 38- C1-F12	VL CDR3	aa	FQGSHPFT
117	BCMA-12	BC H1 38- C1-F12	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSED TAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGT LVTVSS
118	BCMA-12	BC H1 38- C1-F12	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHPFTFGQGTKLEIK
119	BCMA-12	BC H1 38- C1-F12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSED TAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGT LVTVSSGGGSGGGGSGGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHPFTFGQGTKLEIK
120	BCMA-12 HL x CD3 HL	BC H1 38- C1-F12 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGGK VTITRDTSASTAYMELSSLTSED TAVYYCTRSSYYYDGSLFASWGQGT LVTVSSGGGSGGGGSGGGG

292

298

WO 2013/072406

					GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
121	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	VH CDR1	aa	NYWIH
122	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	VH CDR2	aa	AIYPGNSDTHYNQKFQG
123	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	VH CDR3	aa	SSYYYDGSLEAS
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	QVQLVQSGAVVAKPGASVKVSKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWMGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTDTASTAYMELSSLRNEDTAVYYCTRSSYYYDGSLEFASWGQGLTVTVSS
128	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
129	BCMA-13	BC H1 39-B2-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAVVAKPGASVKVSKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWMGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTDTASTAYMELSSLRNEDTAVYYCTRSSYYYDGSLEFASWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
130	BCMA-13 HL x CD3 HL	BC H1 39-B2-A4 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAVVAKPGASVKVSKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWMGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTDTASTAYMELSSLRNEDTAVYYCTRSSYYYDGSLEFASWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL

PCT/EP2012/072699

298

					TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
131	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VH CDR1	aa	NYWIH
132	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VH CDR2	aa	AIYPGNSDTHYNQKFQG
133	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VH CDR3	aa	SSYYDGS LFAS
134	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VL CDR1	aa	KSSQSI VHSNGNTYLY
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-B2-F12	VH	aa	QVQLVQSGAVVAKPGASVKVSKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWMGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTDTASTAYMELSSLRNEDTAVYYCTRSSYYDGS LFASWGQGLTVTVSS
138	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSI VHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHPFTFGQGTKLEIK
139	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	scFv	aa	QVQLVQSGAVVAKPGASVKVSKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWMGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTDTASTAYMELSSLRNEDTAVYYCTRSSYYDGS LFASWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSI VHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHPFTFGQGTKLEIK
140	BCMA-14 HL x CD3 HL	BC H1 39-B2-F12 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAVVAKPGASVKVSKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLEWMGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTDTASTAYMELSSLRNEDTAVYYCTRSSYYDGS LFASWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSI VHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTEP SLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
141	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	VH CDR1	aa	SYWIH
142	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	VH CDR2	aa	AIYPGNSDTHYNQKFQG

300

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

143	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	VH CDR3	aa	SSYYYDGSLFAD
144	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	VL CDR1	aa	KSSQSIVHSNGNTYLY
145	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	VL CDR2	aa	RVSNRFS
146	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	VL CDR3	aa	FQGSTLPFT
147	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGT SVKVSCKASGYTFTSYWIHWVKQAPGQRLIEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTRDTSASTAYMELSSLRSEDSAVYYCTRSSYYYDGSLFADWQGTLTVSS
148	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
149	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGT SVKVSCKASGYTFTSYWIHWVKQAPGQRLIEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTRDTSASTAYMELSSLRSEDSAVYYCTRSSYYYDGSLFADWQGTLTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
150	BCMA-15 HL x CD3 HL	BC H1 39-C9-A4 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGT SVKVSCKASGYTFTSYWIHWVKQAPGQRLIEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTRDTSASTAYMELSSLRSEDSAVYYCTRSSYYYDGSLFADWQGTLTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQTLTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
151	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	VH CDR1	aa	SYWIH
152	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	VH CDR2	aa	AIYPGNSDTHYNQKFQ
153	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	VH CDR3	aa	SSYYYDGSLFAD
154	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	VL CDR1	aa	KSSQSIVHSNGNTYLY
155	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	VL CDR2	aa	RVSNRFS

200

201

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

156	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	VL CDR3	aa	FQGSHLPFT
157	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGTSLVKVSCASGYTFTSYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTRDTSASTAYMELSSLRSEDSAVYYCTRSSYYYDGSLFADWGQGTTLVTVSS
158	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIK
159	BCMA-16	BC H1 39-C9-F12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGTSLVKVSCASGYTFTSYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTRDTSASTAYMELSSLRSEDSAVYYCTRSSYYYDGSLFADWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIK
160	BCMA-16 HL x CD3 HL	BC H1 39-C9-F12 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGTSLVKVSCASGYTFTSYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTRDTSASTAYMELSSLRSEDSAVYYCTRSSYYYDGSLFADWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGTQVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
161	BCMA-17	BC C3 33-D7-E6	VH CDR1	aa	NFDMA
162	BCMA-17	BC C3 33-D7-E6	VH CDR2	aa	SITTGADHAIYADSVKG
163	BCMA-17	BC C3 33-D7-E6	VH CDR3	aa	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 FTISRDNANTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTTLVTVSS
168	BCMA-17	BC C3 33-	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS

201

302

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

		D7-E6			GTDTYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIK
169	BCMA-17	BC C3 33-D7-E6	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFGSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIK
170	BCMA-17 HL x CD3 HL	BC C3 33-D7-E6 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFGSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
171	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B1	VH CDR1	aa	NFDMA
172	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B1	VH CDR2	aa	SITTGADHAIYADSVKG
173	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B1	VH CDR3	aa	HGYDGYHLFDY
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 FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLTVTVSS
178	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFGSGS GTDTYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
179	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFGSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK

302

303

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

180	BCMA-18 HL x CD3 HL	BC C3 33-D7-E6B1 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
181	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VH CDR1	aa	NFDMA
182	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VH CDR2	aa	SITTGADHAIYADSVKG
183	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VH CDR3	aa	HGYDGYHLFDY
184	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VL CDR1	aa	RASQGISNYLN
185	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VL CDR2	aa	YTSNLQS
186	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VL CDR3	aa	QQYDISSYT
187	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTLLTVSS
188	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIK
189	BCMA-19	BC C3 33-F8-E6	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIK
190	BCMA-19 HL x CD3 HL	BC C3 33-F8-E6 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN

303

					NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
191	BCMA-20	BC C3 33- F8-E6B1	VH CDR1	aa	NFDMA
192	BCMA-20	BC C3 33- F8-E6B1	VH CDR2	aa	SITTGADHAIYADSVKG
193	BCMA-20	BC C3 33- F8-E6B1	VH CDR3	aa	HGYDGYHLFDY
194	BCMA-20	BC C3 33- F8-E6B1	VL CDR1	aa	RASQGISNYLN
195	BCMA-20	BC C3 33- F8-E6B1	VL CDR2	aa	YTSNLQS
196	BCMA-20	BC C3 33- F8-E6B1	VL CDR3	aa	MGQTISSYT
197	BCMA-20	BC C3 33- F8-E6B1	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLVTVSS
198	BCMA-20	BC C3 33- F8-E6B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
199	BCMA-20	BC C3 33- F8-E6B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSLPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
200	BCMA-20 HL x CD3 HL	BC C3 33- F8-E6B1 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSLPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
201	BCMA-21	BC C3 33- F9-E6	VH CDR1	aa	NFDMA

305

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

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 FTISRDNANTLYLQMDSLRSEDVAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSS
208	BCMA-21	BC C3 33-F9-E6	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIK
209	BCMA-21	BC C3 33-F9-E6	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMDSLRSEDVAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIK
210	BCMA-21 HL x CD3 HL	BC C3 33-F9-E6 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMDSLRSEDVAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVQTQEPSLTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
211	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	VH CDR1	aa	NFDMA
212	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	VH CDR2	aa	SITTGADHAIYAESVKG
213	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	VH CDR3	aa	HGYDGYHLFDY
214	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	VL CDR1	aa	RASQGISNYLN

305

306

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

215	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	VL CDR2	aa	YTSNLQS
216	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	VL CDR3	aa	MGQTISSYT
217	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYAESVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSED TAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSS
218	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
219	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B1-E	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYAESVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSED TAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRTTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
220	BCMA-22 HL x CD3 HL	BC C3 33-F9-E6B1-E HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGADHAIYAESVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSED TAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRTTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEP SLTVS PGGTVTLTGCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
221	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	VH CDR1	aa	NFDMA
222	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	VH CDR2	aa	SITTGADHAIYADSVKG
223	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	VH CDR3	aa	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	EVQLVESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGADHAIYADSVKGR

306

					FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLVTVSS
228	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTITSSLPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
229	BCMA-23	BC C3 33-F10-E6B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDFTLTITSSLPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
230	BCMA-23 HL x CD3 HL	BC C3 33-F10-E6B1 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDFTLTITSSLPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEP SLTVS PGGT VTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
231	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	VH CDR1	aa	DYYIN
232	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
233	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
234	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
235	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	VL CDR2	aa	KVSNRFS
236	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	VL CDR3	aa	AETSHVPWT
237	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSED TAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
238	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGV PDRF SGSGSGTDFTLKINRVEAEDVG VYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
239	BCMA-24	BC B6 64-H5-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR

308

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

308

					VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKINRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
240	BCMA-24 HL x CD3 HL	BC B6 64- H5-A4 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKINRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
241	BCMA-25	BC B6 64- H5-H9	VH CDR1	aa	DYYIN
242	BCMA-25	BC B6 64- H5-H9	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
243	BCMA-25	BC B6 64- H5-H9	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
244	BCMA-25	BC B6 64- H5-H9	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
245	BCMA-25	BC B6 64- H5-H9	VL CDR2	aa	KVSNNRFS
246	BCMA-25	BC B6 64- H5-H9	VL CDR3	aa	LTTSHVPWT
247	BCMA-25	BC B6 64- H5-H9	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
248	BCMA-25	BC B6 64- H5-H9	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKINRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
249	BCMA-25	BC B6 64- H5-H9	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKINRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
250	BCMA-25 HL x CD3 HL	BC B6 64- H5-H9 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS

309

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

					DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKINRVEAEDVGVIYCLTTSHPVPTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLGGAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
251	BCMA-26	BC B6 65- B5-A4	VH CDR1	aa	DYYIN
252	BCMA-26	BC B6 65- B5-A4	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
253	BCMA-26	BC B6 65- B5-A4	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
254	BCMA-26	BC B6 65- B5-A4	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
255	BCMA-26	BC B6 65- B5-A4	VL CDR2	aa	KVSNRFS
256	BCMA-26	BC B6 65- B5-A4	VL CDR3	aa	AETSHVPWT
257	BCMA-26	BC B6 65- B5-A4	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDYAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVSS
258	BCMA-26	BC B6 65- B5-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCAETSHVPVPTFGQGTKLEIK
259	BCMA-26	BC B6 65- B5-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDYAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCAETSHVPVPTFGQGTKLEIK
260	BCMA-26 HL x CD3 HL	BC B6 65- B5-A4 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDYAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCAETSHVPVPTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLGGAALTL

309

					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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
268	BCMA-27	BC B6 65-B5-H9	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHPVWTFGQGTKLEIK
269	BCMA-27	BC B6 65-B5-H9	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHPVWTFGQGTKLEIK
270	BCMA-27 HL x CD3 HL	BC B6 65-B5-H9 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHPVWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
271	BCMA-28	BC B6 65-H7-A4	VH CDR1	aa	DYYIN
272	BCMA-28	BC B6 65-H7-A4	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG

273	BCMA-28	BC B6 65-H7-A4	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
274	BCMA-28	BC B6 65-H7-A4	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
275	BCMA-28	BC B6 65-H7-A4	VL CDR2	aa	KVSNRFS
276	BCMA-28	BC B6 65-H7-A4	VL CDR3	aa	AETSHVPWT
277	BCMA-28	BC B6 65-H7-A4	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSS
278	BCMA-28	BC B6 65-H7-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
279	BCMA-28	BC B6 65-H7-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
280	BCMA-28 HL x CD3 HL	BC B6 65-H7-A4 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGKKAALT SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
281	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VH CDR1	aa	DYYIN
282	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
283	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
284	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
285	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VL CDR2	aa	KVSNRFS

312

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

286	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VL CDR3	aa	LT'TSHVPWT
287	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
288	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
289	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
290	BCMA-29 HL x CD3 HL	BC B6 65-H7-H9 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
291	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	VH CDR1	aa	DYYIN
292	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
293	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
294	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
295	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	VL CDR2	aa	KVSNRFS
296	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	VL CDR3	aa	AETSHVPWT
297	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
298	BCMA-30	BC B6 65-	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF

312

713

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

		H8-A4			SGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
299	BCMA-30	BC B6 65-H8-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
300	BCMA-30 HL x CD3 HL	BC B6 65-H8-A4 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
301	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VH CDR1	aa	DYYIN
302	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
303	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
304	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
305	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VL CDR2	aa	KVSNRFS
306	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VL CDR3	aa	LTTSHVPWT
307	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
308	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
309	BCMA-31	BC B6 65-H8-H9	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK

913

310	BCMA-31 HL x CD3 HL	BC B6 65-H8-H9 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDNAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCLTTSHPVWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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	DGYRDTDVLDY
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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDNAVYYCARDGYRDTDVLDYWGQGLTVTVSS
318	BCMA-32	BC A7 27-A6-G7	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
319	BCMA-32	BC A7 27-A6-G7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDNAVYYCARDGYRDTDVLDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
320	BCMA-32 HL x CD3 HL	BC A7 27-A6-G7 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDNAVYYCARDGYRDTDVLDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN

					NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVVTQEPSTLTVS PGGTVTTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV 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	DGYIRDADVLDY
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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTNHIIHWVRQAPGGGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDYAVYYCARDGYIRDADVLDYWGQGLTVTVSS
328	BCMA-33	BC A7 27-A6-H11	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
329	BCMA-33	BC A7 27-A6-H11	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTNHIIHWVRQAPGGGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDYAVYYCARDGYIRDADVLDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
330	BCMA-33 HL x CD3 HL	BC A7 27-A6-H11 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTNHIIHWVRQAPGGGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDYAVYYCARDGYIRDADVLDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVVTQEPSTLTVS PGGTVTTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
331	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	VH CDR1	aa	NHIIH

315

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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHNIIHWVRQAPGGLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARDGYRDTDVLDYWGQGLTVTVSS
338	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFGSGS GTDFTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
339	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHNIIHWVRQAPGGLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARDGYRDTDVLDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFGSGS GSGTDFTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
340	BCMA-34 HL x CD3 HL	BC A7 27-C4-G7 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHNIIHWVRQAPGGLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARDGYRDTDVLDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFGSGS GSGTDFTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVVTQEPSLTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
341	BCMA-35	BC A7 27-C4-H11	VH CDR1	aa	NHIIH
342	BCMA-35	BC A7 27-C4-H11	VH CDR2	aa	YINPYDGWGDYNEKFQG
343	BCMA-35	BC A7 27-C4-H11	VH CDR3	aa	DGYRDADVL DY
344	BCMA-35	BC A7 27-C4-H11	VL CDR1	aa	QASQDISNYLN

317

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

345	BCMA-35	BC A7 27-C4-H11	VL CDR2	aa	YTSRLHT
346	BCMA-35	BC A7 27-C4-H11	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT
347	BCMA-35	BC A7 27-C4-H11	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGGGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARDGYRDADVLDYWGQGLTVTVSS
348	BCMA-35	BC A7 27-C4-H11	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GTDFTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
349	BCMA-35	BC A7 27-C4-H11	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGGGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARDGYRDADVLDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GSGTDFTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
350	BCMA-35 HL x CD3 HL	BC A7 27-C4-H11 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGGGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARDGYRDADVLDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GSGTDFTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEP SLTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
351	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	VH CDR1	aa	NHIIH
352	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	VH CDR2	aa	YINPYPGYHAYNQKFQG
353	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	VH CDR3	aa	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	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNQKFQGR

317

					VTMTRDKSTSTVYMESSLTSED TAVYYCARDGYRDTDVLDYWGQGLVTVSS
358	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGRAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GTDYSFTISSLPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
359	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	scFv	aa	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSKASGYTFTNHHIHWVRQKPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNQKFQGR VTMTRDKSTSTVYMESSLTSED TAVYYCARDGYRDTDVLDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGRAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GSGTDYSFTISSLPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
360	BCMA-36 HL x CD3 HL	BC A7 15-H2-G7 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSKASGYTFTNHHIHWVRQKPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNQKFQGR VTMTRDKSTSTVYMESSLTSED TAVYYCARDGYRDTDVLDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGRAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GSGTDYSFTISSLPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEP SLTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
361	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VH CDR1	aa	NHIIH
362	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VH CDR2	aa	YINPYDGWGDYNQKFQG
363	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VH CDR3	aa	DGYIRDADVLDY
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	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSKASGYTFTNHHIHWVRQKPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNQKFQGR VTMTRDKSTSTVYMESSLTSED TAVYYCARDGYRDADVLDYWGQGLVTVSS
368	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGRAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGS GTDYSFTISSLPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
369	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	scFv	aa	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSKASGYTFTNHHIHWVRQKPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNQKFQGR

					VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSED TAVYYCARDGYRDADVLDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDISNYLNWYQQKPGRAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFGSGS GSGTDYSFTISSLQPEDATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
370	BCMA-37 HL x CD3 HL	BC A7 15- H2-H11 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSKASGYFTFNHIIHWVRQKPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNQKFQGR VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSED TAVYYCARDGYRDADVLDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDISNYLNWYQQKPGRAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFGSGS GSGTDYSFTISSLQPEDATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEPSTLTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
371	BCMA-38	BC A7 15- H8-G7	VH CDR1	aa	NHIIH
372	BCMA-38	BC A7 15- H8-G7	VH CDR2	aa	YINPYPGYHAYNQKFQG
373	BCMA-38	BC A7 15- H8-G7	VH CDR3	aa	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	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSKASGYFTFNHIIHWVRQKPGQGLEWIGYINPYPGYHAYNQKFQGK VTMTRDTSTSTVYMELSSLTSED TAVYYCARDGYRDTDVLDYWGQGLTVTVSS
378	BCMA-38	BC A7 15- H8-G7	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFGSGS GTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
379	BCMA-38	BC A7 15- H8-G7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSKASGYFTFNHIIHWVRQKPGQGLEWIGYINPYPGYHAYNQKFQGK VTMTRDTSTSTVYMELSSLTSED TAVYYCARDGYRDTDVLDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFGSGS GSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
380	BCMA-38 HL x CD3 HL	BC A7 15- H8-G7 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSKASGYFTFNHIIHWVRQKPGQGLEWIGYINPYPGYHAYNQKFQGK VTMTRDTSTSTVYMELSSLTSED TAVYYCARDGYRDTDVLDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG

					GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDFTFITISLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
381	BCMA-39	BC A7 15- H8-H11	VH CDR1	aa	NHIIH
382	BCMA-39	BC A7 15- H8-H11	VH CDR2	aa	YINPYDGWGDYNQKFQG
383	BCMA-39	BC A7 15- H8-H11	VH CDR3	aa	DGYIRDADVLDY
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	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWIGYINPYDGWGDYNQKFQGGK VTMTRDTSTSTVYMELSSLTSED TAVYYCARDGYRDADVLDYWGQGLTVTVSS
388	BCMA-39	BC A7 15- H8-H11	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
389	BCMA-39	BC A7 15- H8-H11	scFv	aa	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWIGYINPYDGWGDYNQKFQGGK VTMTRDTSTSTVYMELSSLTSED TAVYYCARDGYRDADVLDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDFTFITISLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
390	BCMA-39 HL x CD3 HL	BC A7 15- H8-H11 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWIGYINPYDGWGDYNQKFQGGK VTMTRDTSTSTVYMELSSLTSED TAVYYCARDGYRDADVLDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDFTFITISLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV

321 /

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

					QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
391	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	VH CDR1	aa	DYYIN
392	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
393	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
394	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
395	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	VL CDR2	aa	KVSNRFS
396	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	VL CDR3	aa	SQSSTAPWT
397	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
398	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	VL	aa	DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
399	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
400	BCMA-40 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-D4-A12 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGAALT SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
401	BCMA-41	BC 7A4 96-D4-D7	VH CDR1	aa	DYYIN
402	BCMA-41	BC 7A4 96-D4-D7	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG

321

322

WO 2013/072406

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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSS
408	BCMA-41	BC 7A4 96-D4-D7	VL	aa	DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSQVDPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
409	BCMA-41	BC 7A4 96-D4-D7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSQVDPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
410	BCMA-41 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-D4-D7 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSQVDPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTVQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWWQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
411	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VH CDR1	aa	DYYIN
412	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
413	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
414	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
415	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VL CDR2	aa	KVSNRFS

PCT/EP2012/072699

322

323

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

416	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VL CDR3	aa	SQSTYPEFT
417	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
418	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VL	aa	DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
419	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
420	BCMA-42 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-D4-E7 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTVQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
421	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	VH CDR1	aa	DYYIN
422	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
423	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
424	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
425	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	VL CDR2	aa	KVSNRFS
426	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	VL CDR3	aa	SQSSTAPWT
427	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
428	BCMA-43	BC 7A4 96-	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVPDRF

323

529

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

		F4-A12			SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
429	BCMA-43	BC 7A4 96-F4-A12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
430	BCMA-43 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-F4-A12 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
438	BCMA-44	BC 7A4 96-F4-D7	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
439	BCMA-44	BC 7A4 96-F4-D7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK

529

325

WO 2013/072406

440	BCMA-44 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-F4-D7 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDYAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVVTQEPSTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDYAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
448	BCMA-45	BC 7A4 96-F4-E7	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
449	BCMA-45	BC 7A4 96-F4-E7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDYAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
450	BCMA-45 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-F4-E7 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDYAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL

PCT/EP2012/072699

325

326

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

					QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLGGKAALT SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
451	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VH CDR1	aa	DYYIN
452	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNEKFTG
453	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
454	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
455	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VL CDR2	aa	KVSNRFS
456	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VL CDR3	aa	SQSSTAPWT
457	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
458	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
459	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
460	BCMA-46 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-G2-A12 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLGGKAALT SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
461	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VH CDR1	aa	DYYIN

326

322

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

462	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNEKFTG
463	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
464	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
465	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VL CDR2	aa	KVSNRFS
466	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VL CDR3	aa	SQSSIIYPWT
467	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
468	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIIYPWTFGQGTKLEIK
469	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIIYPWTFGQGTKLEIK
470	BCMA-47 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-G2-D7 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSIIYPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT SGVQPEDEAEYYCWLWYSNRWVFGGGTKLTVL
471	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	VH CDR1	aa	DYYIN
472	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNEKFTG
473	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
474	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH

322

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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSED TAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
478	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
479	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSED TAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
480	BCMA-48 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-G2-E7 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSED TAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTVQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGKKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
481	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VH CDR1	aa	DYYIN
482	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
483	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
484	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
485	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VL CDR2	aa	KVSNRFS
486	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VL CDR3	aa	SQSSTAPWT
487	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGGGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR

328

					VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDNAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
488	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
489	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDNAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
490	BCMA-49 HL x CD3 HL	BC 7A4 97-A3-A12 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDNAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDNAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
498	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSTAPWTFGQGTKLEIK
499	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR

					VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDNAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
500	BCMA-50 HL x CD3 HL	BC 7A4 97- A3-D7 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDNAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLGGAALT SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
501	BCMA-51	BC 7A4 97- A3-E7	VH CDR1	aa	DYYIN
502	BCMA-51	BC 7A4 97- A3-E7	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
503	BCMA-51	BC 7A4 97- A3-E7	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
504	BCMA-51	BC 7A4 97- A3-E7	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLH
505	BCMA-51	BC 7A4 97- A3-E7	VL CDR2	aa	KVSNRFS
506	BCMA-51	BC 7A4 97- A3-E7	VL CDR3	aa	SQSTYPEFT
507	BCMA-51	BC 7A4 97- A3-E7	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDNAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSS
508	BCMA-51	BC 7A4 97- A3-E7	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
509	BCMA-51	BC 7A4 97- A3-E7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDNAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIK
510	BCMA-51 HL x CD3 HL	BC 7A4 97- A3-E7 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDNAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS

					DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIIYYCSQSTYPEFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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	EVQLVESGGGLVVKPGESLRRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAEPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNLSKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSS
518	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGETVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGS GTEFTLKISSLQPEDEATYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIK
519	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	scFv	aa	EVQLVESGGGLVVKPGESLRRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAEPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNLSKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGETVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTEF TLKISSLQPEDEATYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIK
520	BCMA-52 HL x CD3 HL	BC E11 19-F11-F8 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVVKPGESLRRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAEPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNLSKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGETVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTEF TLKISSLQPEDEATYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLSKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA

332

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

					EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
521	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VH CDR1	aa	NAWMD
522	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VH CDR2	aa	QITAKSNNYATYYAAPVKG
523	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VH CDR3	aa	DGYH
524	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VL CDR1	aa	RASEDIRNGLA
525	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VL CDR2	aa	NANSLHS
526	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VL CDR3	aa	EDTSKYPYT
527	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VH	aa	EVQLVESGGGLVVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLTVSS
528	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTIKRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISMQPEDEGTYCYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIK
529	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	scFv	aa	EVQLVESGGGLVVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIKRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISMQPEDEGTYCYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIK
530	BCMA-53 HL x CD3 HL	BC E11 19-G3-F8 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIKRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISMQPEDEGTYCYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEP SLTVSPGGT VT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL 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	QITAKSNNYATYYAAPVKG

332

333

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

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	EVQLVESGGGLVQPGESLRRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLTVSS
538	BCMA-54	BC E11 19-B2-F8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDEAIYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIK
539	BCMA-54	BC E11 19-B2-F8	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGESLRRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDEAIYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIK
540	BCMA-54 HL x CD3 HL	BC E11 19-B2-F8 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGESLRRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDEAIYYCEDTSKYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTVSPGGTTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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

333

334

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

547	BCMA-55	BC E11-20-H9-E9	VH	aa	EVQLVESGGSLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKEEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSS
548	BCMA-55	BC E11-20-H9-E9	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISNLPEDATYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
549	BCMA-55	BC E11-20-H9-E9	scFv	aa	EVQLVESGGSLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKEEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISNLPEDATYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
550	BCMA-55 HL x CD3 HL	BC E11-20-H9-E9 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGSLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKEEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISNLPEDATYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
551	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	VH CDR1	aa	NAWMD
552	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	VH CDR2	aa	QITAKSNNYATYYAEPVKG
553	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	VH CDR3	aa	DGYH
554	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	VL CDR1	aa	RASEDIRNGLA
555	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	VL CDR2	aa	NANSLHT
556	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	VL CDR3	aa	EETLKYPYT
557	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	VH	aa	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSS
558	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGETVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTEFTLKISSLQPEDEATYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK

334

335

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

559	BCMA-56	BC E11-19-F11-E9	scFv	aa	EVQLVESGGGLVCKPGEISRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAEPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGETVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTEF TLKISSLQPEDEATYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
560	BCMA-56 HL x CD3 HL	BC E11-19-F11-E9 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVCKPGEISRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWVAQITAKSNNYATYYAEPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGETVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTEF TLKISSLQPEDEATYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTVSPGGT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
561	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	VH CDR1	aa	NAWMD
562	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	VH CDR2	aa	QITAKSNNYATYYAAPVKG
563	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	VH CDR3	aa	DGYH
564	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	VL CDR1	aa	RASEDIRNGLA
565	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	VL CDR2	aa	NANSLHT
566	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	VL CDR3	aa	EETLKYPYT
567	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	VH	aa	EVQLVESGGGLVCKPGEISRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSS
568	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDEAIYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
569	BCMA-57	BC E11-19-B2-E9	scFv	aa	EVQLVESGGGLVCKPGEISRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTDF TLTISLQPEDEAIYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK

335

536

WO 2013/072406

570	BCMA-57 HL x CD3 HL	BC E11-19-B2-E9 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDEAIYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVVTQEPSLTVSPGGT LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
571	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VH CDR1	aa	NAWMD
572	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VH CDR2	aa	QITAKSNNYATYYAAPVKG
573	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VH CDR3	aa	DGYH
574	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VL CDR1	aa	RASEDIRNGLA
575	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VL CDR2	aa	NANSLHS
576	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VL CDR3	aa	EETLKYPYT
577	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VH	aa	EVQLVESGGGLVVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSS
578	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTIKRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISMQPEDEGTYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
579	BCMA-58	BC E11-19-G3-E9	scFv	aa	EVQLVESGGGLVVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIKRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSMQPEDEGTYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
580	BCMA-58 HL x CD3 HL	BC E11-19-G3-E9 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIKRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSMQPEDEGTYYCEETLKYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED

PCT/EP2012/072699

536

307

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

					TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWWQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA 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	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSS
588	BCMA-59	BC 5G9-91-D2	VL	aa	EIVMTQSPASMSVSPGERATLSCASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
589	BCMA-59	BC 5G9-91-D2	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
590	BCMA-59 HL x CD3 HL	BC 5G9-91-D2 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVT LTCGSSTGAVTSGNYPNWWQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
591	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	VH CDR1	aa	NYDMA

337

338

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

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	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSS
598	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GREFTLTISSLQSEDAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
599	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGREFTLTISSLQSEDAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
600	BCMA-60 HL x CD3 HL	BC 5G9-91-C7 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGREFTLTISSLQSEDAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEP SLTVS PGGT VTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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
604	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD

338

605	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VL CDR2	aa	GASNRHT
606	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
607	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLVTVSS
608	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
609	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
610	BCMA-61 HL x CD3 HL	BC 5G9-91-E4 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEP SLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
611	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	VH CDR1	aa	NYDMA
612	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	VH CDR2	aa	SIITSGGDNYYRDSVKG
613	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
614	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	VL CDR1	aa	KASQSVGINVD
615	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	VL CDR2	aa	GASNRHT
616	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
617	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR

					FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSS
618	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	VL	aa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTITSSLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
619	BCMA-62	BC 5G9-92-E10	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTITSSLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
620	BCMA-62 HL x CD3 HL	BC 5G9-92-E10 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTITSSLQAEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
621	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VH CDR1	aa	NYDMA
622	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
623	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VH CDR3	aa	QDYITDYMGEFAY
624	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
625	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VL CDR2	aa	GASSLQD
626	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VL CDR3	aa	QQSYKYPLT
627	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGEFAYWGQGLTVTVSS
628	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTDYTLTITSSLQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGKVEIK
629	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR

					FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYTDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGKVEIK
630	BCMA-63 HL x CD3 HL	BC 3A4-37- C8 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYTDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKLTVL
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	QDYTDYMGFAY
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 FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYTDYMGFAYWGQGLTVTVSS
638	BCMA-64	BC 3A4-37- C9	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GTDFTLTISSMQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGKVEIK
639	BCMA-64	BC 3A4-37- C9	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYTDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSMQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGKVEIK
640	BCMA-64 HL x CD3 HL	BC 3A4-37- C9 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYTDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG

342

WO 2013/072406

					GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSMQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
641	BCMA-65	BC 3A4-37-E11	VH CDR1	aa	NYDMA
642	BCMA-65	BC 3A4-37-E11	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
643	BCMA-65	BC 3A4-37-E11	VH CDR3	aa	QDYITDYMGFAY
644	BCMA-65	BC 3A4-37-E11	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
645	BCMA-65	BC 3A4-37-E11	VL CDR2	aa	GASSLQD
646	BCMA-65	BC 3A4-37-E11	VL CDR3	aa	QQSYKYPLT
647	BCMA-65	BC 3A4-37-E11	VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGFAYWGQGLVTVSS
648	BCMA-65	BC 3A4-37-E11	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GTHYTLTISSLQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGKVEIK
649	BCMA-65	BC 3A4-37-E11	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGFAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTHYTLTISSLQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGKVEIK
650	BCMA-65 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-E11 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGFAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTHYTLTISSLQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV

PCT/EP2012/072699

342

343

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

					QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
651	BCMA-66	BC 3A4-37-C8-G1	VH CDR1	aa	NYDMA
652	BCMA-66	BC 3A4-37-C8-G1	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
653	BCMA-66	BC 3A4-37-C8-G1	VH CDR3	aa	QDYTTDYMGEFAY
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 FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYTTDYMGEFAYWGQGLTVTVSS
658	BCMA-66	BC 3A4-37-C8-G1	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGKVEIK
659	BCMA-66	BC 3A4-37-C8-G1	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYTTDYMGEFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGKVEIK
660	BCMA-66 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-C8-G1 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYTTDYMGEFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
661	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	VH CDR1	aa	NYDMA
662	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG

343

244

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

663	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	VH CDR3	aa	QDYITDYMGEFAY
664	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
665	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	VL CDR2	aa	GASSLQD
666	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	VL CDR3	aa	AGPHKYPLT
667	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGEFAYWGQGLTVTVSS
668	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTHYTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKEIK
669	BCMA-67	BC 3A4-37-E11-G1	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGEFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GSGTHYTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKEIK
670	BCMA-67 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-E11-G1 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGEFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GSGTHYTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTVQEPLTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGAALTLSGV 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	QDYITDYMGEFAY
674	BCMA-68	BC 3A4-37-C8-G8	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
675	BCMA-68	BC 3A4-37-C8-G8	VL CDR2	aa	GASSLQD

150

244

345

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

345

676	BCMA-68	BC 3A4-37-C8-G8	VL CDR3	aa	QQSRNYQQT
677	BCMA-68	BC 3A4-37-C8-G8	VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGFAYWGQGLTVTVSS
678	BCMA-68	BC 3A4-37-C8-G8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIK
679	BCMA-68	BC 3A4-37-C8-G8	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIK
680	BCMA-68 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-C8-G8 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
681	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	VH CDR1	aa	NYDMA
682	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
683	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	VH CDR3	aa	QDYITDYMGFAY
684	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
685	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	VL CDR2	aa	GASSLQD
686	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	VL CDR3	aa	QQSRNYQQT
687	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGFAYWGQGLTVTVSS
688	BCMA-69	BC 3A4-37-	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS

		E11-G8			GTHYTLTISSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIK
689	BCMA-69	BC 3A4-37-E11-G8	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGFAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFGSGS GSGTHYTLTISSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIK
690	BCMA-69 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-E11-G8 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGFAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFGSGS GSGTHYTLTISSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEP SLTVS PGGT VTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
691	BCMA-70	BC 3A4-37-A11-G8	VH CDR1	aa	NYDMA
692	BCMA-70	BC 3A4-37-A11-G8	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
693	BCMA-70	BC 3A4-37-A11-G8	VH CDR3	aa	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 SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGFAYWGQGLVTVSS
698	BCMA-70	BC 3A4-37-A11-G8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFGSGS GTEFTLTISSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIK
699	BCMA-70	BC 3A4-37-A11-G8	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGFAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFGSGS GSGTEFTLTISSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIK

347

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

700	BCMA-70 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-A11-G8 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDY YTDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTEFTLTISSLQPEDEATYYCQQSRNYQQT FGGG TKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEP SLTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGG GTKLTVL
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	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDY YTDYMGFAYWGQGLTVTVSS
708	BCMA-71	BC 3A4-37-A11-G1	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GTEFTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLT FGGG TKVEIK
709	BCMA-71	BC 3A4-37-A11-G1	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDY YTDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTEFTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLT FGGG TKVEIK
710	BCMA-71 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-A11-G1 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDY YTDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTEFTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLT FGGG TKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN

347

348

WO 2013/072406

					NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
711	BCMA-72	BC 3A4-37- C9-G1	VH CDR1	aa	NYDMA
712	BCMA-72	BC 3A4-37- C9-G1	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
713	BCMA-72	BC 3A4-37- C9-G1	VH CDR3	aa	QDYITDYMGEFAY
714	BCMA-72	BC 3A4-37- C9-G1	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
715	BCMA-72	BC 3A4-37- C9-G1	VL CDR2	aa	GASSLQD
716	BCMA-72	BC 3A4-37- C9-G1	VL CDR3	aa	AGPHKYPLT
717	BCMA-72	BC 3A4-37- C9-G1	VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGRSRLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARQDYITDYMGEFAYWGQGLVTVSS
718	BCMA-72	BC 3A4-37- C9-G1	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSMQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKVEIK
719	BCMA-72	BC 3A4-37- C9-G1	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGRSRLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARQDYITDYMGEFAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GSGTDFTLTISSMQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKVEIK
720	BCMA-72 HL x CD3 HL	BC 3A4-37- C9-G1 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLLESGGGLVQPGRSRLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARQDYITDYMGEFAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GSGTDFTLTISSMQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
721	BCMA-73	BC 3A4-37- C9-G8	VH CDR1	aa	NYDMA

PCT/EP2012/072699

348

249

WO 2013/072406

722	BCMA-73	BC 3A4-37-C9-G8	VH CDR2	aa	SISTRGDITSYRDSVKG
723	BCMA-73	BC 3A4-37-C9-G8	VH CDR3	aa	QDYITDYMGFAY
724	BCMA-73	BC 3A4-37-C9-G8	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
725	BCMA-73	BC 3A4-37-C9-G8	VL CDR2	aa	GASSLQD
726	BCMA-73	BC 3A4-37-C9-G8	VL CDR3	aa	QQSRNYQQT
727	BCMA-73	BC 3A4-37-C9-G8	VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGFAYWGQGLTVTVSS
728	BCMA-73	BC 3A4-37-C9-G8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GTDFTLTISSMQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIK
729	BCMA-73	BC 3A4-37-C9-G8	scFv	aa	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSMQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIK
730	BCMA-73 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-C9-G8 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDITSYRDSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYITDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSMQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLTVS PGGTVTTLTCSSTGAVTSGNYPNWWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
731	BCMA-74	BC C3-33-D7-B1	VH CDR1	aa	NFDMA
732	BCMA-74	BC C3-33-D7-B1	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
733	BCMA-74	BC C3-33-D7-B1	VH CDR3	aa	HGYDGYHLFDY
734	BCMA-74	BC C3-33-D7-B1	VL CDR1	aa	RASQGISNYLN

PCT/EP2012/072699

249

350

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

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	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLVTVSS
738	BCMA-74	BC C3-33-D7-B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
739	BCMA-74	BC C3-33-D7-B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
740	BCMA-74 HL x CD3 HL	BC C3-33-D7-B1 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEP SLTVS PGGT VTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGKKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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

350

					FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLVTVSS
748	BCMA-75	BC C3-33-F8-B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
749	BCMA-75	BC C3-33-F8-B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSLPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
750	BCMA-75 HL x CD3 HL	BC C3-33-F8-B1 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSLPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
751	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	VH CDR1	aa	NFDMA
752	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
753	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
754	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	VL CDR1	aa	RASQGISNYLN
755	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	VL CDR2	aa	YTSNLQS
756	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	VL CDR3	aa	MGQTISSYT
757	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSED TAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLVTVSS
758	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
759	BCMA-76	BC C3-33-F9-B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR

					FTISRDNAKNTLYLQMDSLRS EDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
760	BCMA-76 HL x CD3 HL	BC C3-33- F9-B1 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRS EDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEP SLTVS PGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
761	BCMA-77	BC C3-33- F10B1	VH CDR1	aa	NFDMA
762	BCMA-77	BC C3-33- F10B1	VH CDR2	aa	SITGGGDTYYADSVKG
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	EVQLVESGGGLVQPGRSRLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLTVTVSS
768	BCMA-77	BC C3-33- F10B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GTDFTLTITISSLPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
769	BCMA-77	BC C3-33- F10B1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSRLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTITISSLPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIK
770	BCMA-77 HL x CD3 HL	BC C3-33- F10B1 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSRLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGG

353

WO 2013/072406

					GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
771	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	VH CDR1	aa	NFDMA
772	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
773	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	VH CDR3	aa	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-A11-A10	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLVTVSS
778	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGRAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
779	BCMA-78	BC E5-33-A11-A10	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGRAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
780	BCMA-78 HL x CD3 HL	BC E5-33-A11-A10 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGRAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV

PCT/EP2012/072699

353

354

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

					QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
781	BCMA-79	BC E5-33-B11-A10	VH CDR1	aa	NFDMA
782	BCMA-79	BC E5-33-B11-A10	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
783	BCMA-79	BC E5-33-B11-A10	VH CDR3	aa	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	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLTVTVSS
788	BCMA-79	BC E5-33-B11-A10	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNHWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GTDYTLTISSSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
789	BCMA-79	BC E5-33-B11-A10	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNHWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
790	BCMA-79 HL x CD3 HL	BC E5-33-B11-A10 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNHWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
791	BCMA-80	BC E5-33-G11-A10	VH CDR1	aa	NFDMA
792	BCMA-80	BC E5-33-G11-A10	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG

354

355

WO 2013/072406

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 FTISRDNANTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSS
798	BCMA-80	BC E5-33-G11-A10	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNHLNWFQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
799	BCMA-80	BC E5-33-G11-A10	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNHLNWFQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
800	BCMA-80 HL x CD3 HL	BC E5-33-G11-A10 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNHLNWFQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
801	BCMA-81	BC E5-33-G12-A10	VH CDR1	aa	NFDMA
802	BCMA-81	BC E5-33-G12-A10	VH CDR2	aa	SITGGGDTYYADSVKG
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

PCT/EP2012/072699

355

356

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

806	BCMA-81	BC E5-33-G12-A10	VL CDR3	aa	QQYFDRPYT
807	BCMA-81	BC E5-33-G12-A10	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSS
808	BCMA-81	BC E5-33-G12-A10	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGERVTITCRASQGISNHLNHWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDFLTITISLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
809	BCMA-81	BC E5-33-G12-A10	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGERVTITCRASQGISNHLNHWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDFLTITISLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIK
810	BCMA-81 HL x CD3 HL	BC E5-33-G12-A10 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGERVTITCRASQGISNHLNHWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDFLTITISLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTLVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
811	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	VH CDR1	aa	NFDMA
812	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
813	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	VH CDR3	aa	HGYDGYHLFDY
814	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	VL CDR1	aa	RASQGISNHLN
815	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	VL CDR2	aa	YTSNLQS
816	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	VL CDR3	aa	QQYSNLPYT
817	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSS
818	BCMA-82	BC E5-33-	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGRAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS

356

357

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

		A11-B8			GTDFTLTIISSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGTKVEIK
819	BCMA-82	BC E5-33-A11-B8	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGRAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTIISSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGTKVEIK
820	BCMA-82 HL x CD3 HL	BC E5-33-A11-B8 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGRAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTIISSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVVTQEPSTLTVS PGGTVTTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
821	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VH CDR1	aa	NFDMA
822	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VH CDR2	aa	SITGGGDTYYADSVKG
823	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
824	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VL CDR1	aa	RASQGISNHLN
825	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VL CDR2	aa	YTSNLQS
826	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VL CDR3	aa	QQYSNLPYT
827	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLTVTVSS
828	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GTDYTLTIISSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGTKVEIK
829	BCMA-83	BC E5-33-B11-B8	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTIISSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGTKVEIK

357

358

WO 2013/072406

830	BCMA-83 HL x CD3 HL	BC E5-33-B11-B8 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNHWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFNGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVQTQEPSLTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKLTVL
831	BCMA-84	BC E5-33-G12-B8	VH CDR1	aa	NFDMA
832	BCMA-84	BC E5-33-G12-B8	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
833	BCMA-84	BC E5-33-G12-B8	VH CDR3	aa	HGYDGYHLFDY
834	BCMA-84	BC E5-33-G12-B8	VL CDR1	aa	RASQGISNHLN
835	BCMA-84	BC E5-33-G12-B8	VL CDR2	aa	YTSNLQS
836	BCMA-84	BC E5-33-G12-B8	VL CDR3	aa	QQYSNLPYT
837	BCMA-84	BC E5-33-G12-B8	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSS
838	BCMA-84	BC E5-33-G12-B8	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGERVTITCRASQGISNHLNHWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTITSSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGKVEIK
839	BCMA-84	BC E5-33-G12-B8	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGERVTITCRASQGISNHLNHWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTITSSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGKVEIK
840	BCMA-84 HL x CD3 HL	BC E5-33-G12-B8 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGERVTITCRASQGISNHLNHWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTITSSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFGGGKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN

PCT/EP2012/072699

358

359

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

					NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEP SLTVS PGGT VTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
841	BCMA-85	BC C6-97- G5	VH CDR1	aa	NFGMN
842	BCMA-85	BC C6-97- G5	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
843	BCMA-85	BC C6-97- G5	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
844	BCMA-85	BC C6-97- G5	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
845	BCMA-85	BC C6-97- G5	VL CDR2	aa	YTSRLHS
846	BCMA-85	BC C6-97- G5	VL CDR3	aa	QQGNTLPWT
847	BCMA-85	BC C6-97- G5	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSS
848	BCMA-85	BC C6-97- G5	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPKDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSELPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
849	BCMA-85	BC C6-97- G5	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPKDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSELPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
850	BCMA-85 HL x CD3 HL	BC C6-97- G5 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPKDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSELPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEP SLTVS PGGT VTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
851	BCMA-86	BC C6-98- C8	VH CDR1	aa	NFGMN

359

360

WO 2013/072406

852	BCMA-86	BC C6-98-C8	VH CDR2	aa	WINTYTGESIIYADDFKG
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	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGGLEWMGWINTYTGESIIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSS
858	BCMA-86	BC C6-98-C8	VL	aa	DIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYSLTISNLQPEDATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
859	BCMA-86	BC C6-98-C8	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGGLEWMGWINTYTGESIIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GSGTDYSLTISNLQPEDATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
860	BCMA-86 HL x CD3 HL	BC C6-98-C8 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGGLEWMGWINTYTGESIIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GSGTDYSLTISNLQPEDATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEP SLTVS PGGT VTLTCGSSTGAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
861	BCMA-87	BC C6-97-A6	VH CDR1	aa	NFGMN
862	BCMA-87	BC C6-97-A6	VH CDR2	aa	WINTYTGESIIYADDFKG
863	BCMA-87	BC C6-97-A6	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
864	BCMA-87	BC C6-97-A6	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN

PCT/EP2012/072699

360

361

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

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	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPQGQLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLVTVSS
868	BCMA-87	BC C6-97-A6	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
869	BCMA-87	BC C6-97-A6	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPQGQLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
870	BCMA-87 HL x CD3 HL	BC C6-97-A6 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPQGQLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLVS PGGTVTTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
871	BCMA-88	BC C6-98-C8-E3	VH CDR1	aa	NFGMN
872	BCMA-88	BC C6-98-C8-E3	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
873	BCMA-88	BC C6-98-C8-E3	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
874	BCMA-88	BC C6-98-C8-E3	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
875	BCMA-88	BC C6-98-C8-E3	VL CDR2	aa	YTSRLHS
876	BCMA-88	BC C6-98-C8-E3	VL CDR3	aa	QSFATLPWT
877	BCMA-88	BC C6-98-C8-E3	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPQGQLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR

362

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

					FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSS
878	BCMA-88	BC C6-98-C8-E3	VL	aa	DIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYSLTISNLQPEDATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
879	BCMA-88	BC C6-98-C8-E3	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYFTFNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GSGTDYSLTISNLQPEDATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
880	BCMA-88 HL x CD3 HL	BC C6-98-C8-E3 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYFTFNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GSGTDYSLTISNLQPEDATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEP SLTVS PGGT VTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
881	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	VH CDR1	aa	NFGMN
882	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
883	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
884	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
885	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	VL CDR2	aa	YTSRLHS
886	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	VL CDR3	aa	QSFATLPWT
887	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYFTFNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSS
888	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYTFITISNLQPEDATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
889	BCMA-89	BC C6-98-A1-E3	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYFTFNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR

362

					FVFSSDTSVSTAYLQINNLLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFGSGS GSGTDYFTFTISNLQPEDATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
890	BCMA-89 HL x CD3 HL	BC C6-98- A1-E3 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNLLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFGSGS GSGTDYFTFTISNLQPEDATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTVQEPSTLTVS PGGTVTTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
891	BCMA-90	BC C6-97- G5-E3	VH CDR1	aa	NFGMN
892	BCMA-90	BC C6-97- G5-E3	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
893	BCMA-90	BC C6-97- G5-E3	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
894	BCMA-90	BC C6-97- G5-E3	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
895	BCMA-90	BC C6-97- G5-E3	VL CDR2	aa	YTSRLHS
896	BCMA-90	BC C6-97- G5-E3	VL CDR3	aa	QSFATLPWT
897	BCMA-90	BC C6-97- G5-E3	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSS
898	BCMA-90	BC C6-97- G5-E3	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFGSGS GTDYTLTISSELPEDATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
899	BCMA-90	BC C6-97- G5-E3	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFGSGS GSGTDYTLTISSELPEDATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
900	BCMA-90 HL x CD3 HL	BC C6-97- G5-E3 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGG

364

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

					GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEPEDIATYYCQSFATLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVVTQEPSLTVS PGGTVTLTGCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
901	BCMA-91	BC C6-97- A6-E3	VH CDR1	aa	NFGMN
902	BCMA-91	BC C6-97- A6-E3	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
903	BCMA-91	BC C6-97- A6-E3	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
904	BCMA-91	BC C6-97- A6-E3	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
905	BCMA-91	BC C6-97- A6-E3	VL CDR2	aa	YTSRLHS
906	BCMA-91	BC C6-97- A6-E3	VL CDR3	aa	QSFATLPWT
907	BCMA-91	BC C6-97- A6-E3	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYFTNFGMNWVRQAPQGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLVTVSS
908	BCMA-91	BC C6-97- A6-E3	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLEQEDIATYFCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
909	BCMA-91	BC C6-97- A6-E3	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYFTNFGMNWVRQAPQGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEQEDIATYFCQSFATLPWTFGQGTKVEIK
910	BCMA-91 HL x CD3 HL	BC C6-97- A6-E3 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYFTNFGMNWVRQAPQGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLEQEDIATYFCQSFATLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVVTQEPSLTVS PGGTVTLTGCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV

364

265

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

					QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
911	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VH CDR1	aa	NFGMN
912	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
913	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
914	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
915	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VL CDR2	aa	YTSRLHS
916	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VL CDR3	aa	QHFRTPWT
917	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTNFGMNWVRQAPGGGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSS
918	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GTDYTLTISSELPEDIATYYCQHFRTPWTFGQGTKVEIK
919	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTNFGMNWVRQAPGGGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSELPEDIATYYCQHFRTPWTFGQGTKVEIK
920	BCMA-92 HL x CD3 HL	BC C6-97-G5-G9 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTNFGMNWVRQAPGGGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSELPEDIATYYCQHFRTPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLVS PGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
921	BCMA-93	BC C6-98-C8-G9	VH CDR1	aa	NFGMN
922	BCMA-93	BC C6-98-C8-G9	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG

265

366

WO 2013/072406

923	BCMA-93	BC C6-98-C8-G9	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
924	BCMA-93	BC C6-98-C8-G9	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
925	BCMA-93	BC C6-98-C8-G9	VL CDR2	aa	YTSRLHS
926	BCMA-93	BC C6-98-C8-G9	VL CDR3	aa	QHFRITLPWT
927	BCMA-93	BC C6-98-C8-G9	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSS
928	BCMA-93	BC C6-98-C8-G9	VL	aa	DIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYSLTISNLQPEDATYYCQHFRITLPWTFGQGTKVEIK
929	BCMA-93	BC C6-98-C8-G9	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GSGTDYSLTISNLQPEDATYYCQHFRITLPWTFGQGTKVEIK
930	BCMA-93 HL x CD3 HL	BC C6-98-C8-G9 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GSGTDYSLTISNLQPEDATYYCQHFRITLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGQTVVTVQEPSTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
931	BCMA-94	BC C6-97-A6-G9	VH CDR1	aa	NFGMN
932	BCMA-94	BC C6-97-A6-G9	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
933	BCMA-94	BC C6-97-A6-G9	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
934	BCMA-94	BC C6-97-A6-G9	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
935	BCMA-94	BC C6-97-A6-G9	VL CDR2	aa	YTSRLHS

PCT/EP2012/072699

366

267

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

936	BCMA-94	BC C6-97-A6-G9	VL CDR3	aa	QHFRITLPWT
937	BCMA-94	BC C6-97-A6-G9	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSS
938	BCMA-94	BC C6-97-A6-G9	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSELEQEDIATYFCQHFRITLPWTEGQGTKVEIK
939	BCMA-94	BC C6-97-A6-G9	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSELEQEDIATYFCQHFRITLPWTEGQGTKVEIK
940	BCMA-94 HL x CD3 HL	BC C6-97-A6-G9 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSELEQEDIATYFCQHFRITLPWTEGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKLTVL
941	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	VH CDR1	aa	NFGMN
942	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
943	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
944	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
945	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	VL CDR2	aa	YTSRLHS
946	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	VL CDR3	aa	QHFRITLPWT
947	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSTSVSTAYLQINNKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSS
948	BCMA-95	BC C6-98-	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS

267

368

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

		A1-G9			GTDTYTFTISNLQPEDIATYFCQHFRTPWTFGQGTKVEIK
949	BCMA-95	BC C6-98-A1-G9	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTFTISNLQPEDIATYFCQHFRTPWTFGQGTKVEIK
950	BCMA-95 HL x CD3 HL	BC C6-98-A1-G9 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTFTISNLQPEDIATYFCQHFRTPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEP SLTVS PGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
951	BCMA-96	BC C6 98-A1	VH CDR1	aa	NFGMN
952	BCMA-96	BC C6 98-A1	VH CDR2	aa	WINTYTGESYADDFKG
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	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSS
958	BCMA-96	BC C6 98-A1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GTDTYTFTISNLQPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
959	BCMA-96	BC C6 98-A1	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESYADDFKGR FVFSSDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTFTISNLQPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
960	BCMA-96 HL x	BC C6 98-	bispecific	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESYADDFKGR

368

	CD3 HL	A1 HL x CD3 HL	molecule		FVFSSDTSVSTAYLQINNKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTFITISNLQPEDATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYICVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
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 FTISRDNANTLYLQMNLSRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLVTVSS
968	BCMA-97	BC B12-33- G2-B2	VL	aa	DIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIK
969	BCMA-97	BC B12-33- G2-B2	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMNLSRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIK
970	BCMA-97 HL x CD3 HL	BC B12-33- G2-B2 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNANTLYLQMNLSRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV

370

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

					QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
971	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	VH CDR1	aa	NFDMA
972	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG
973	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	VH CDR3	aa	HGYDGYHLEFDY
974	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	VL CDR1	aa	RANQGISNNLN
975	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	VL CDR2	aa	YTSNLQS
976	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	VL CDR3	aa	QQFTSLPYT
977	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNASTLYLQMDSLRSEDYAVYYCVRHGYDGYHLEFDYWGQGLVTVSS
978	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRANQGISNNLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIK
979	BCMA-98	BC B12-33-A4-B2	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNASTLYLQMDSLRSEDYAVYYCVRHGYDGYHLEFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRANQGISNNLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSLPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIK
980	BCMA-98 HL x CD3 HL	BC B12-33-A4-B2 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNASTLYLQMDSLRSEDYAVYYCVRHGYDGYHLEFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRANQGISNNLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSLPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGQTVVTQEPSTLTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
981	BCMA-99	BC B12-33-A5-B2	VH CDR1	aa	NFDMA
982	BCMA-99	BC B12-33-A5-B2	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYADSVKG

370

371

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

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	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSLRSDDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLVTVSS
988	BCMA-99	BC B12-33-A5-B2	VL	aa	DIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIK
989	BCMA-99	BC B12-33-A5-B2	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSLRSDDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIK
990	BCMA-99 HL x CD3 HL	BC B12-33-A5-B2 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSLRSDDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
991	BCMA-100	BC B12-33-A5-C10	VH CDR1	aa	NFDMA
992	BCMA-100	BC B12-33-A5-C10	VH CDR2	aa	SITGGGDTYYADSVKG
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

371

996	BCMA-100	BC B12-33-A5-C10	VL CDR3	aa	QQFAHLPYT
997	BCMA-100	BC B12-33-A5-C10	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNKNTLYLQMSLRS EDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSS
998	BCMA-100	BC B12-33-A5-C10	VL	aa	DIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFAHLPYTFGQGTKLEIK
999	BCMA-100	BC B12-33-A5-C10	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNKNTLYLQMSLRS EDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFAHLPYTFGQGTKLEIK
1000	BCMA-100 HL x CD3 HL	BC B12-33-A5-C10 HL x CD3 HL	bispecific molecule	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGR FTISRDNKNTLYLQMSLRS EDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFAHLPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGTQVTVTQEPSTVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
1001	human BCMA		human	na	atgttgcatggtgctgggcagtgctcccaaatgaatattttgacagtttgttgcatgcttgcatatc cttgcaacttcgatgttcttctaatactcctcctcctaactgtcagcggtattgtaatgcaagtgt gaccaattcagtgaaaggaacgaatgcgattctctggacctgttgggactgagcttaataatttct ttggcagttttcgtgctaattgtttttgctaaggaagataaactctgaaccattaaaggacgagttta aaaacacaggatcaggtctcctgggcatggctaacattgacctggaaaagagcaggactggtgatga aattattcttccgagaggcctcgagtacacggtggaagaatgcacctgtgaagactgcatcaagagc aaaccgaaggtcgactctgaccattgctttccactcccagctatggaggaaggcgcaaccattcttg tcaccacgaaaacgaatgactattgcaagagcctgccagctgctttgagtgtctacggagatagagaa atcaatttctgctaggttaa
1002	human BCMA		human	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRCSSNTPLTLCQRYCNASVTNSVKGTNAILWTCLGLSLIIS LAVFVLMFLLRKINSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRTGDEIILPRGLEYTVEECTCEDCIKS KPKVDS DHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCKSLPAALSATEIEKSISAR
1003	mouse BCMA		murine	na	atggcgcaacagtggttccacagtgaaatattttgacagtgctgctgcatgcttgcaaaccgtgtcact tgcatgttccaacctcctgcaacctgtcagccttactgtgatccaagcgtgaccagttcagtgaa

373

WO 2013/072406

				agggacgtacacggtgctctggatcttcttggggctgaccttggctctctcttggcacttttcaca atctcattcttgctgaggaagatgaaccccgaggccctgaaggacgagcctcaaagcccaggctcagc ttgacggatcggctcagctggacaaggccgacaccgagctgactaggatcagggtggtgacgacag gatctttccccgaagcctggagtatacagtggaaagagtgcacctgtgaggactgtgtcaagagcaaa cccaagggggattctgaccatttcttcccgttccagccatggaggagggggaaccattcttgtca ccacaaaaacgggtgactacggcaagtcaagtgtgccaactgctttgcaaagtgtcātggggatgga gaagccaactcacactagataa
1004	mouse BCMA	murine	aa	MAQQCFHSEYFDSLLHACKPCHLRCSNPPATCQPYCDPSVTSSVKGTYTVLWIFLGLTLVLSLALFT ISFLLRKMNPEALKDEPQSPGQLDGSALDKADTELTRIRAGDDRIFPRSLEYTVEECTCEDCVKSK PKGDS DHFFPLPAMEEGATILVTTKTGDYKSSVPTALQSVGMKEKPTHTR
1005	macaque BCMA	rhesus	na	atgttgcatggtcggcagtgctcccaaatgaatatgttgacagttgttgcatgattgcaaac cttgtcaacttcgatgttctagtactcctccttaacatgtcagcgttatgtcaatgcaagtatgac caattcagtgaaggaatgaatgcgattctctggacctgttgggactgagcttgataatttctttg gcagttttcgtgctaacgtttttgctaaggaagatgagctctgaaccattaaaggatgagtttaaaa acacaggatcaggtctcctgggcatggctaacattgacctggaaaagggcaggactggtgatgaaat tgttcttccaagaggcctggagtacacgggtggaagaatgcacctgtgaagactgcatcaagaataaa ccaaaggttgattctgaccattgctttccactcccagccatggagggaaggcgcaaccattctcgtca ccacgaaaacgaatgactattgcaatagcctgtcagctgctttgagtgttacggagatagagaaatc aatttctgctaggtaa
1006	macaque BCMA	rhesus	aa	MLQMARQCSQNEYFDSLLHDCKPCQLRCSSTPPLTCQRYCNASMTNSVKGMNAILWTCLGLSLIISL AVFVLTFLLRKMSSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKGRGTGDEIVLPRGLEYTVEECTCEDCIKNK PKVDS DHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCNLSAALS SVTEIEKSISAR
1007	hu BCMA ECD = positions 1-54 of SEQ ID NO: 1002	human	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA
1008	mu BCMA ECD = positions 1-49 of SEQ ID NO: 1004	murine	aa	MAQQCFHSEYFDSLLHACKPCHLRCSNPPATCQPYCDPSVTSSVKGTYT
1009	hu BCMA ECD / E1 murine	chimeric hu / mu	aa	MAQQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA
1010	hu BCMA ECD / E2 murine	chimeric hu / mu	aa	MLQMAGQCFHSEYFDSLLHACIPCQLRCSSTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA
1011	hu BCMA ECD / E3 murine	chimeric hu / mu	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCHLRCSNPPATCQPYCNASVTNSVKGTNA
1012	hu BCMA ECD / E4 murine	chimeric hu / mu	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSTPPLTCQRYCDPSVTSSVKGTYT

PCT/EP2012/072699

373

374

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

1013	hu BCMA ECD / E5 murine		chimeric hu / mu	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACKPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA
1014	hu BCMA ECD / E6 murine		chimeric hu / mu	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCHLRCSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA
1015	hu BCMA ECD / E7 murine		chimeric hu / mu	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQPYCNASVTNSVKGTNA
1016	hu BCMA epitope cluster 3		human	aa	CQLRCSSNTPPLTCQRYC
1017	mac BCMA epitope cluster 3		macaque	aa	CQLRCSSTPPLTCQRYC
1018	hu BCMA epitope cluster 1		human	aa	MLQMAGQ
1019	hu BCMA epitope cluster 4		human	aa	NASVTNSVKGTNA
1020	mac BCMA epitope cluster 1		macaque	aa	MLQMARQ
1021	mac BCMA epitope cluster 4		macaque	aa	NASMTNSVKGMNA
1022	BCMA-101	BC 5G9	VH CDR1	aa	GFTFSNYDMA
1023	BCMA-101	BC 5G9	VH CDR2	aa	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	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSAASGFTFSNYDMAWVRQAPTKGLEWVASIITSGGDNYRDSVKGR FTVSRDNAKSTLYLQMDSLRSEDATYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSS
1029	BCMA-101	BC 5G9	VL	aa	ETVMTQSPTSMSTSIGERVTLNCKASQSVGINVDWYQQTPGQSPKLLIYGASNRHTGVPDRFTGSGF GRDFTLTISNVEAEDLAVYYCLQYGSIPFTFGSGTKLELK
1030	BCMA-101	BC 5G9	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSAASGFTFSNYDMAWVRQAPTKGLEWVASIITSGGDNYRDSVKGR FTVSRDNAKSTLYLQMDSLRSEDATYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGGSGG GGSETVMTQSPTSMSTSIGERVTLNCKASQSVGINVDWYQQTPGQSPKLLIYGASNRHTGVPDRFTG SGFGRDFTLTISNVEAEDLAVYYCLQYGSIPFTFGSGTKLELK

180

374

375

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

1031	BCMA-102	BC 244-A7	VH CDR1	aa	GYTFTNHIIH
1032	BCMA-102	BC 244-A7	VH CDR2	aa	YINPYNDDEYNEKFKG
1033	BCMA-102	BC 244-A7	VH CDR3	aa	DGYRDMMDVMDY
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	EVQLVEQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTNHIH HWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDDEYNEKFKG KATLTSDKSSTTAYMELSSLTSEDSAVYYCARDGYRDMMDVMDYWGQGT'TVTVSS
1038	BCMA-102	BC 244-A7	VL	aa	ELVMTQTPSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGGGKLEIK
1039	BCMA-102	BC 244-A7	scFv	aa	EVQLVEQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTNHIH HWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDDEYNEKFKG KATLTSDKSSTTAYMELSSLTSEDSAVYYCARDGYRDMMDVMDYWGQGT'TVTVSSGGGGSGGGSGG 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 RFTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDATATYYCARQDYITDYMGFAYWGQGT'LVTVSS
1047	BCMA-103	BC 263-A4	VL	aa	ELVMTQSPASLSASLGTVTIECRASEDIYNGLAWYQQKPGKSPQLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGS GTQYSLKISGMQPEDEANYFCQQSYKYPLTFGSGTKLEIK

375

376

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

1048	BCMA-103	BC 263-A4	scFv	aa	EVQLVEESGGGLLQPGRLSLKLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPTGLEWVASISTRGDITSYRDSVKG RFTISRDNASTLYLQMDSLRSEDATATYYCARQDYITDYMGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGG GELVMTQSPASLSASLGETVTIECRASEDIYNGLAWYQQKPKGSPQLLIYGASSLQDGVPSRFSGSG SGTQYSLKISGMQPEDEANYFCQQSYKYPLTFGSGTKLELKGS
1049	BCMA-104	BC 271-C3	VH CDR1	aa	GFTFSNFDMA
1050	BCMA-104	BC 271-C3	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYRDSVKG
1051	BCMA-104	BC 271-C3	VH CDR3	aa	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	EVQLVEESGGGLVQPGRLSLKLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPTRGLEWVASITTGGGDTYYRDSVKG RFTISRDNASTLYLQMDSLRSEDATATYYCVRHGYDGYHLFDYWGGASVTVSS
1056	BCMA-104	BC 271-C3	VL	aa	ELVMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNYLNWYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYSLTINSLEPEDFAVYYCQQYDISSYTFGAGTKLEIK
1057	BCMA-104	BC 271-C3	scFv	aa	EVQLVEESGGGLVQPGRLSLKLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPTRGLEWVASITTGGGDTYYRDSVKG RFTISRDNASTLYLQMDSLRSEDATATYYCVRHGYDGYHLFDYWGGASVTVSSGGGGSGGGGSGG 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

376

377

WO 2013/072406

PCT/EP2012/072699

1064	BCMA-105	BC 265-E5	VH	aa	EVQLVEESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPTRGLEWVASITTGGGDTYYRDSVKG RFTISRDNASTLYLQMDSLRSEDATATYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGT LVTVSS
1065	BCMA-105	BC 265-E5	VL	aa	ELVMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNHLNHWYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYSLTISSELEPEDFAMYYCQQYDSFPLTFGSGTKLEIK
1066	BCMA-105	BC 265-E5	scFv	aa	EVQLVEESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPTRGLEWVASITTGGGDTYYRDSVKG RFTISRDNASTLYLQMDSLRSEDATATYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSELVMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNHLNHWYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPSRFSG SGSGTDYSLTISSELEPEDFAMYYCQQYDSFPLTFGSGTKLEIK
1067	BCMA-106	BC271-B12	VH CDR1	aa	GFTFSNFDMA
1068	BCMA-106	BC271-B12	VH CDR2	aa	SITTGGGDTYYRDSVKG
1069	BCMA-106	BC271-B12	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
1070	BCMA-106	BC271-B12	VL CDR1	aa	RASQGISNNLN
1071	BCMA-106	BC271-B12	VL CDR2	aa	YTSNLQS
1072	BCMA-106	BC271-B12	VL CDR3	aa	QQFDTSPYT
1073	BCMA-106	BC271-B12	VH	aa	EVQLVEESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPTRGLEWVASITTGGGDTYYRDSVKG RFTISRDNASTLYLQMDSLRSEDATATYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGMVTVSS
1074	BCMA-106	BC271-B12	VL	aa	ELVMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNNLNHWYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYSLTISSELEPEDFAMYYCQQFDTSPYTFGAGTKLEIK
1075	BCMA-106	BC271-B12	scFv	aa	EVQLVEESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPTRGLEWVASITTGGGDTYYRDSVKG RFTISRDNASTLYLQMDSLRSEDATATYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSELVMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNNLNHWYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPSRFSG SGSGTDYSLTISSELEPEDFAMYYCQQFDTSPYTFGAGTKLEIK
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

377

378

WO 2013/072406

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	SQSTHVPLYT
1082	BCMA-107	BC 247-A4	VH	aa	EVQLVEQSGPELVKPGASVKISCKVSGYSFPDYYINWVKQRPQGQLEWIGWIYFASGNSEYNERFTG KATLTVDTSNTAYMQLSSLTSEDYAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTITVTVSS
1083	BCMA-107	BC 247-A4	VL	aa	ELVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGADFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPLYTFGGGTKLEIK
1084	BCMA-107	BC 247-A4	scFv	aa	EVQLVEQSGPELVKPGASVKISCKVSGYSFPDYYINWVKQRPQGQLEWIGWIYFASGNSEYNERFTG KATLTVDTSNTAYMQLSSLTSEDYAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SELVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDR FSGSGSGADFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPLYTFGGGTKLEIK
1085	BCMA-108	BC 246-B6	VH CDR1	aa	GYSFPDYYIN
1086	BCMA-108	BC 246-B6	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNE
1087	BCMA-108	BC 246-B6	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
1088	BCMA-108	BC 246-B6	VL CDR1	aa	RSSQSLVHSNGNTYLH
1089	BCMA-108	BC 246-B6	VL CDR2	aa	KVSNRFS
1090	BCMA-108	BC 246-B6	VL CDR3	aa	FQGSHPWT
1091	BCMA-108	BC 246-B6	VH	aa	EVQLVEQSGPQLVKPGASVKISCKVSGYSFPDYYINWVKQRPQGQLEWIGWIYFASGNSEYNERFTG KATLTVDTSNTAYMQLSSLTSEDYAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTITVTVSS
1092	BCMA-108	BC 246-B6	VL	aa	ELVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPGRF SGSGSGTDFTLKINRVEAEDLGVIYCFQGSHPWTFGGGTKLEIK
1093	BCMA-108	BC 246-B6	scFv	aa	EVQLVEQSGPQLVKPGASVKISCKVSGYSFPDYYINWVKQRPQGQLEWIGWIYFASGNSEYNERFTG KATLTVDTSNTAYMQLSSLTSEDYAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SELVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPGR FSGSGSGTDFTLKINRVEAEDLGVIYCFQGSHPWTFGGGTKLEIK

PCT/EP2012/072699

378

379

Claims

1. A binding molecule which is at least bispecific comprising a first and a second binding domain, wherein
 - (a) the first binding domain is capable of binding to epitope cluster 3 of BCMA (CQLRCSSNTPPLTCQRYC); and
 - (b) the second binding domain is capable of binding to the T cell CD3 receptor complex; andwherein epitope cluster 3 of BCMA corresponds to amino acid residues 24 to 41 of the sequence as depicted in SEQ ID NO: 1002.
2. The binding molecule according to claim 1, wherein the first binding domain is further capable of binding to epitope cluster 3 of macaque BCMA (CQLRCSSTPPLTCQRYC).
3. The binding molecule according to claim 1 or 2, wherein the second binding domain is capable of binding to CD3 epsilon.
4. The binding molecule according to any one of the preceding claims, wherein the second binding domain is capable of binding to human CD3 and to macaque CD3.
5. The binding molecule according to any one of the preceding claims, wherein the first and/or the second binding domain are derived from an antibody.
6. The binding molecule according to claim 5, which is selected from the group consisting of (scFv)₂, (single domain mAb)₂, scFv-single domain mAb, diabodies and oligomers thereof.
7. The binding molecule according to any one of the preceding claims, wherein the first binding domain comprises a VH region comprising CDR-H1, CDR-H2 and CDR-H3 and a VL region comprising CDR-L1, CDR-L2 and CDR-L3 selected from the group consisting of:
 - (1) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 1, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 2, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 3, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 4, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 5 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 6;

380

- (2) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 11, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 12, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 13, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 14, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 15 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 16;
- (3) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 21, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 22, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 23, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 24, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 25 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 26;
- (4) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 31, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 32, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 33, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 34, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 35 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 36;
- (5) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 41, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 42, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 43, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 44, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 45 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 46;
- (6) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 51, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 52, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 53, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 54, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 55 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 56;
- (7) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 61, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 62, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 63, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 64, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 65 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 66;
- (8) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 71, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 72, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 73, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 74, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 75 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 76;
- (9) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 161, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 162, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 163, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 164, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 165 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 166;
- (10) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 171, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 172, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 173, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 174,

381

- CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 175 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 176;
- (11) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 181, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 182, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 183, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 184, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 185 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 186;
- (12) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 191, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 192, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 193, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 194, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 195 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 196;
- (13) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 201, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 202, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 203, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 204, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 205 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 206;
- (14) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 211, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 212, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 213, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 214, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 215 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 216;
- (15) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 221, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 222, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 223, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 224, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 225 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 226;
- (16) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 311, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 312, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 313, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 314, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 315 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 316;
- (17) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 321, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 322, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 323, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 324, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 325 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 326;
- (18) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 331, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 332, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 333, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 334, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 335 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 336;

352

- (19) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 341, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 342, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 343, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 344, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 345 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 346;
- (20) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 351, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 352, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 353, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 354, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 355 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 356;
- (21) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 361, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 362, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 363, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 364, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 365 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 366;
- (22) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 371, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 372, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 373, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 374, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 375 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 376;
- (23) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 381, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 382, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 383, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 384, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 385 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 386;
- (24) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 581, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 582, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 583, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 584, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 585 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 586;
- (25) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 591, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 592, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 593, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 594, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 595 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 596;
- (26) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 601, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 602, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 603, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 604, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 605 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 606;
- (27) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 611, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 612, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 613, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 614,

383

- CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 615 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 616;
- (28) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 621, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 622, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 623, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 624, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 625 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 626;
- (29) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 631, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 632, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 633, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 634, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 635 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 636;
- (30) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 641, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 642, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 643, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 644, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 645 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 646;
- (31) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 651, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 652, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 653, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 654, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 655 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 656;
- (32) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 661, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 662, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 663, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 664, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 665 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 666;
- (33) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 671, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 672, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 673, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 674, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 675 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 676;
- (34) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 681, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 682, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 683, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 684, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 685 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 686;
- (35) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 691, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 692, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 693, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 694, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 695 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 696;

384

- (36) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 701, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 702, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 703, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 704, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 705 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 706;
- (37) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 711, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 712, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 713, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 714, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 715 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 716;
- (38) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 721, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 722, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 723, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 724, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 725 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 726;
- (39) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 731, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 732, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 733, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 734, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 735 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 736;
- (40) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 741, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 742, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 743, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 744, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 745 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 746;
- (41) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 751, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 752, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 753, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 754, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 755 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 756;
- (42) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 761, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 762, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 763, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 764, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 765 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 766;
- (43) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 771, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 772, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 773, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 774, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 775 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 776;
- (44) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 781, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 782, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 783, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 784,

385

- CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 785 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 786;
- (45) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 791, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 792, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 793, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 794, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 795 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 796;
- (46) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 801, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 802, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 803, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 804, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 805 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 806;
- (47) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 811, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 812, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 813, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 814, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 815 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 816;
- (48) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 821, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 822, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 823, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 824, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 825 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 826;
- (49) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 831, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 832, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 833, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 834, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 835 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 836;
- (50) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 961, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 962, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 963, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 964, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 965 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 966;
- (51) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 971, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 972, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 973, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 974, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 975 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 976;
- (52) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 981, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 982, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 983, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 984, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 985 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 986; and

386

- (53) CDR-H1 as depicted in SEQ ID NO: 991, CDR-H2 as depicted in SEQ ID NO: 992, CDR-H3 as depicted in SEQ ID NO: 993, CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 994, CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 995 and CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 996.
8. The binding molecule according to any one of the preceding claims, wherein the first binding domain comprises a VH region selected from the group consisting of VH regions as depicted in SEQ ID NO: 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, and SEQ ID NO: 997.
9. The binding molecule according to any one of the preceding claims, wherein the first binding domain comprises a VL region selected from the group consisting of VL regions as depicted in SEQ ID NO: 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, and SEQ ID NO: 998.

387

10. The binding molecule according to any one of the preceding claims, wherein the first binding domain comprises a VH region and a VL region selected from the group consisting of:
- (1) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 7, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 8;
 - (2) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 17, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 18;
 - (3) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 27, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 28;
 - (4) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 37, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 38;
 - (5) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 47, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 48;
 - (6) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 57, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 58;
 - (7) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 67, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 68;
 - (8) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 77, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 78;
 - (9) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 167, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 168;
 - (10) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 177, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 178;
 - (11) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 187, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 188;
 - (12) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 197, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 198;
 - (13) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 207, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 208;
 - (14) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 217, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 218;
 - (15) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 227, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 228;
 - (16) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 317, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 318;

388

- (17) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 327, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 328;
- (18) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 337, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 338;
- (19) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 347, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 348;
- (20) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 357, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 358;
- (21) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 367, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 368;
- (22) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 377, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 378;
- (23) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 387, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 388;
- (24) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 587, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 588;
- (25) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 597, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 598;
- (26) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 607, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 608;
- (27) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 617, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 618;
- (28) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 627, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 628;
- (29) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 637, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 638;
- (30) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 647, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 648;
- (31) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 657, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 658;
- (32) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 667, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 668;
- (33) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 677, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 678;

389

- (34) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 687, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 688;
- (35) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 697, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 698;
- (36) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 707, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 708;
- (37) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 717, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 718;
- (38) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 727, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 728;
- (39) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 737, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 738;
- (40) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 747, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 748;
- (41) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 757, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 758;
- (42) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 767, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 768;
- (43) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 777, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 778;
- (44) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 787, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 788;
- (45) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 797, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 798;
- (46) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 807, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 808;
- (47) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 817, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 818;
- (48) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 827, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 828;
- (49) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 837, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 838;
- (50) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 967, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 968;

390

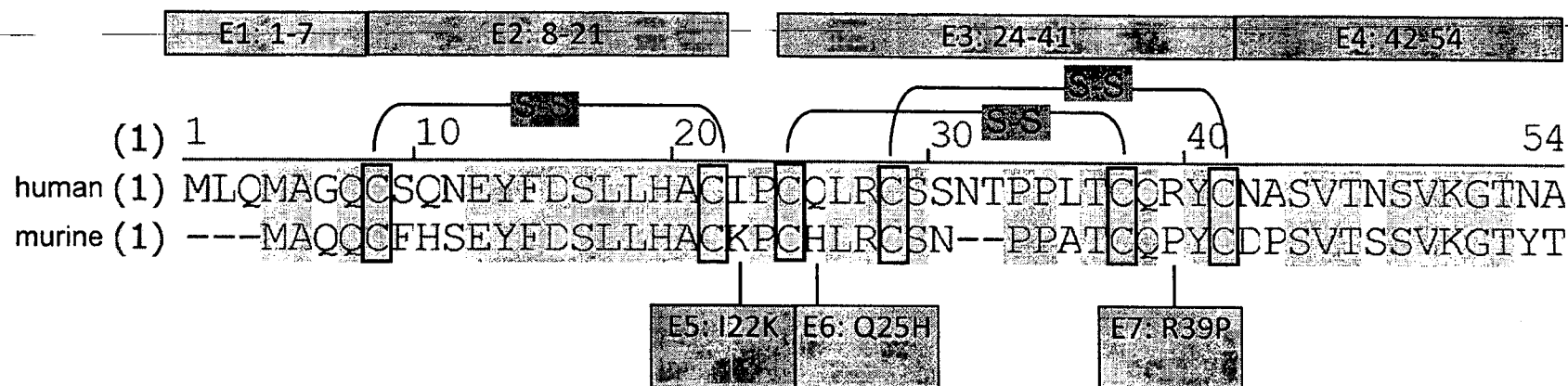
- (51) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 977, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 978;
- (52) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 987, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 988; and
- (53) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 997, and a VL region as depicted in SEQ ID NO: 998.
11. The binding molecule according to claim 10, wherein the first binding domain comprises an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO: 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, and SEQ ID NO: 999.
12. The binding molecule according to any one of claims 1-6 having the amino acid sequence shown in SEQ ID NO:340 or SEQ ID NO: 980.
13. The binding molecule according to any one of the preceding claims, characterized by an EC50 (pg/ml) of 350 or less, preferably 320 or less.
14. The binding molecule according to any one of the preceding claims, characterized by an EC50 (pg/ml) which equates to the EC50 (pg/ml) of any one of BC E5 33-B11-B8, BC 5G9 92-E10, BC 5G9 91-D2-B10, BC B12 33-A4-B2, BC 3A4 37-A11-G1, BC A7-27 C4-G7, BC C3 33-D7-B1, BC C3 33-F8-E6 B1.
15. A nucleic acid sequence encoding a binding molecule as defined in any one of claims 1 to 14

- 391
16. A vector comprising a nucleic acid sequence as defined in claim 15.
 17. A host cell transformed or transfected with the nucleic acid sequence as defined in claim 15 or with the vector as defined in claim 16.
 18. A process for the production of a binding molecule according to any one of claims 1 to 14, said process comprising culturing a host cell as defined in claim 17 under conditions allowing the expression of the binding molecule as defined in any one of claims 1 to 14 and recovering the produced binding molecule from the culture.
 19. A pharmaceutical composition comprising a binding molecule according to any one of claims 1 to 14, or produced according to the process of claim 18.
 20. The binding molecule according to any one of claims 1 to 14, or produced according to the process of claim 18 for use in the prevention, treatment or amelioration of a disease selected from the group consisting of plasma cell disorders, other B cell disorders that correlate with BCMA expression and autoimmune diseases.
 21. A method for the treatment or amelioration of a disease selected from the group consisting of plasma cell disorders, other B cell disorders that correlate with BCMA expression and autoimmune diseases, comprising the step of administering to a subject in need thereof the binding molecule according to any one of claims 1 to 14, or produced according to the process of claim 18.
 22. The method according to claim 21, wherein the plasma cell disorder is selected from the group consisting of multiple myeloma, plasmacytoma, plasma cell leukemia, macroglobulinemia, amyloidosis, Waldenstrom's macroglobulinemia, solitary bone plasmacytoma, extramedullary plasmacytoma, osteosclerotic myeloma, heavy chain diseases, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and smoldering multiple myeloma.
 23. The method according to claim 21, wherein the autoimmune disease is systemic lupus erythematoses.

392

24. A kit comprising a binding molecule as defined in any one of claims 1 to 14, a nucleic acid molecule as defined in claim 15, a vector as defined in claim 16, and/or a host cell as defined in claim 17.
25. Use of epitope cluster 3 of BCMA for the generation of a binding molecule, preferably an antibody, which is capable of binding to BCMA, wherein epitope cluster 3 of BCMA corresponds to amino acid residues 24 to 41 of the sequence as depicted in SEQ ID NO: 1002.
26. A method for the generation of an antibody, preferably a bispecific binding molecule, which is capable of binding to BCMA, comprising
 - (a) immunizing an animal with a polypeptide comprising epitope cluster 3 of BCMA, wherein epitope cluster 3 of BCMA corresponds to amino acid residues 24 to 41 of the sequence as depicted in SEQ ID NO: 1002,
 - (b) obtaining said antibody, and
 - (c) optionally converting said antibody into a bispecific binding molecule which is capable of binding to human BCMA and preferably to the T cell CD3 receptor complex.

Figure 1

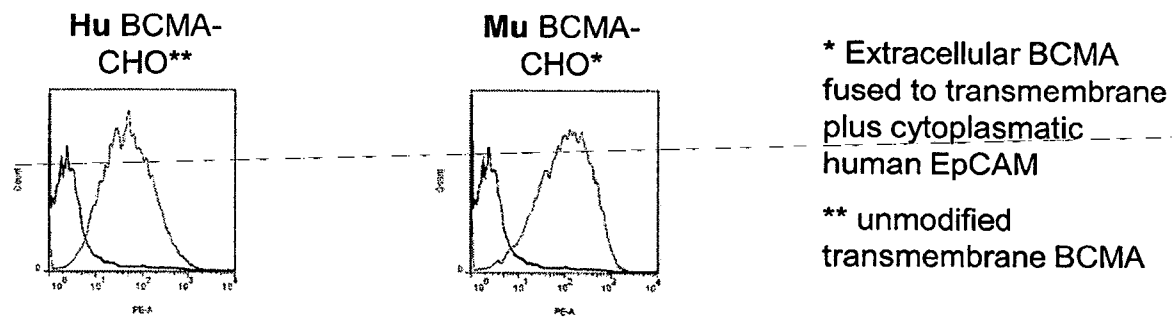


1/18

- E1: N-terminal domain
- E2: First disulfide bound defined domain
- E3: Second (double) disulfide bound defined domain
- E4: C-terminal extracellular domain
- E5: Inter-E2/E3 point mutation
- E6+E7: E3 point mutations

394

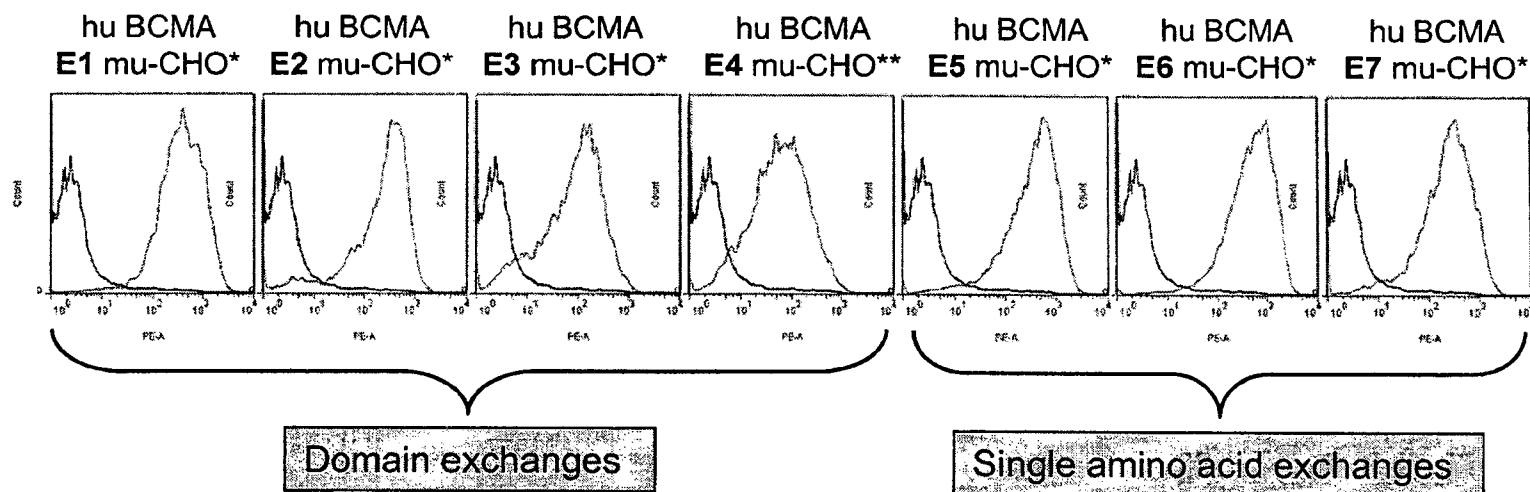
Figure 2a



WO 2013/072406

2/18

Figure 2b

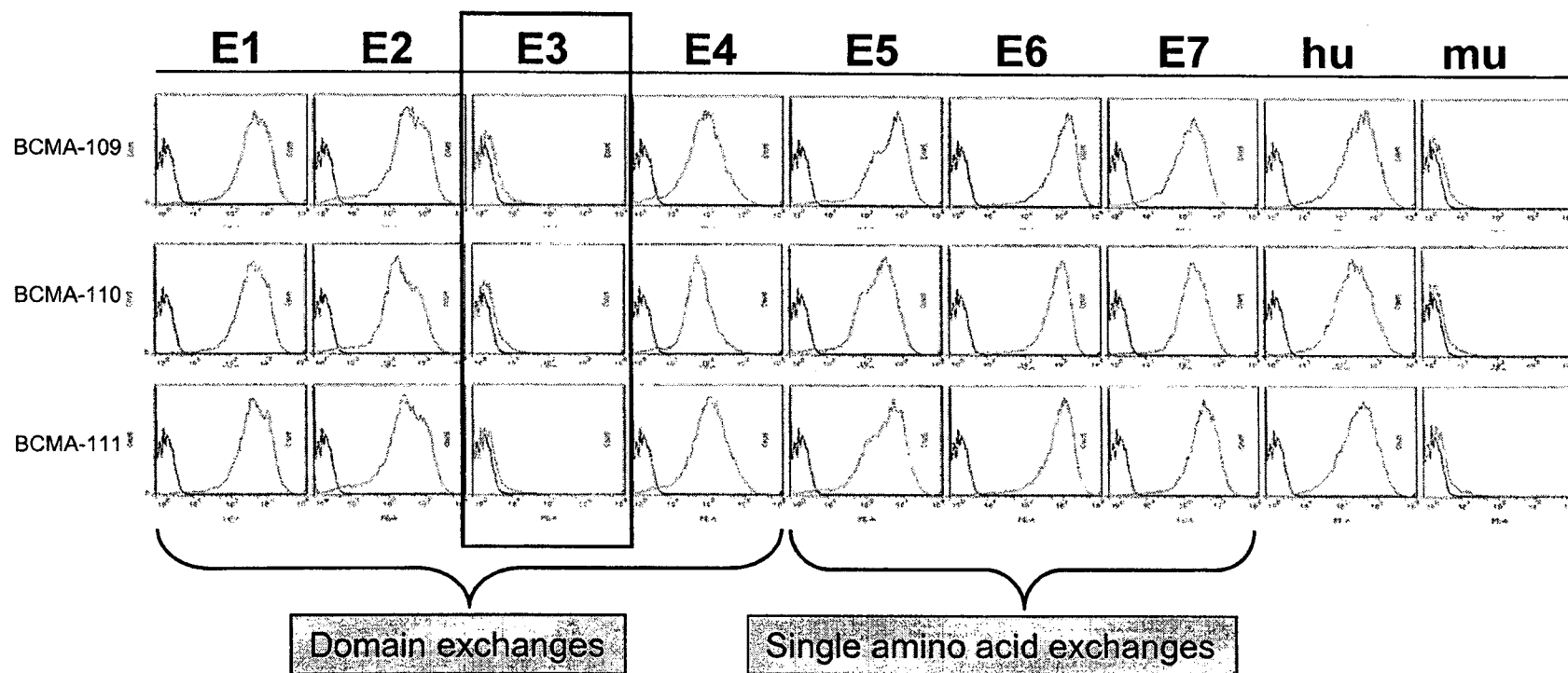


PCT/EP2012/072699

2994

Figure 3

WO 2013/072406

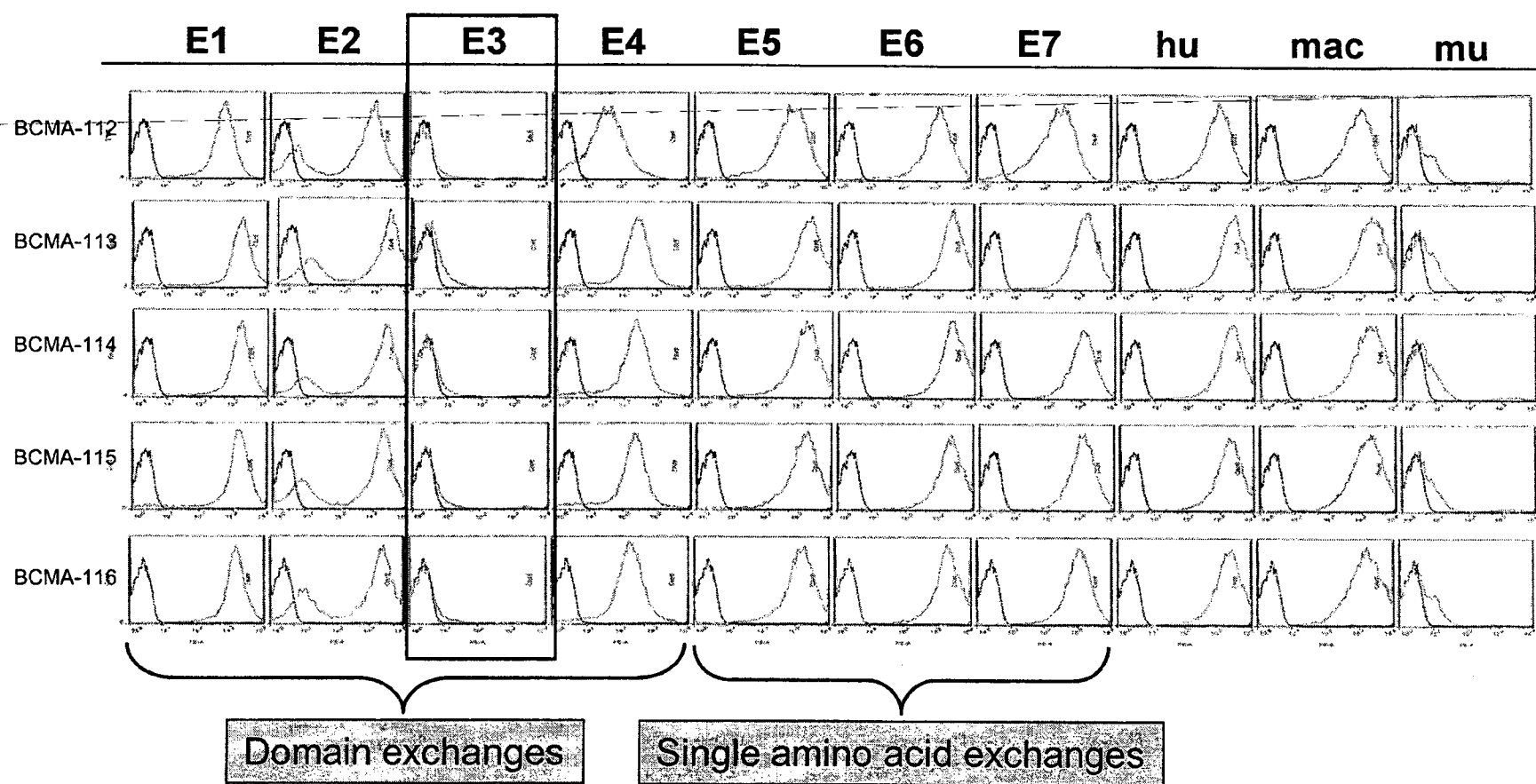


3/18

PCT/EP2012/072699

396

Figure 3 (continued)



4/18

WO 2013/072406

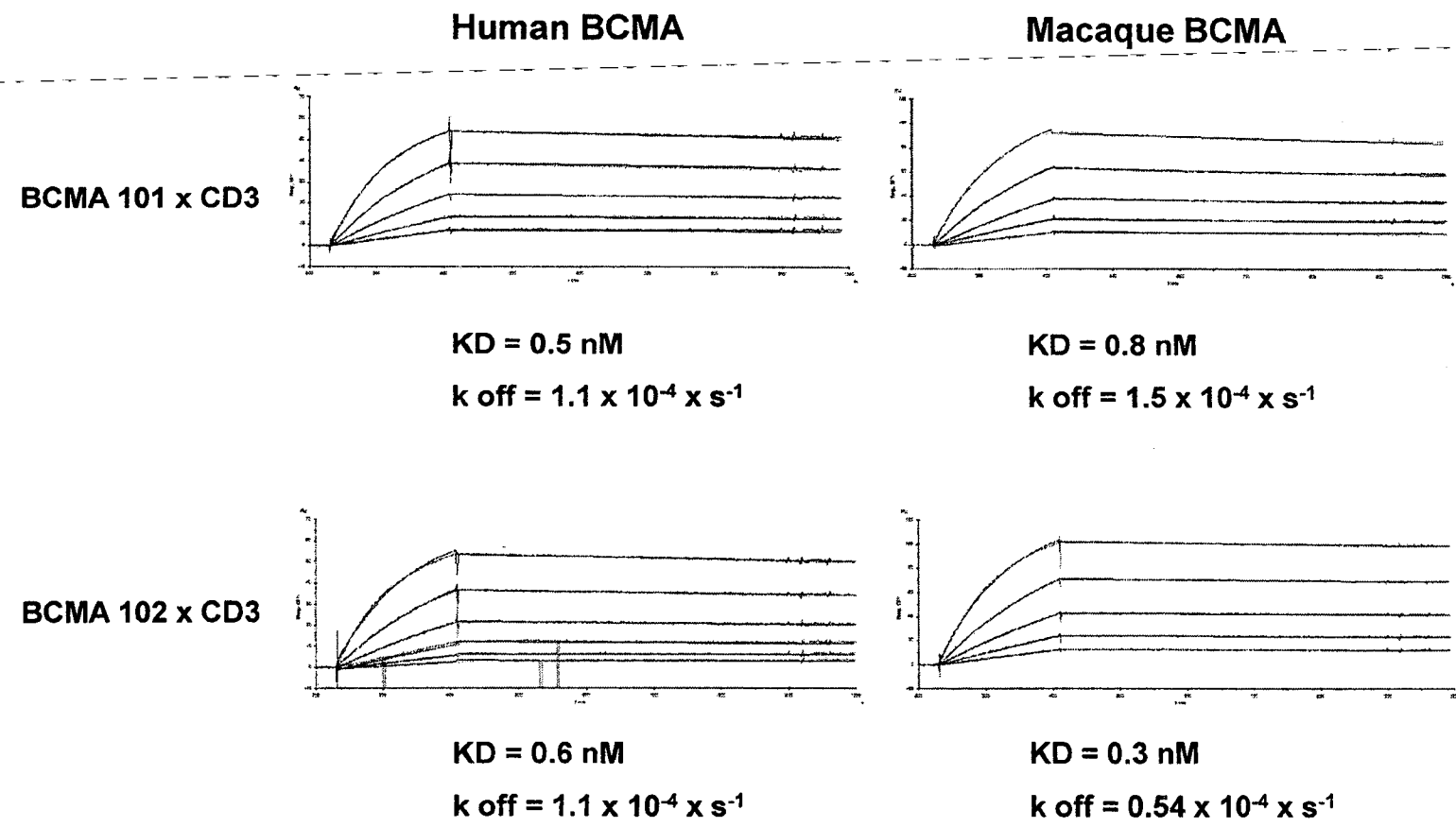
PCT/EP2012/072699

396

397

Figure 4

WO 2013/072406



5/18

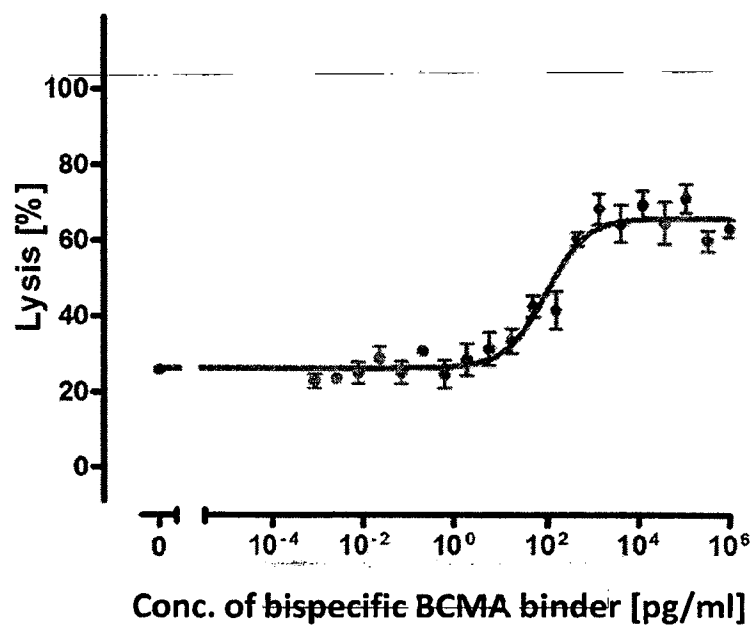
PCT/EP2012/072699

397

398

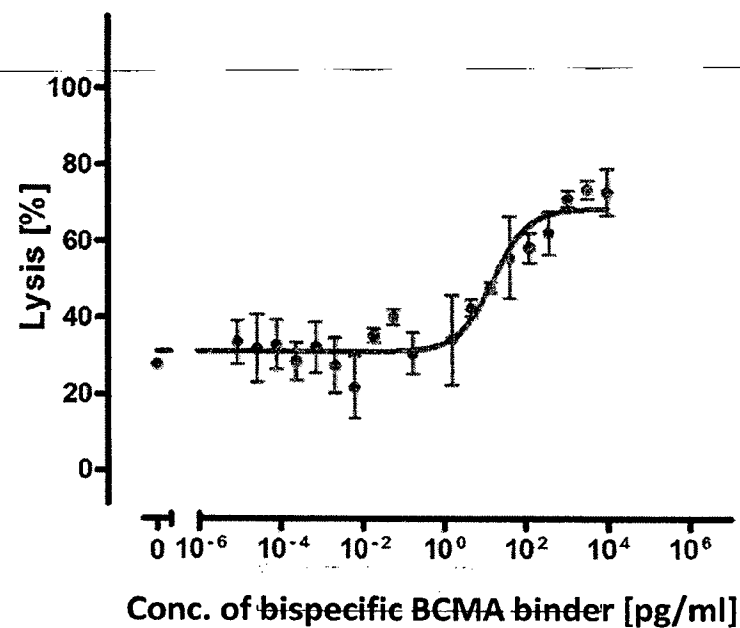
WO 2013/072406

Figure 5



Target: human BCMA-transfected CHO cells

EC₅₀ = 44.4 pg/ml



Target: macaque BCMA-transfected CHO cells

EC₅₀ = 14.2 pg/ml

6/18

PCT/EP2012/072699

398

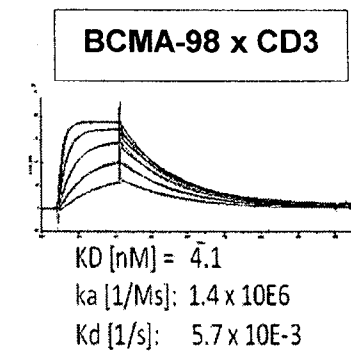
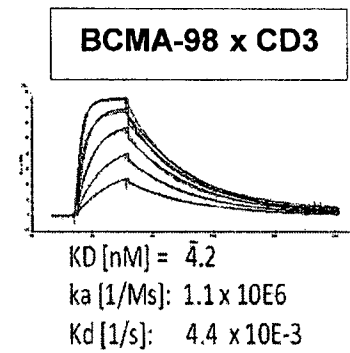
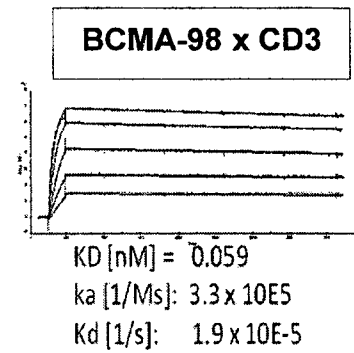
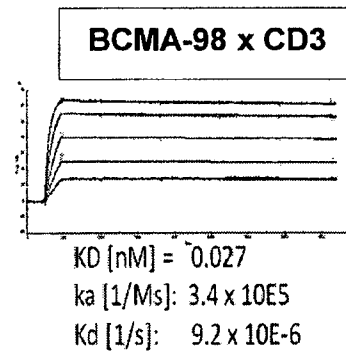
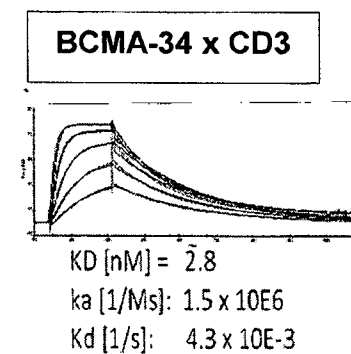
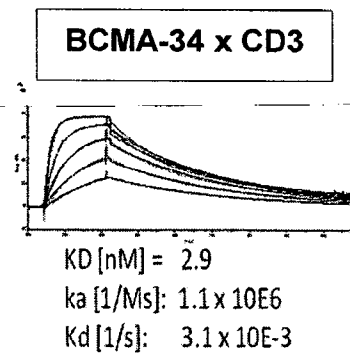
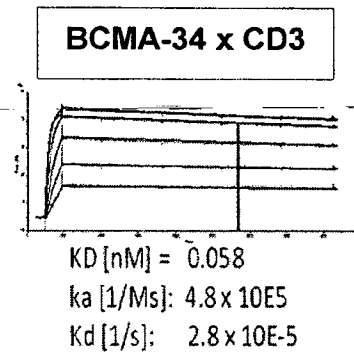
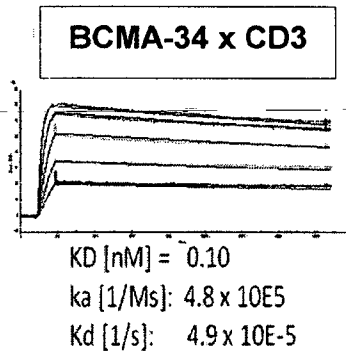
Figure 6

Human BCMA

Macaque BCMA

Human CD3

Macaque CD3

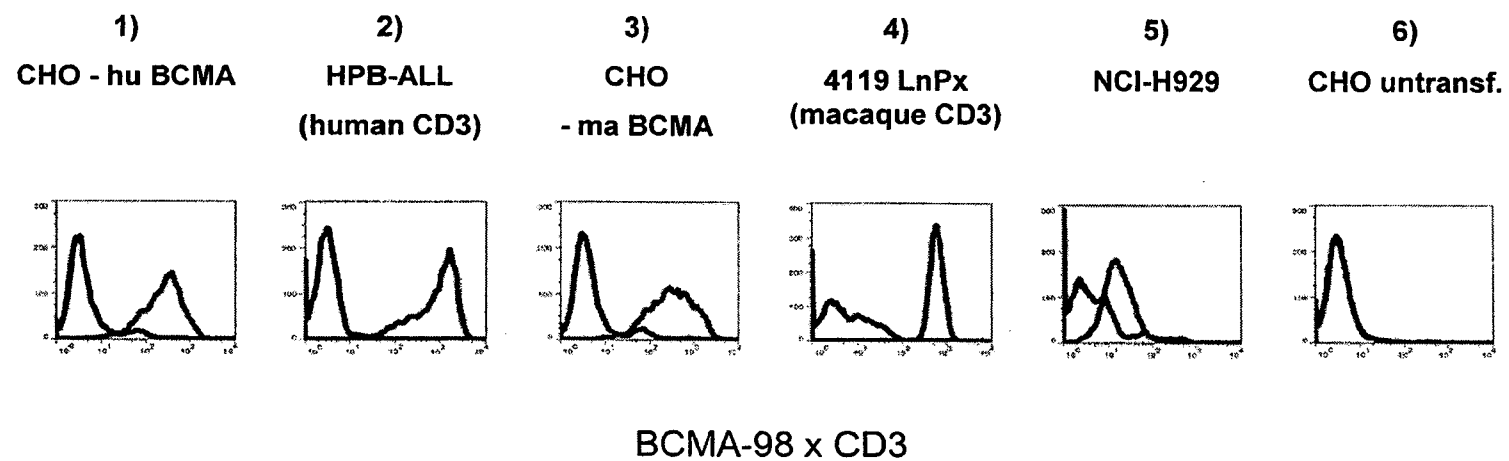


7/18

400

Figure 7

WO 2013/072406



8/18

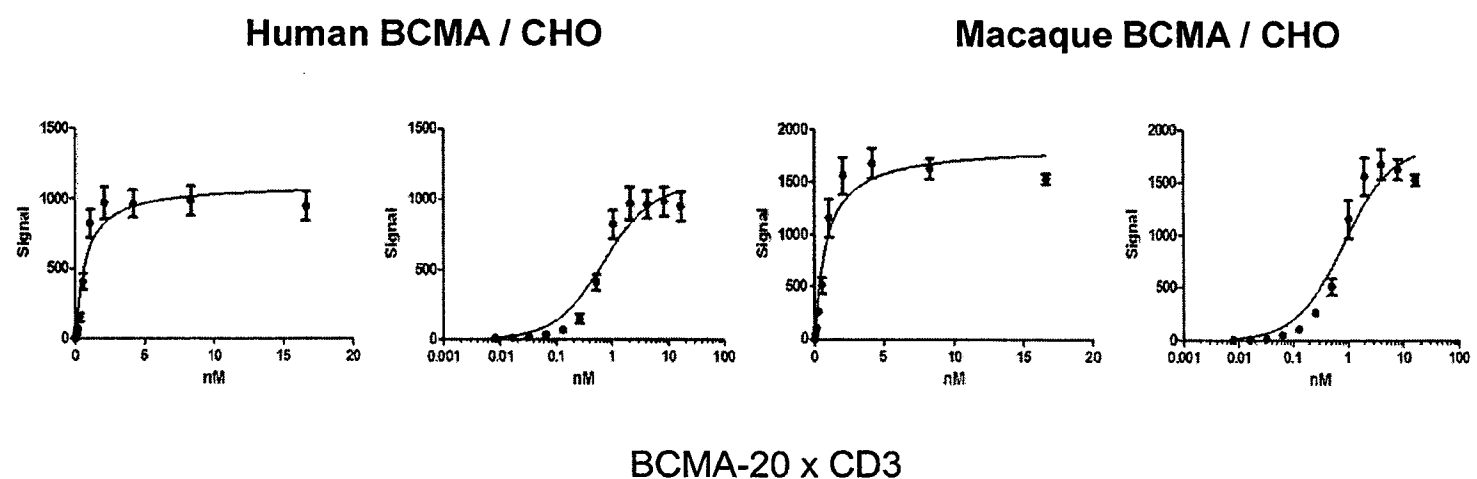
PCT/EP2012/072699

400

401

WO 2013/072406

Figure 8

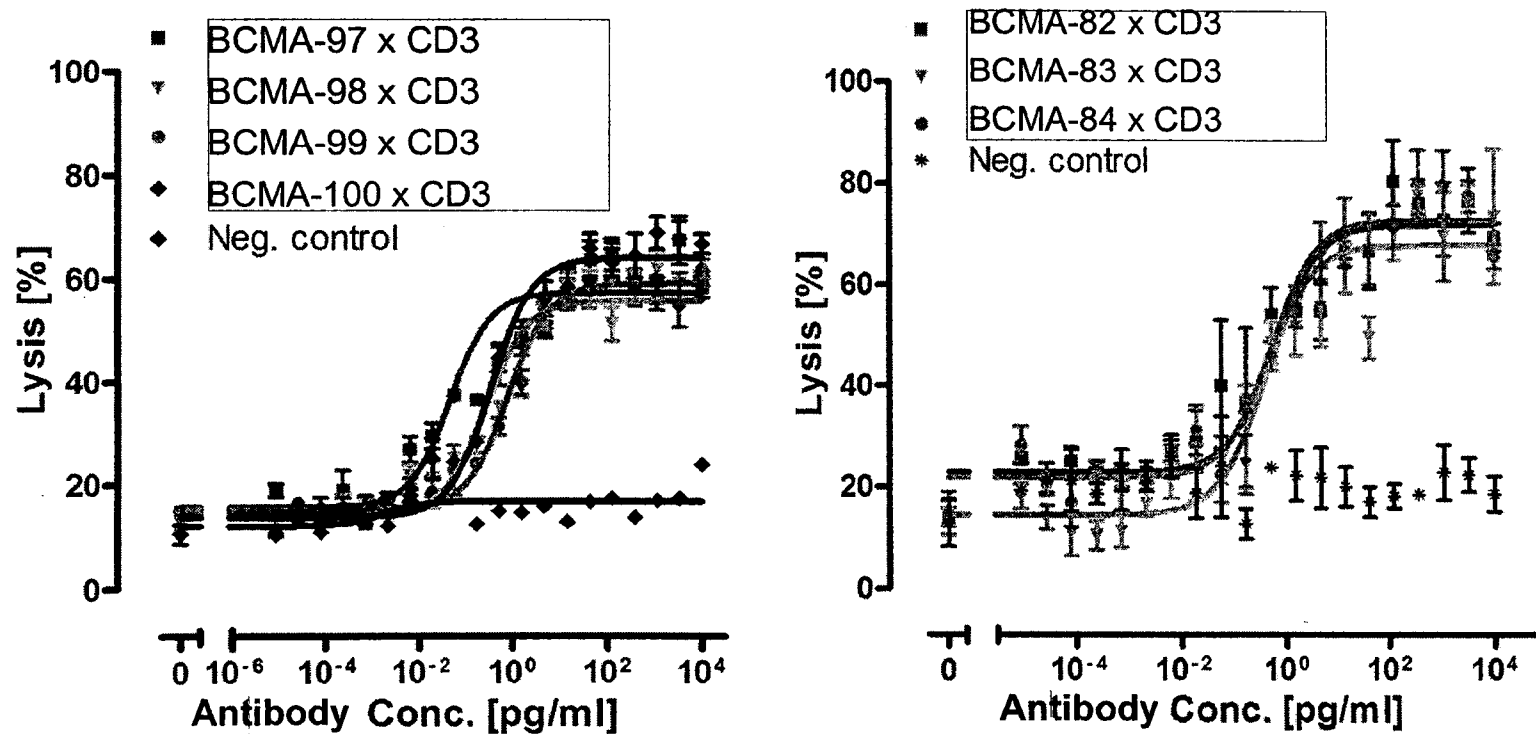


9/18

PCT/EP2012/072699

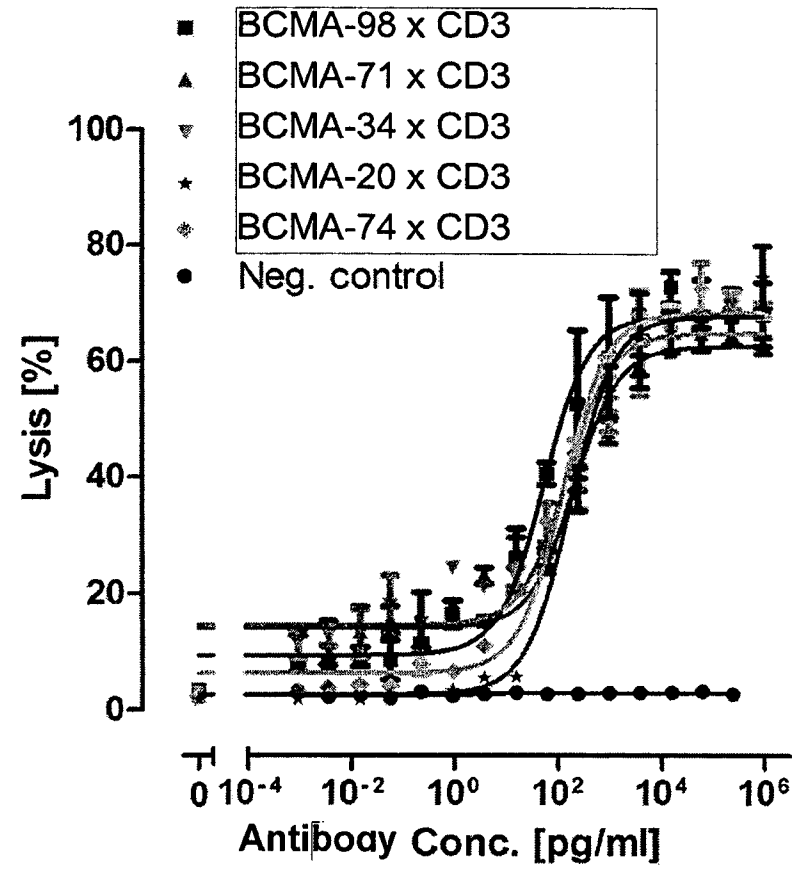
401

Figure 9



10/18

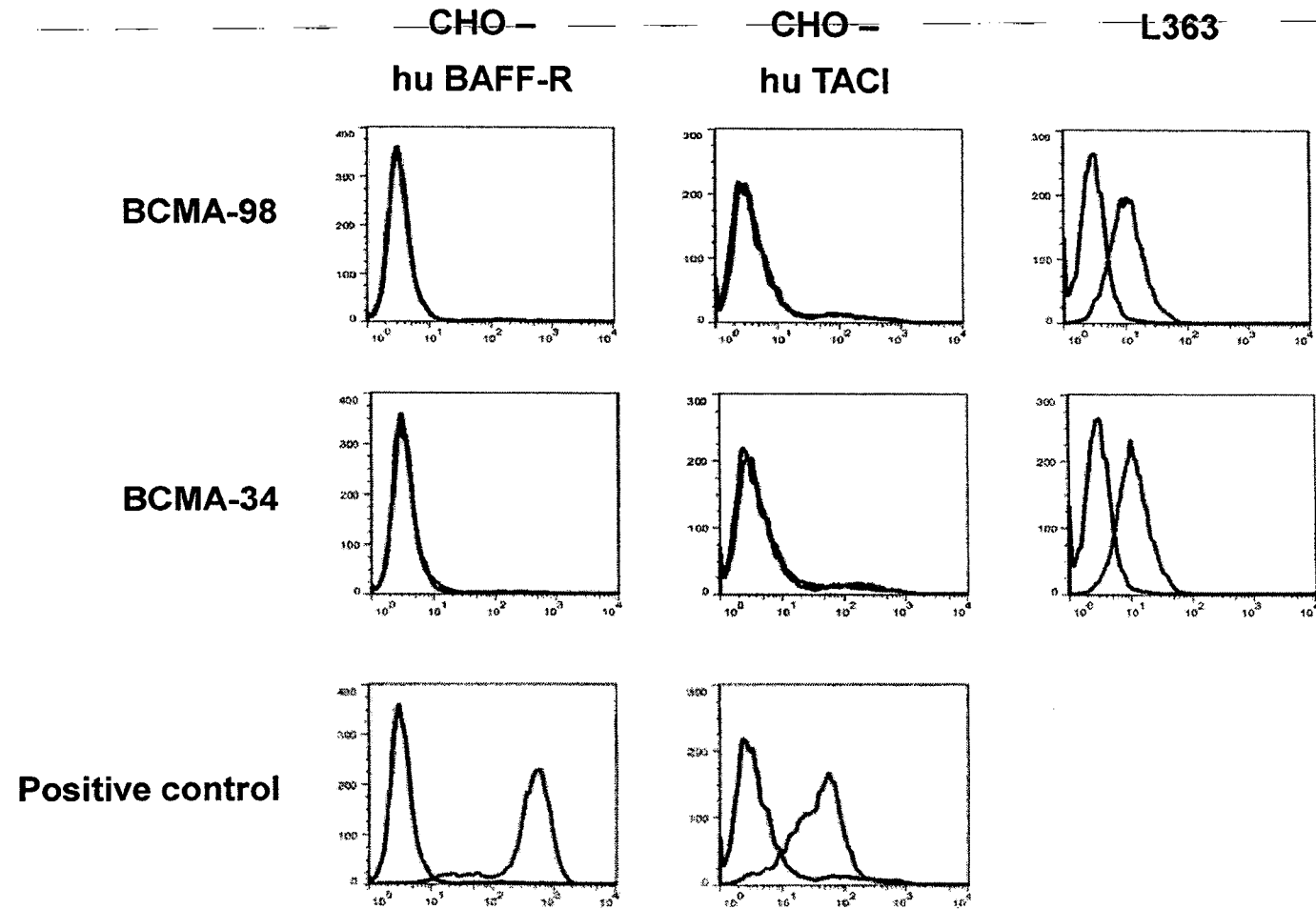
Figure 10



11/18

404

Figure 11

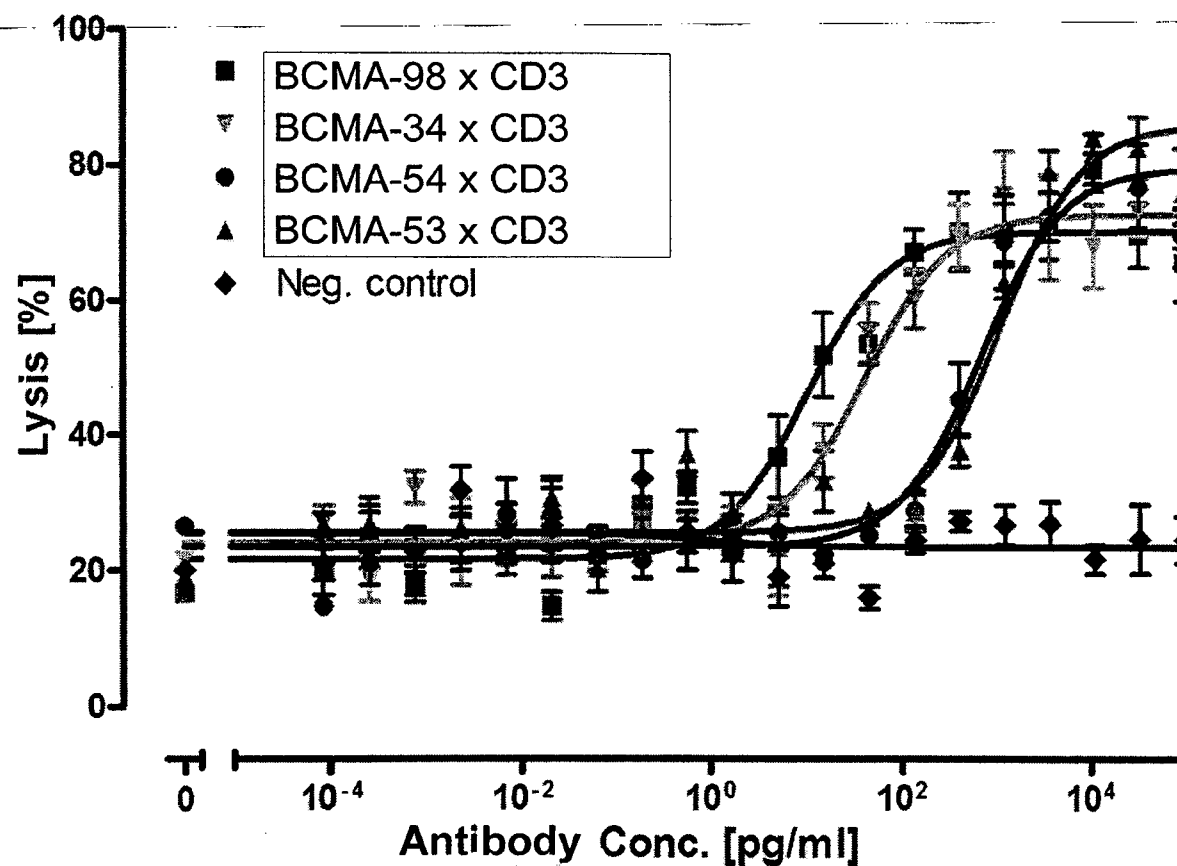


W/O 2013/072406

PCT/EP2012/072699

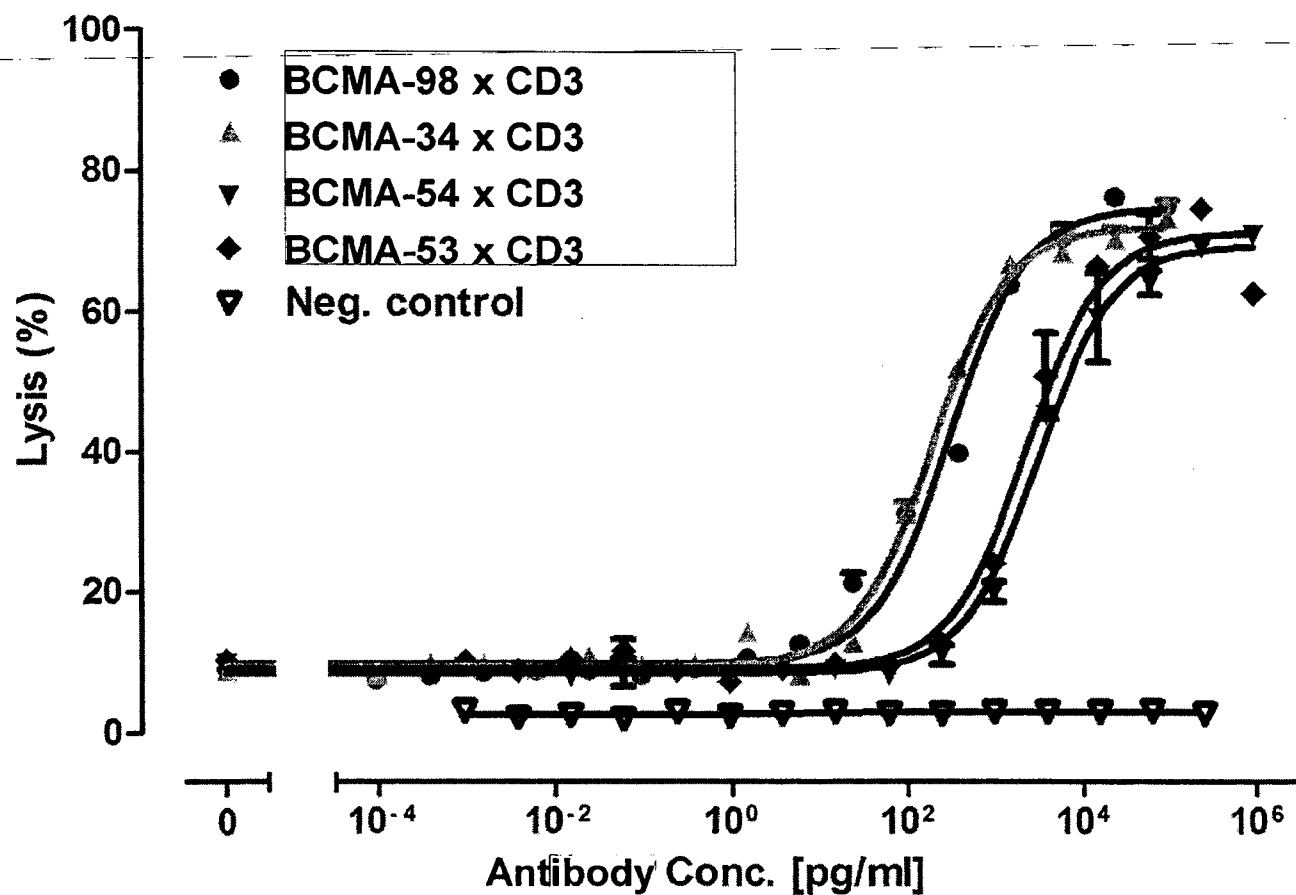
404

Figure 12



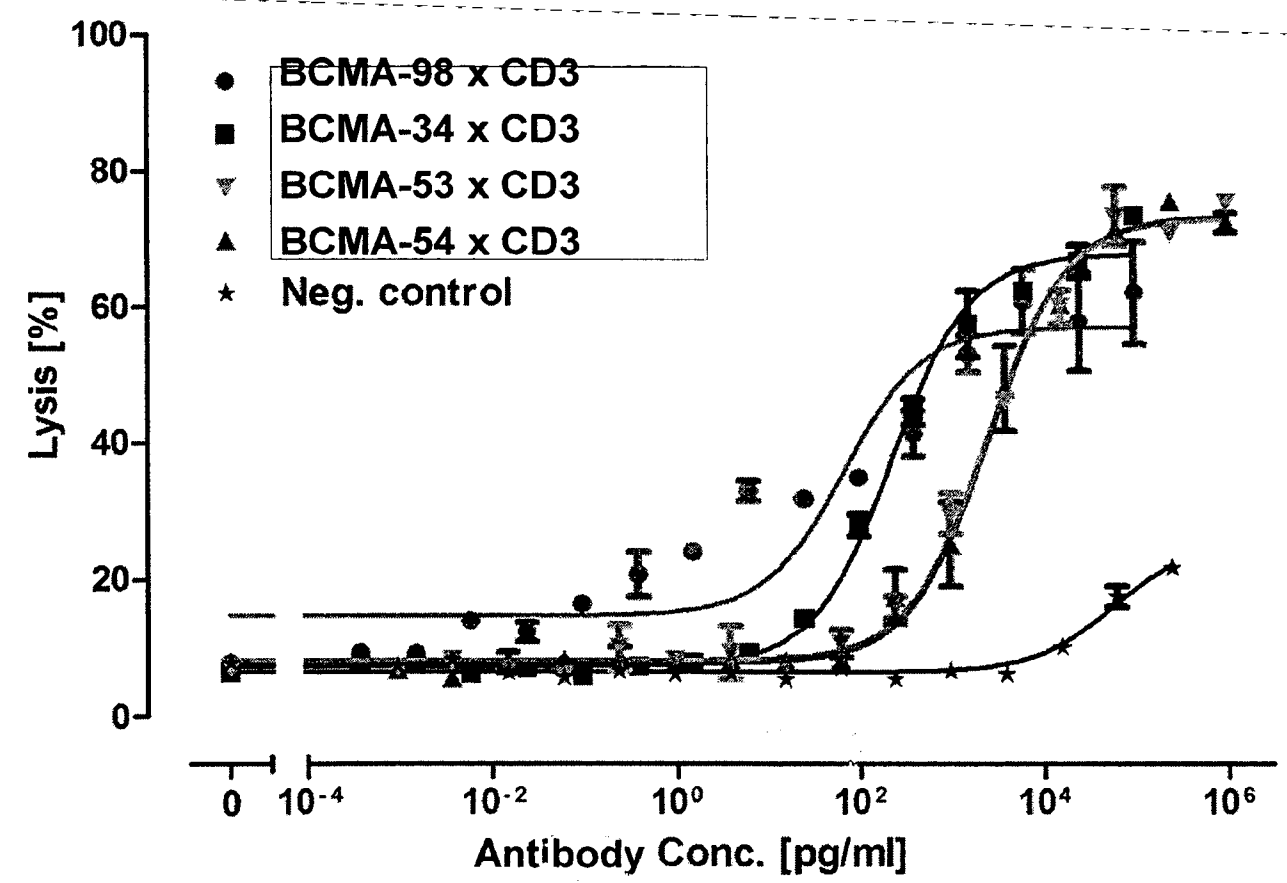
13/18

Figure 13



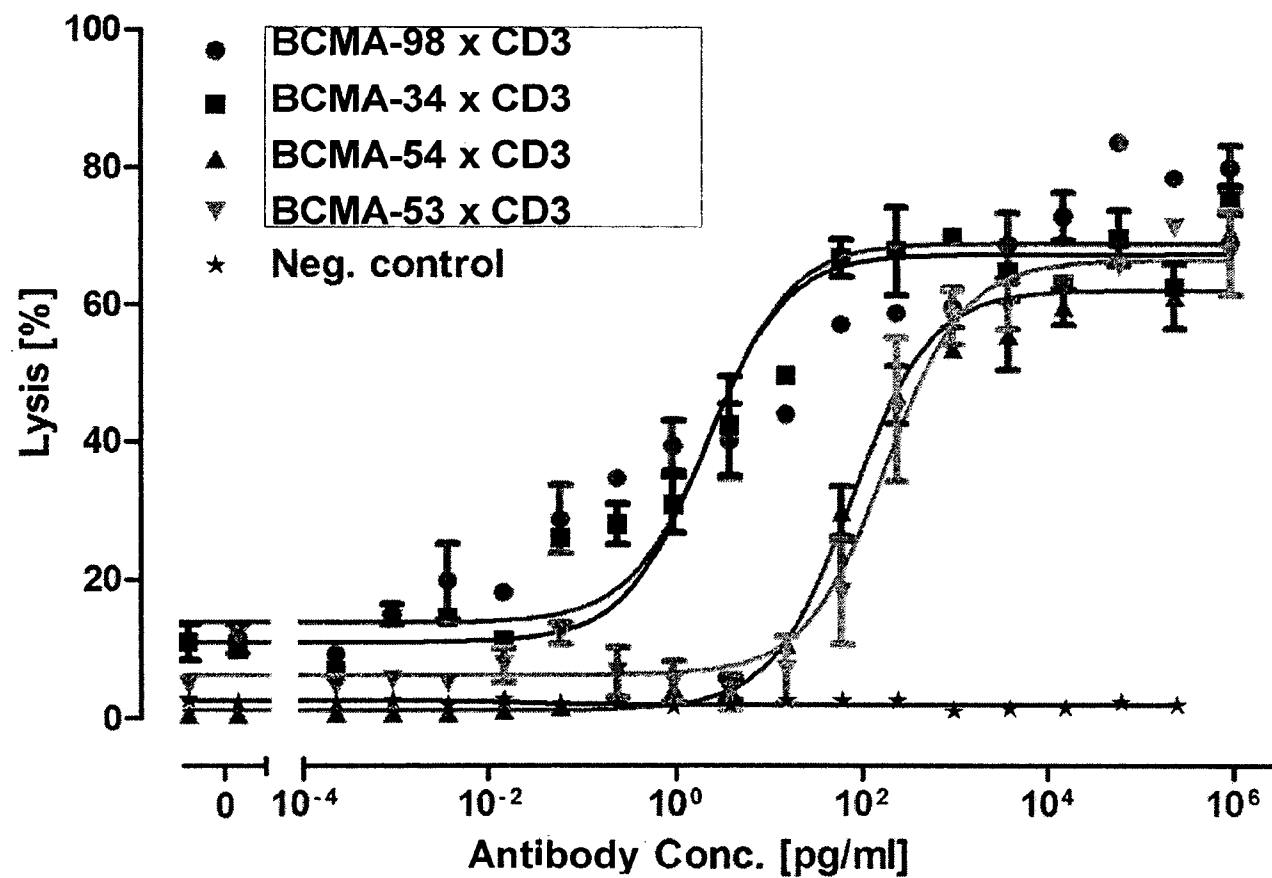
14/18

Figure 14



15/18

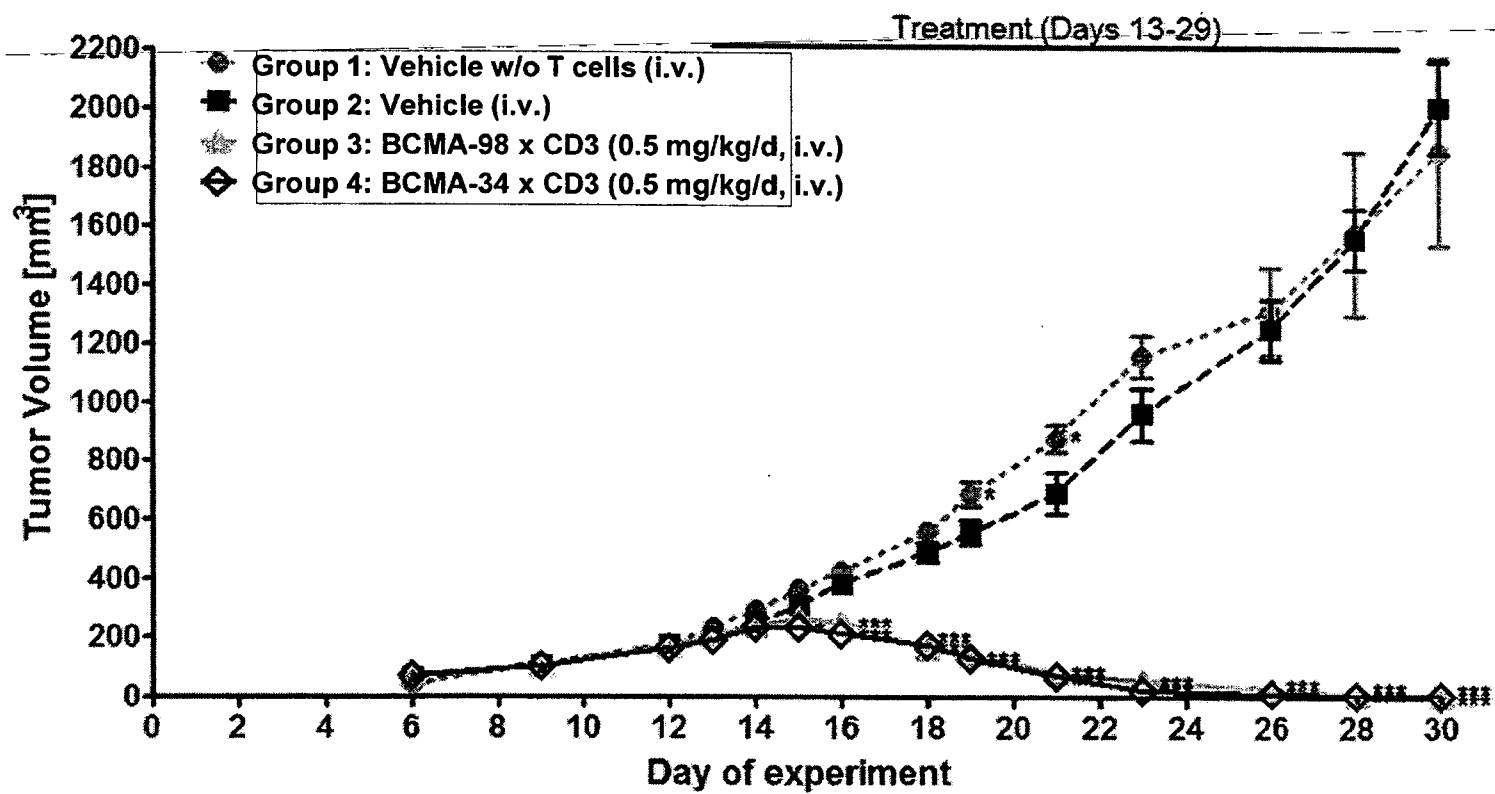
Figure 15



16/18

409

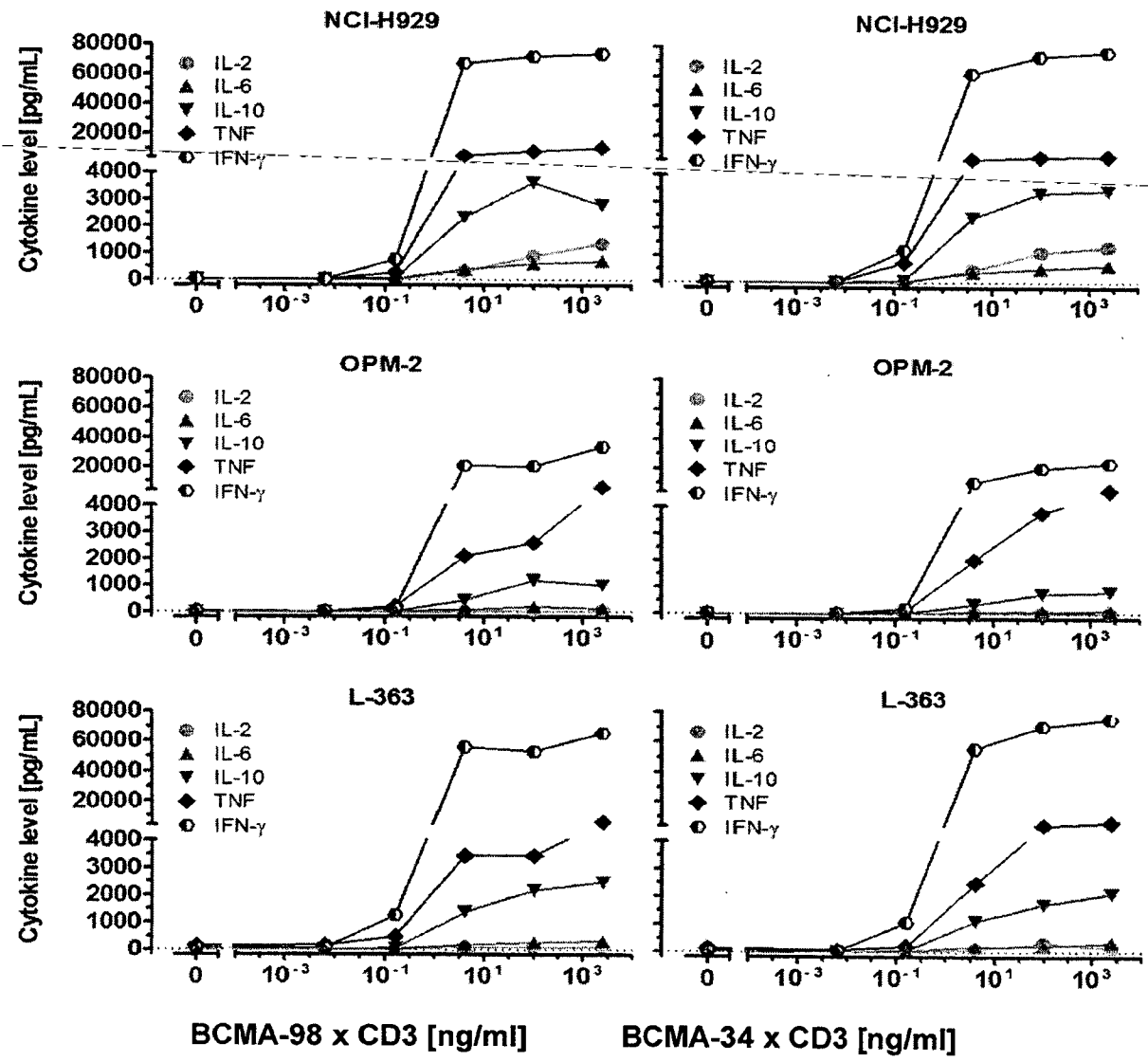
Figure 16



17/18

409

Figure 17



WFO 2013/072406

18/18

PCT/EP2012/072699

410

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/072699

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/28 A61K39/395 A61P35/02 A61P37/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EP0-Internal, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RYAN MAUREEN C ET AL: "Antibody targeting of B-cell maturation antigen on malignant plasma cells", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, AMERICAN ASSOCIATION OF CANCER RESEARCH, US, vol. 6, no. 11, 1 November 2007 (2007-11-01), pages 3009-3018, XP002581270, ISSN: 1535-7163 cited in the application	25,26
Y	the whole document ----- -/--	1-24

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 March 2013

Date of mailing of the international search report

27/03/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ferreira, Roger

412

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/072699

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/132058 A2 (ZYMOGENETICS INC [US]; UNIV WASHINGTON [US]; GROSS JANE A [US]; ELKON) 29 October 2009 (2009-10-29) the whole document in particular abstract page 2, line 30 - page 6, line 17 page 24, line 13 - page 25, line 13 page 26, line 30 - page 29, line 30 page 36, lines 23-32 page 38, line 33 - page 39, line 19 claims 1-33; figures 1-10; examples 1, 2 -----	1-26
X	WO 02/066516 A2 (ZYMOGENETICS INC [US]) 29 August 2002 (2002-08-29) cited in the application -----	25,26
Y	the whole document in particular abstract page 2, lines 30-36 page 3, lines 10-35 page 6, line 26 - page 7, line 9 page 13, lines 1-12 page 14, lines 22-28 page 27, line 22 - page 29, line 16 claims 1-24; figure 1; examples 1-4 -----	1-24
Y	WO 2004/106383 A1 (MICROMET AG [DE]; KUFR PETER [DE]; BERRY MEERA [DE]; OFFNER SONJA [DE]) 9 December 2004 (2004-12-09) -----	1-24
A	the whole document -----	25,26
A	WO 01/87977 A2 (AMGEN INC [US]) 22 November 2001 (2001-11-22) the whole document -----	1-26
X,P	WO 2012/066058 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; MICROMET GMBH [DE]; BORGES ERIC [AT]; H) 24 May 2012 (2012-05-24) the whole document -----	1-26

413

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

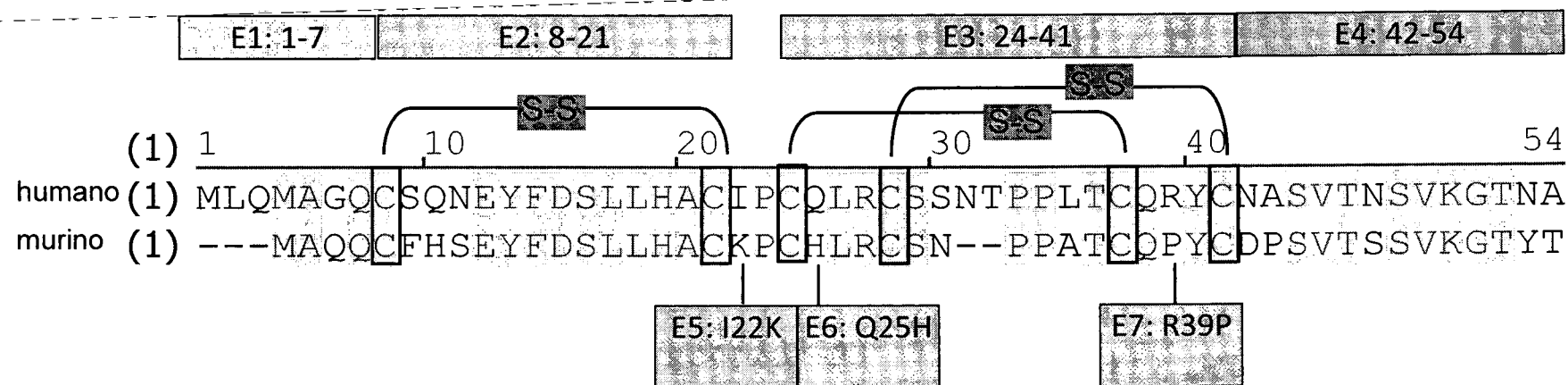
Information on patent family members

International application No
PCT/EP2012/072699

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009132058	A2	29-10-2009	AU 2009239437 A1 CA 2720682 A1 EP 2283355 A2 JP 2011523455 A US 2009325196 A1 WO 2009132058 A2	29-10-2009 29-10-2009 16-02-2011 11-08-2011 31-12-2009 29-10-2009
WO 02066516	A2	29-08-2002	AU 2002238052 A1 CA 2438682 A1 EP 1362061 A2 EP 2301971 A1 JP 2004533997 A JP 2011037895 A US 2003012783 A1 US 2007048220 A1 US 2007048221 A1 US 2007048319 A1 US 2007049735 A1 US 2009092545 A1 US 2009092611 A1 US 2009155281 A1 US 2009186030 A1 US 2012034159 A1 WO 02066516 A2	04-09-2002 29-08-2002 19-11-2003 30-03-2011 11-11-2004 24-02-2011 16-01-2003 01-03-2007 01-03-2007 01-03-2007 01-03-2007 09-04-2009 09-04-2009 18-06-2009 23-07-2009 09-02-2012 29-08-2002
WO 2004106383	A1	09-12-2004	AU 2004242847 A1 BR PI0410338 A CA 2522894 A1 JP 5010281 B2 JP 2007530435 A KR 20060015602 A NZ 543202 A WO 2004106383 A1	09-12-2004 30-05-2006 09-12-2004 29-08-2012 01-11-2007 17-02-2006 30-04-2008 09-12-2004
WO 0187977	A2	22-11-2001	AT 361318 T AU 6155701 A AU 6311401 A AU 2001261557 B2 CA 2408617 A1 DE 60128216 T2 EP 1280826 A2 ES 2287130 T3 JP 2003533218 A MX PA02011130 A US 2002081296 A1 US 2002086018 A1 WO 0187977 A2 WO 0187979 A2	15-05-2007 26-11-2001 26-11-2001 30-06-2005 22-11-2001 10-01-2008 05-02-2003 16-12-2007 11-11-2003 10-03-2003 27-06-2002 04-07-2002 22-11-2001 22-11-2001
WO 2012066058	A1	24-05-2012	NONE	

414

Figura 1

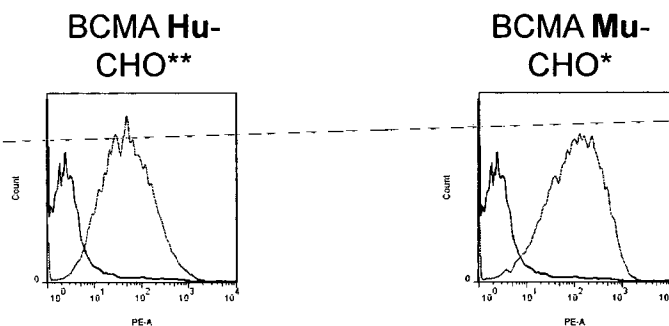


1/18

- 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

414

Figura 2a



* BCMA extracelular
fusionada a EpCAM humano
transmembrana más
citoplasmático

** BCMA transmembrana no
modificado

2/18

Figura 2b

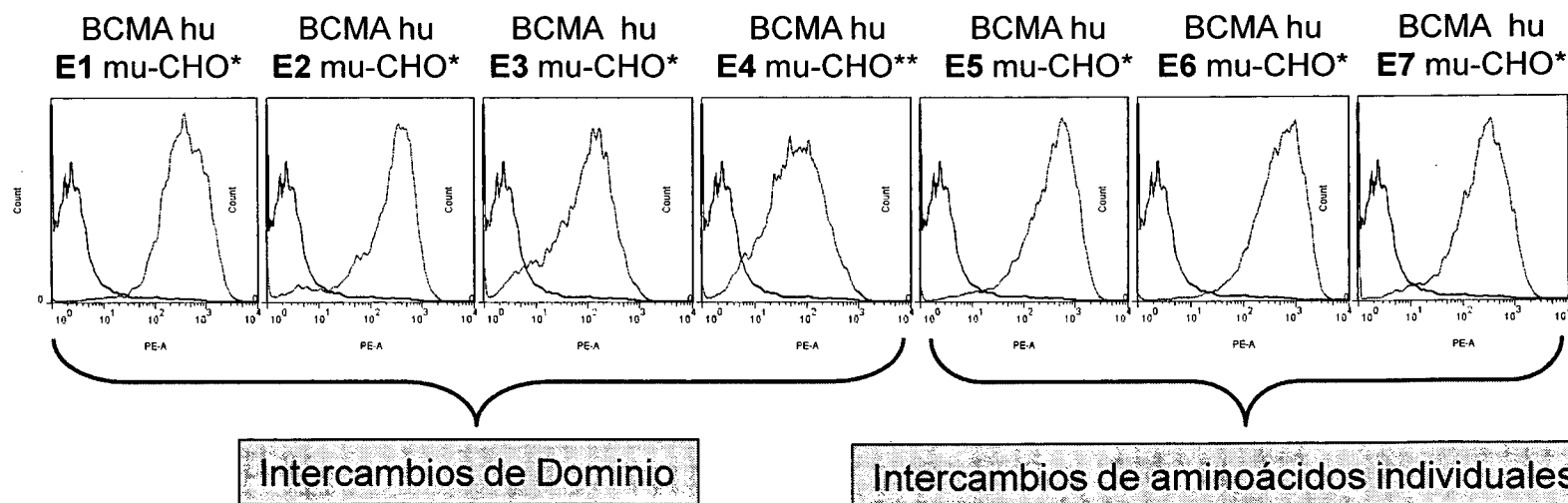


Figura 3

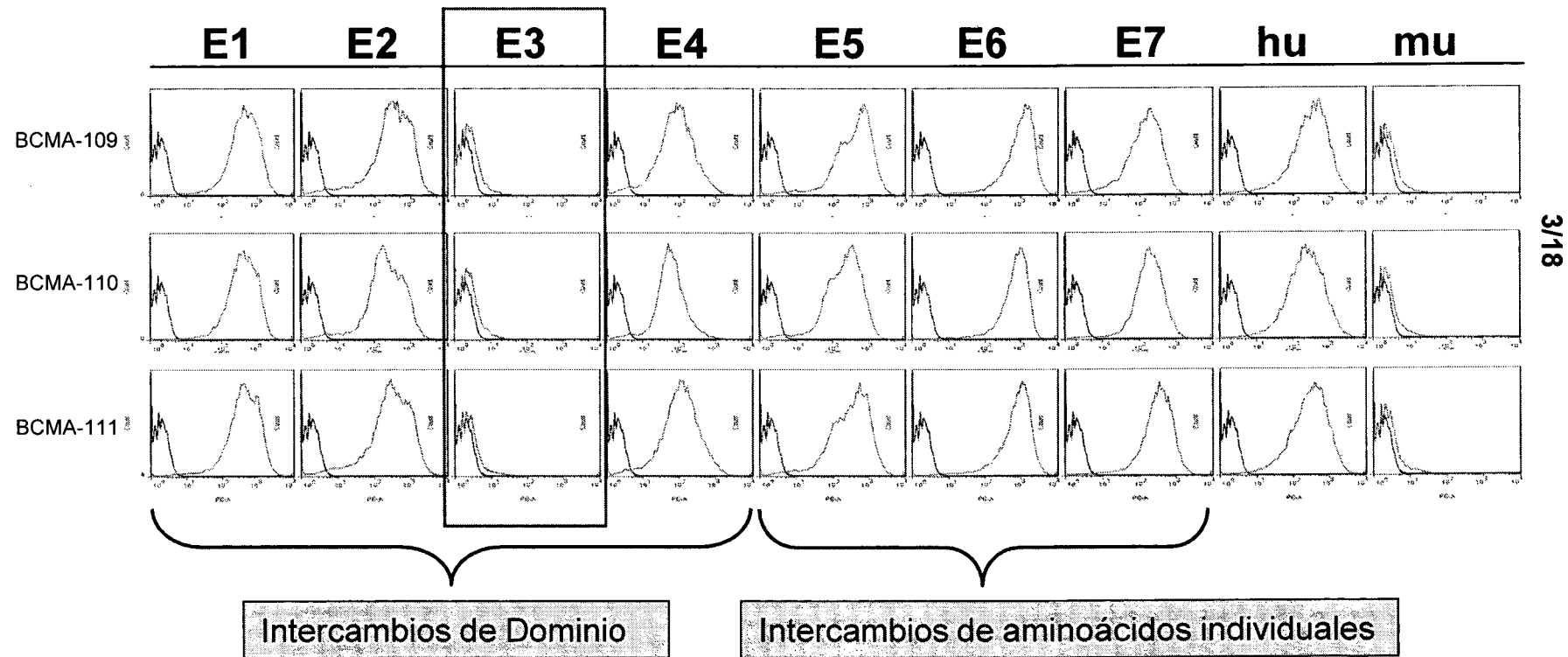
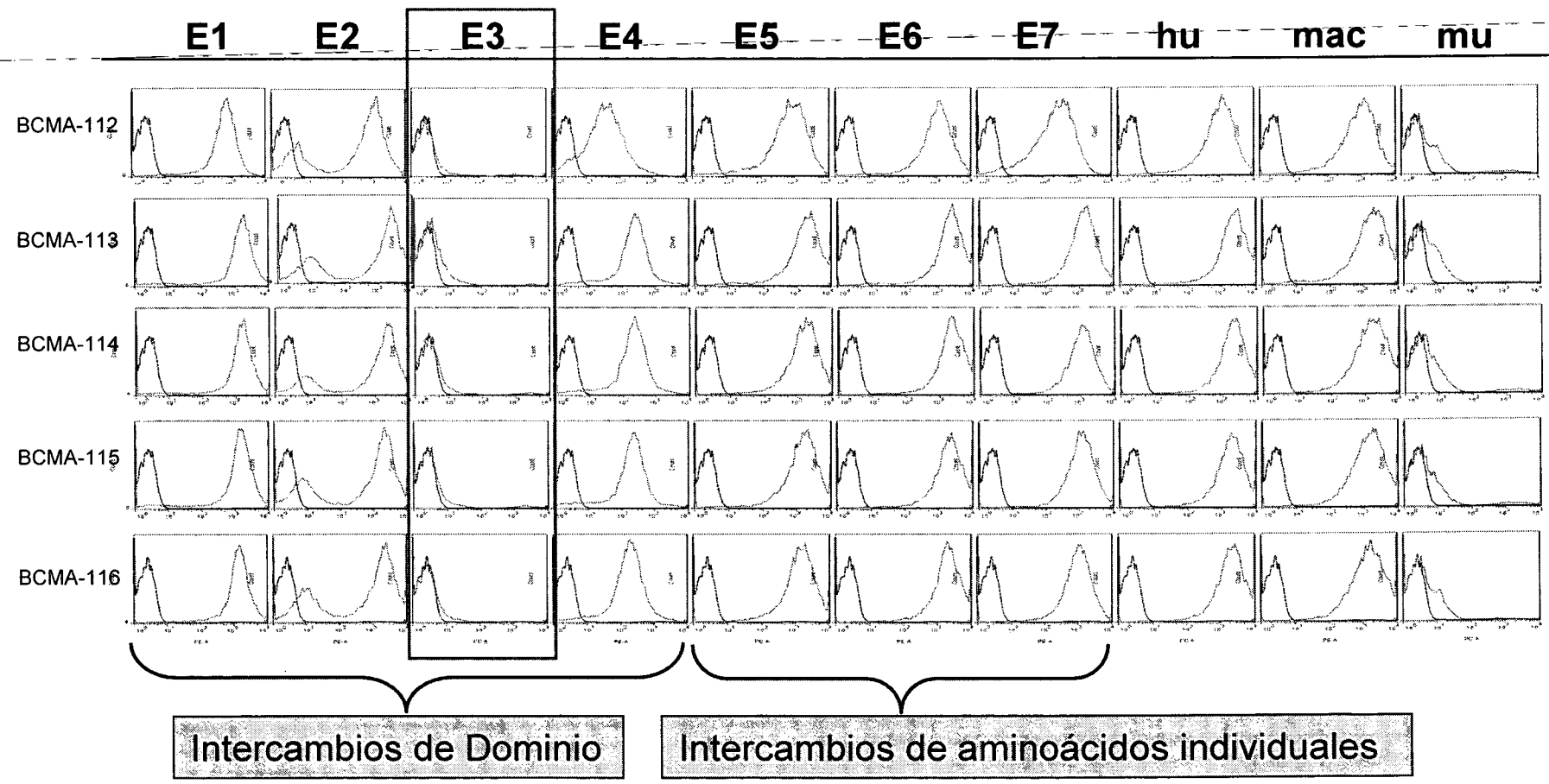
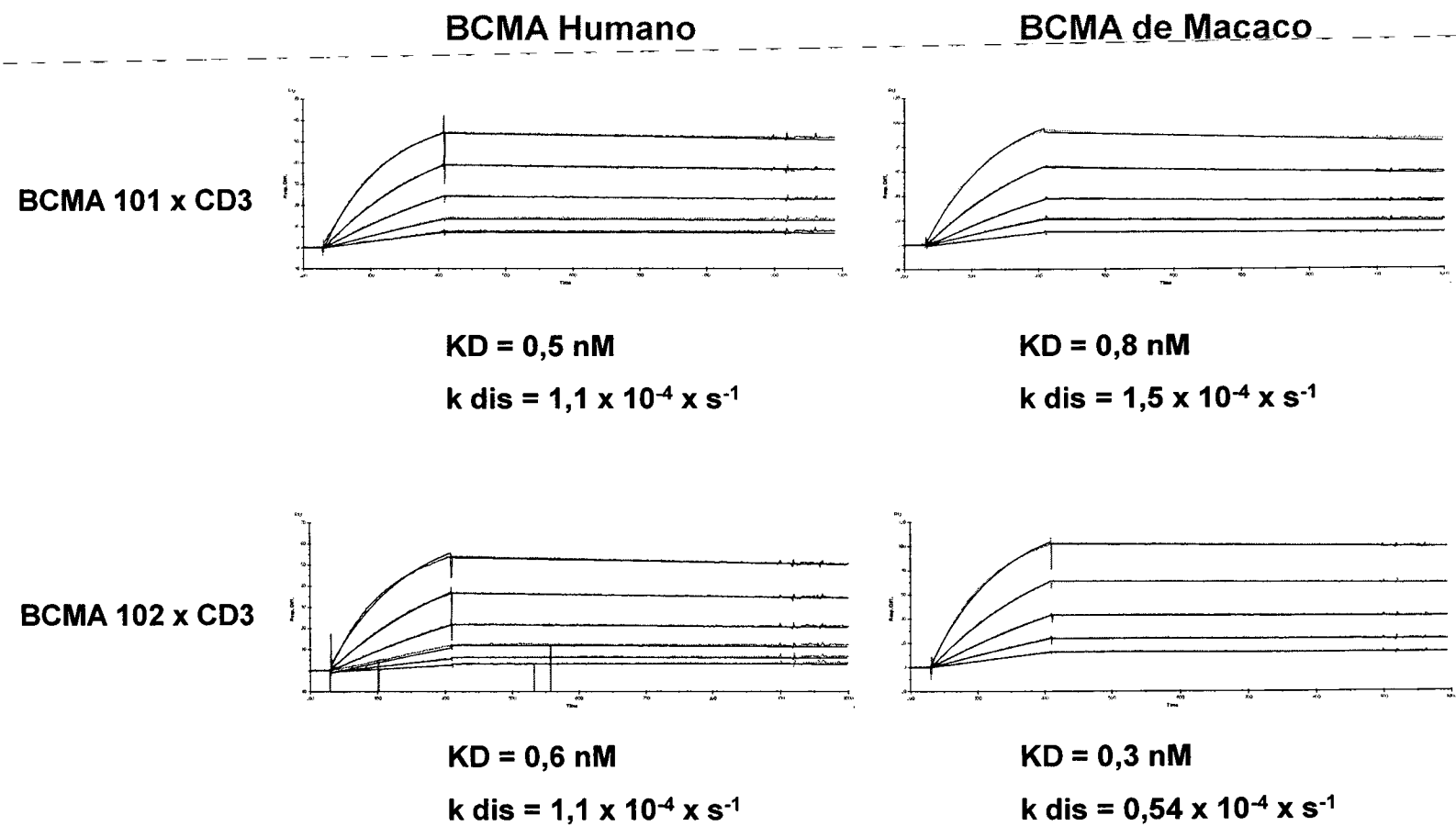


Figura 3 (continuac.)



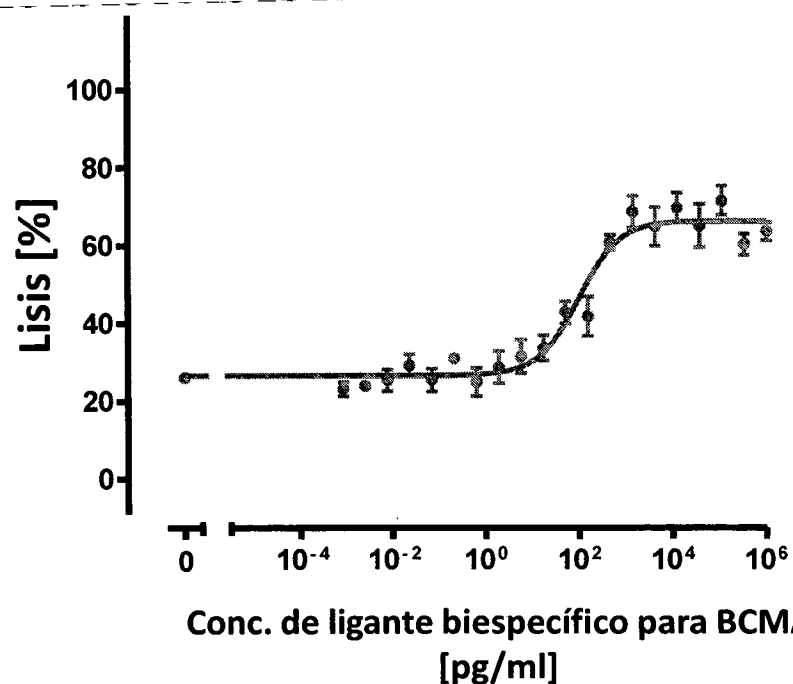
418

Figura 4



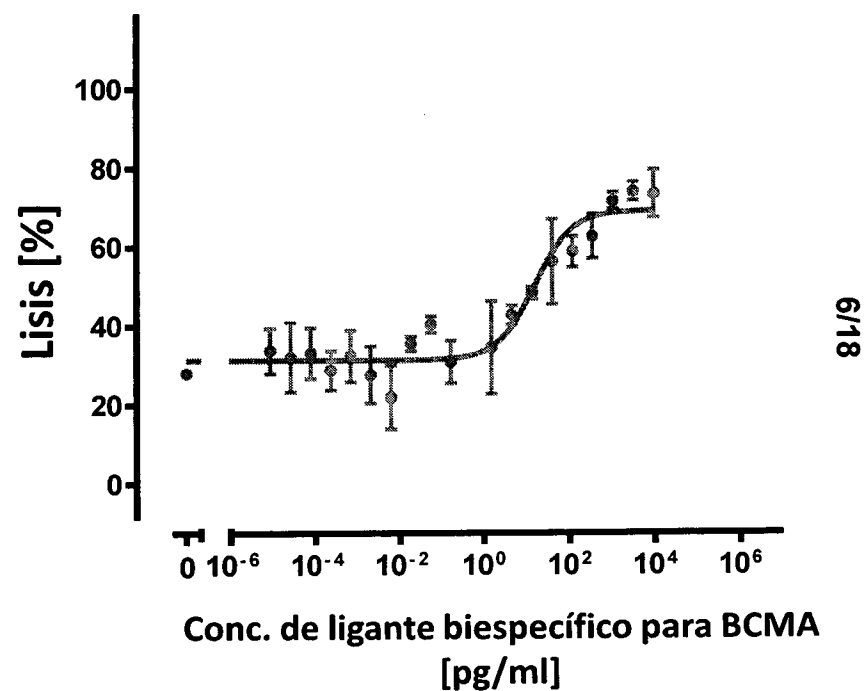
418

Figura 5



Diana: células CHO transfectadas con BCMA humano

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



Diana: células CHO transfectadas con BCMA de macaco

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

6/18

Figura 6

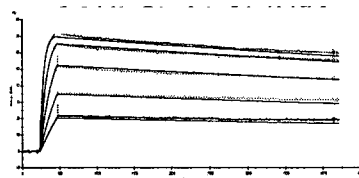
BCMA Humano

BCMA Macaco

CD3 Humano

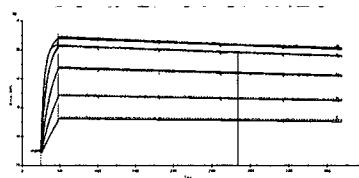
CD3 Macaco

BCMA-34 x CD3



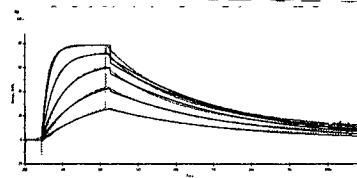
KD [nM] = 0.10
 k_a [1/Ms]: 4.8×10^5
 k_d [1/s]: 4.9×10^{-5}

BCMA-34 x CD3



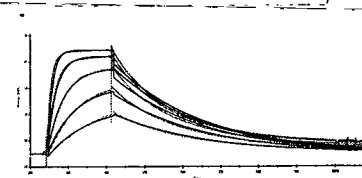
KD [nM] = 0.058
 k_a [1/Ms]: 4.8×10^5
 k_d [1/s]: 2.8×10^{-5}

BCMA-34 x CD3



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

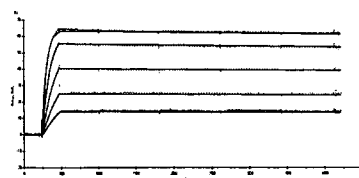
BCMA-34 x CD3



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

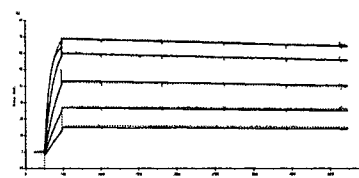
7/18

BCMA-98 x CD3



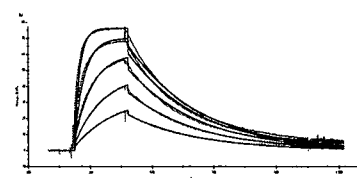
KD [nM] = 0.027
 k_a [1/Ms]: 3.4×10^5
 k_d [1/s]: 9.2×10^{-6}

BCMA-98 x CD3



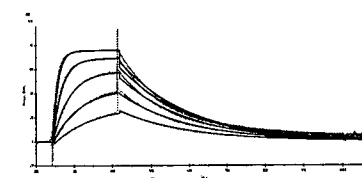
KD [nM] = 0.059
 k_a [1/Ms]: 3.3×10^5
 k_d [1/s]: 1.9×10^{-5}

BCMA-98 x CD3



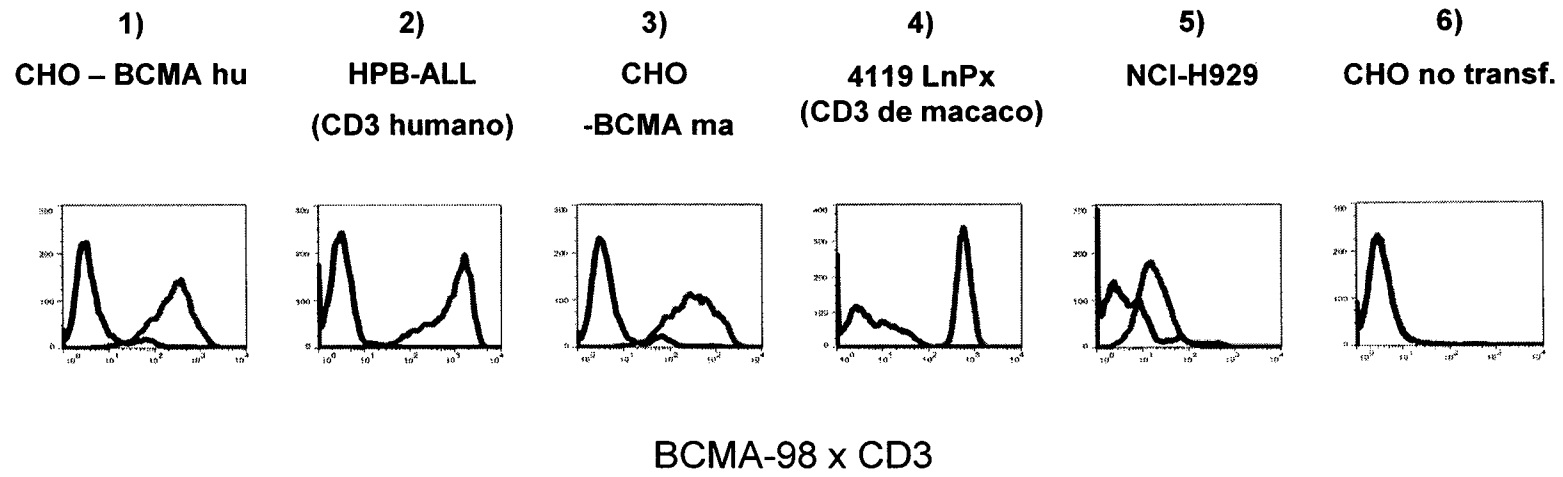
KD [nM] = 4.2
 k_a [1/Ms]: 1.1×10^6
 k_d [1/s]: 4.4×10^{-3}

BCMA-98 x CD3



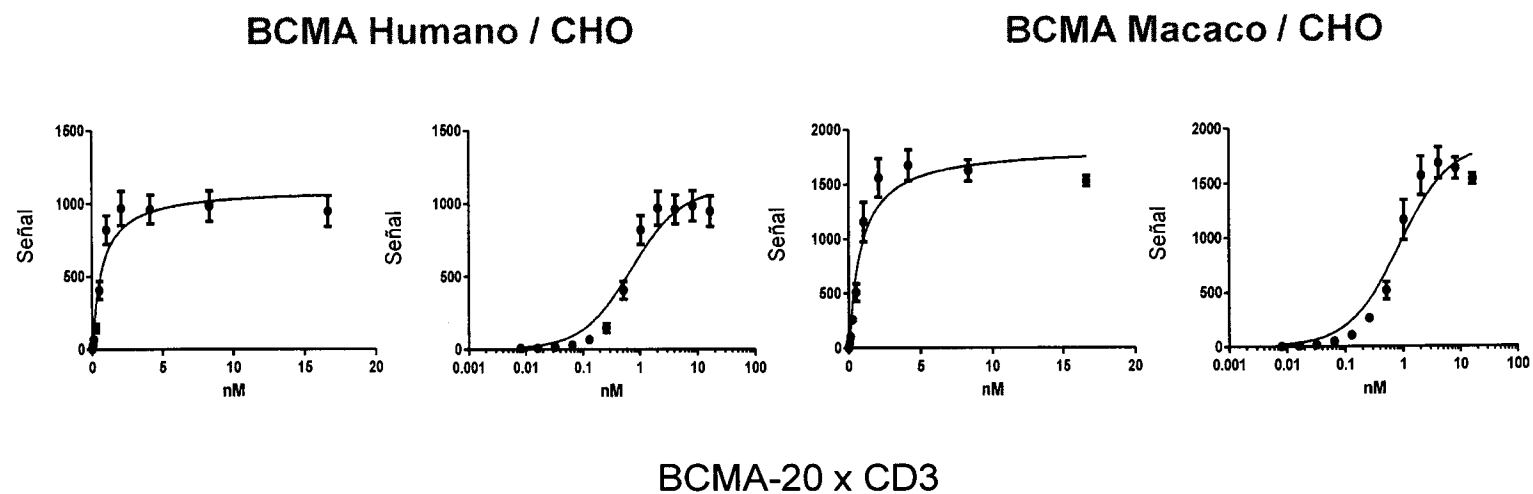
KD [nM] = 4.1
 k_a [1/Ms]: 1.4×10^6
 k_d [1/s]: 5.7×10^{-3}

Figura 7



422

Figura 8



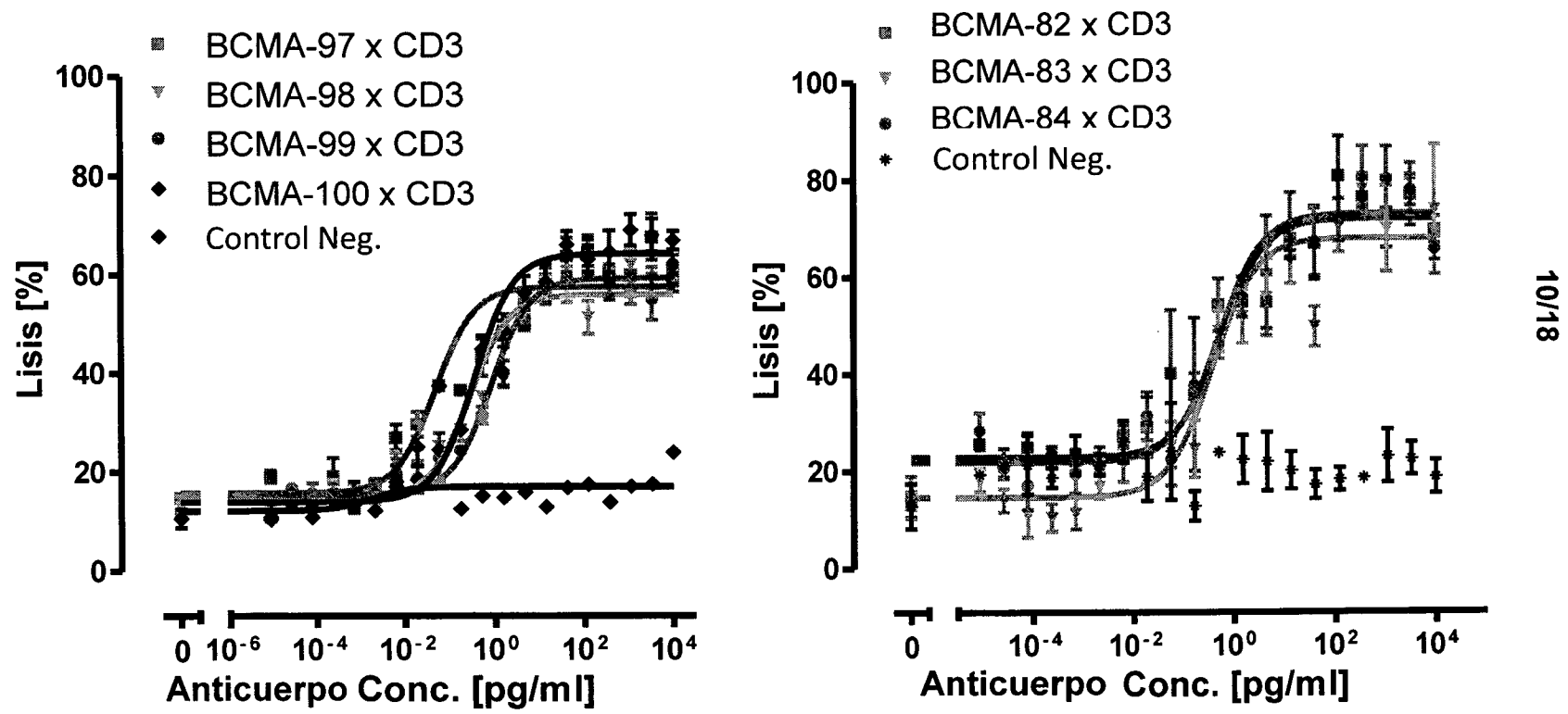
9/18

422

423

423

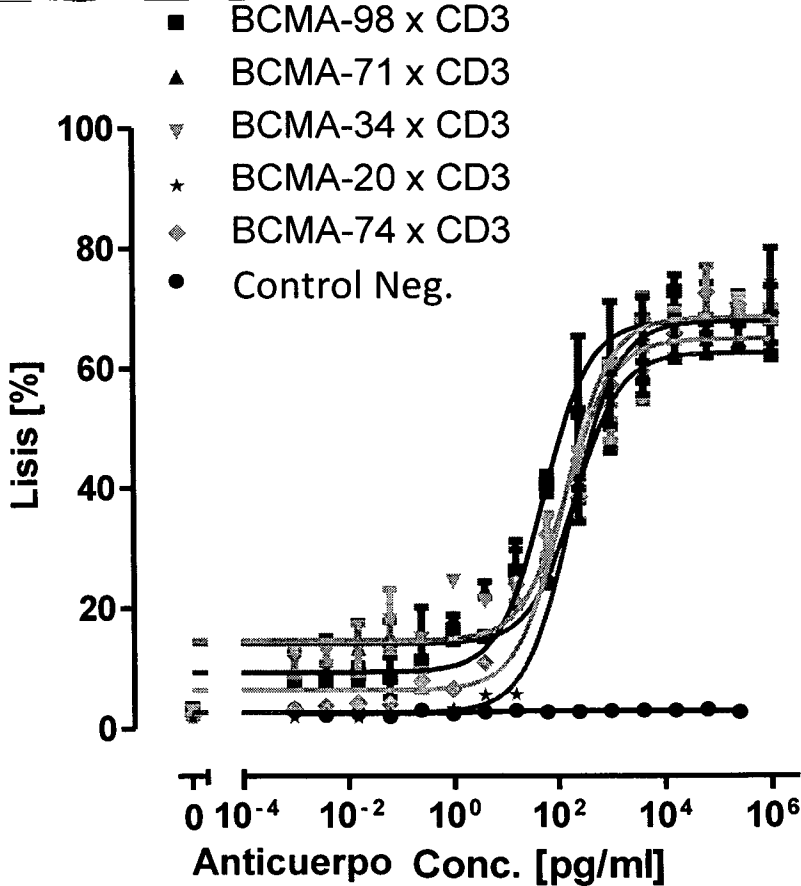
Figura 9



424

424

Figura 10



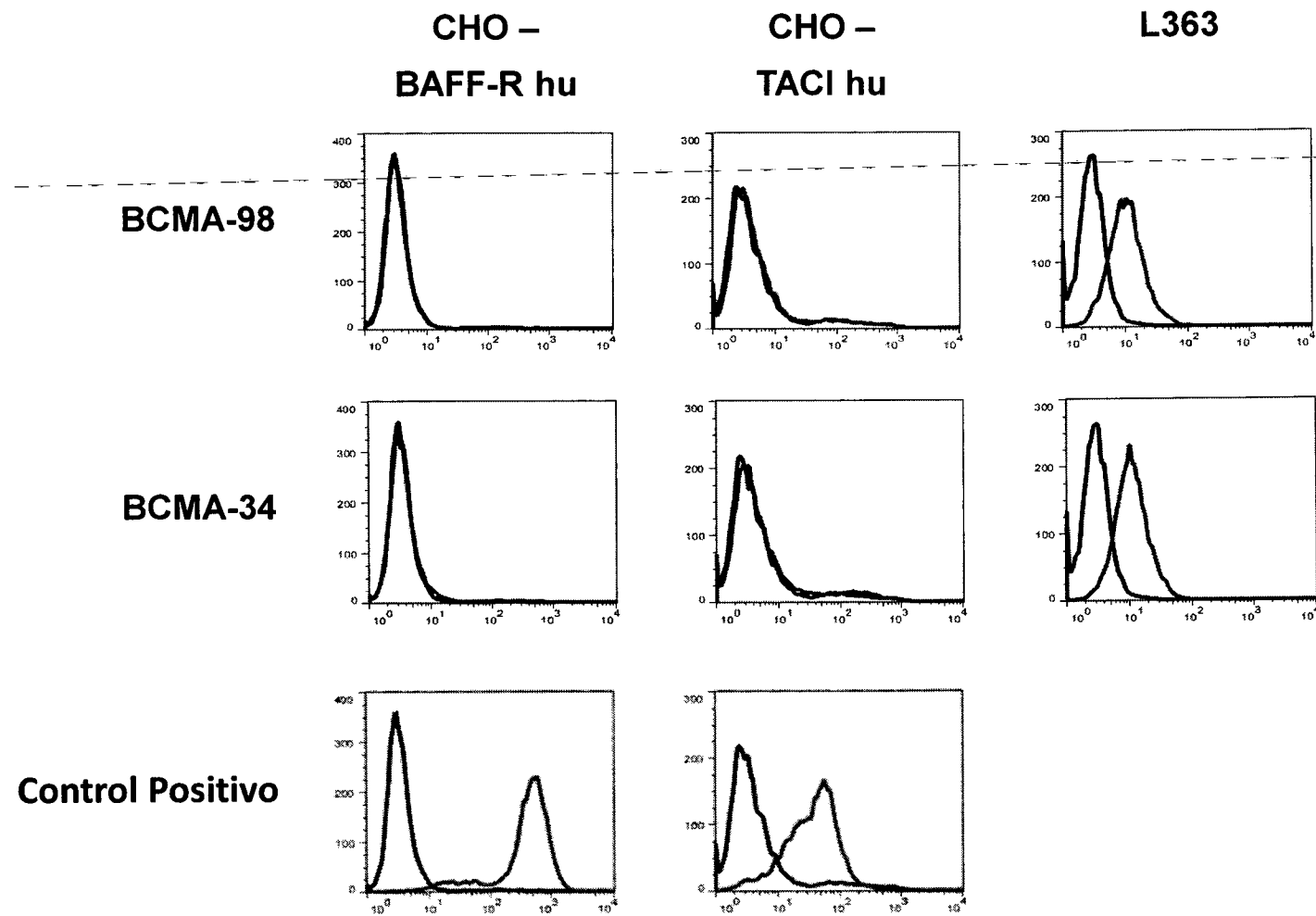
11/18

424

425

425

Figura 11

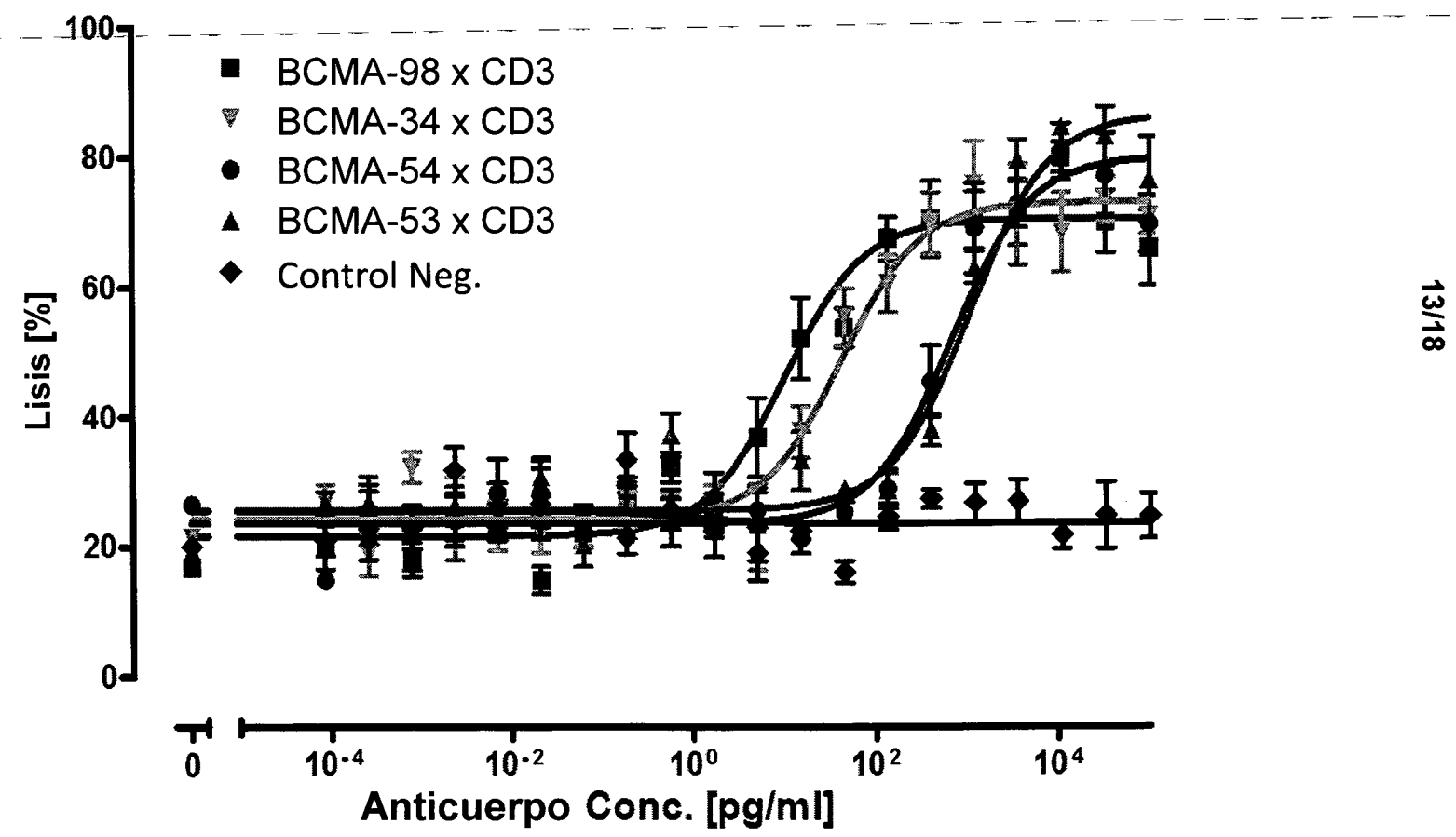


12/18

426

426

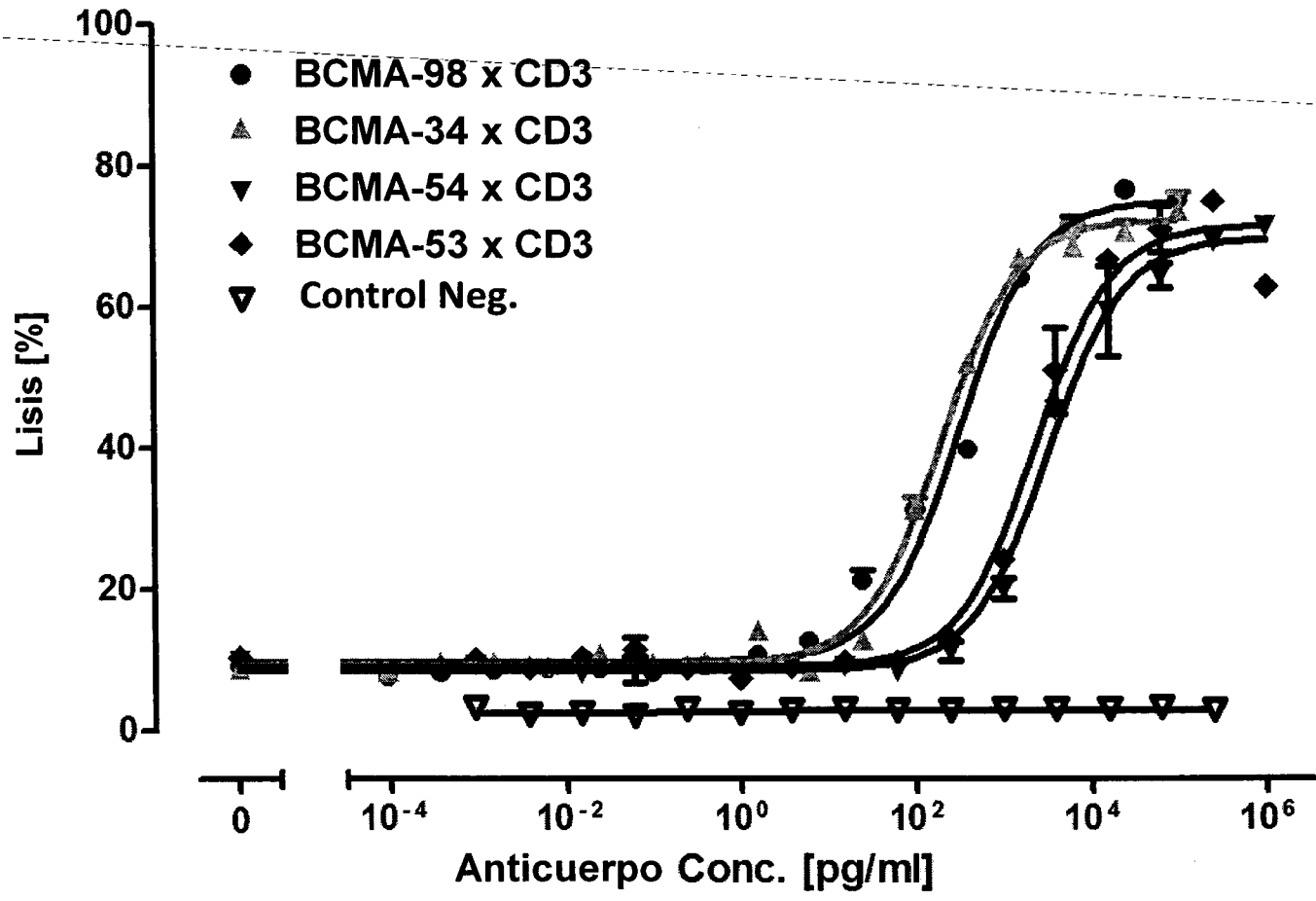
Figura 12



427

427

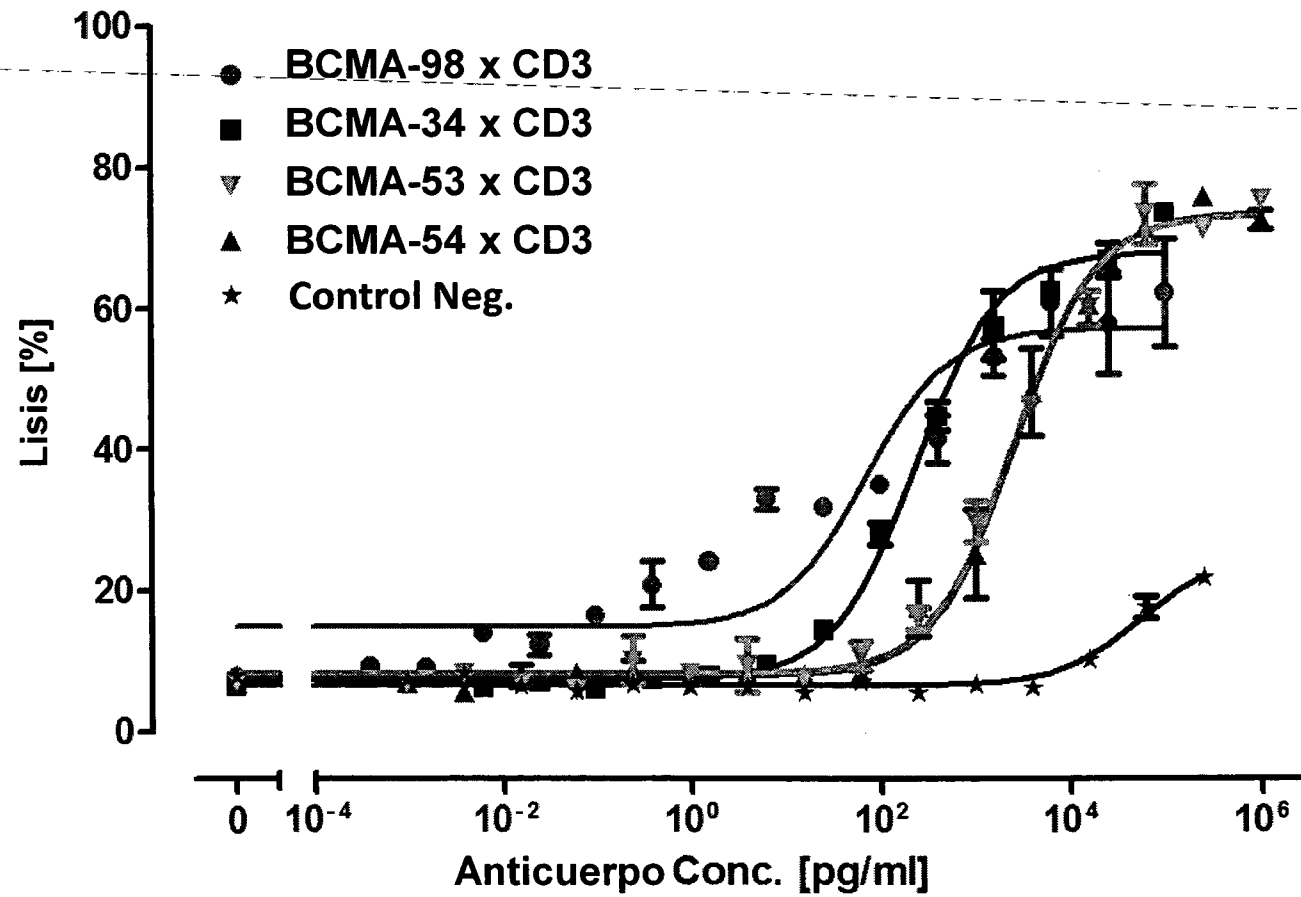
Figura 13



428

428

Figura 14

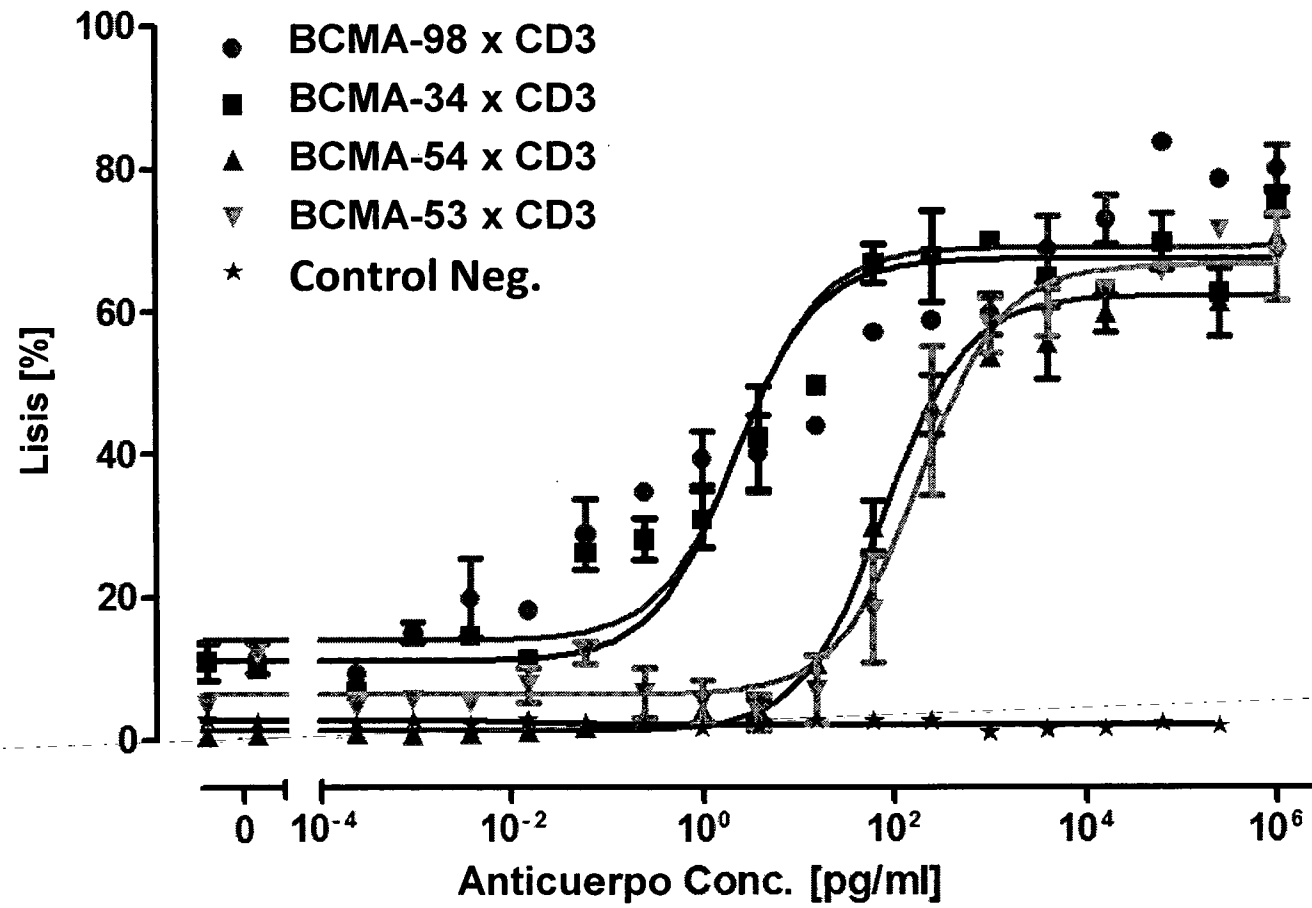


15/18

429

429

Figura 15

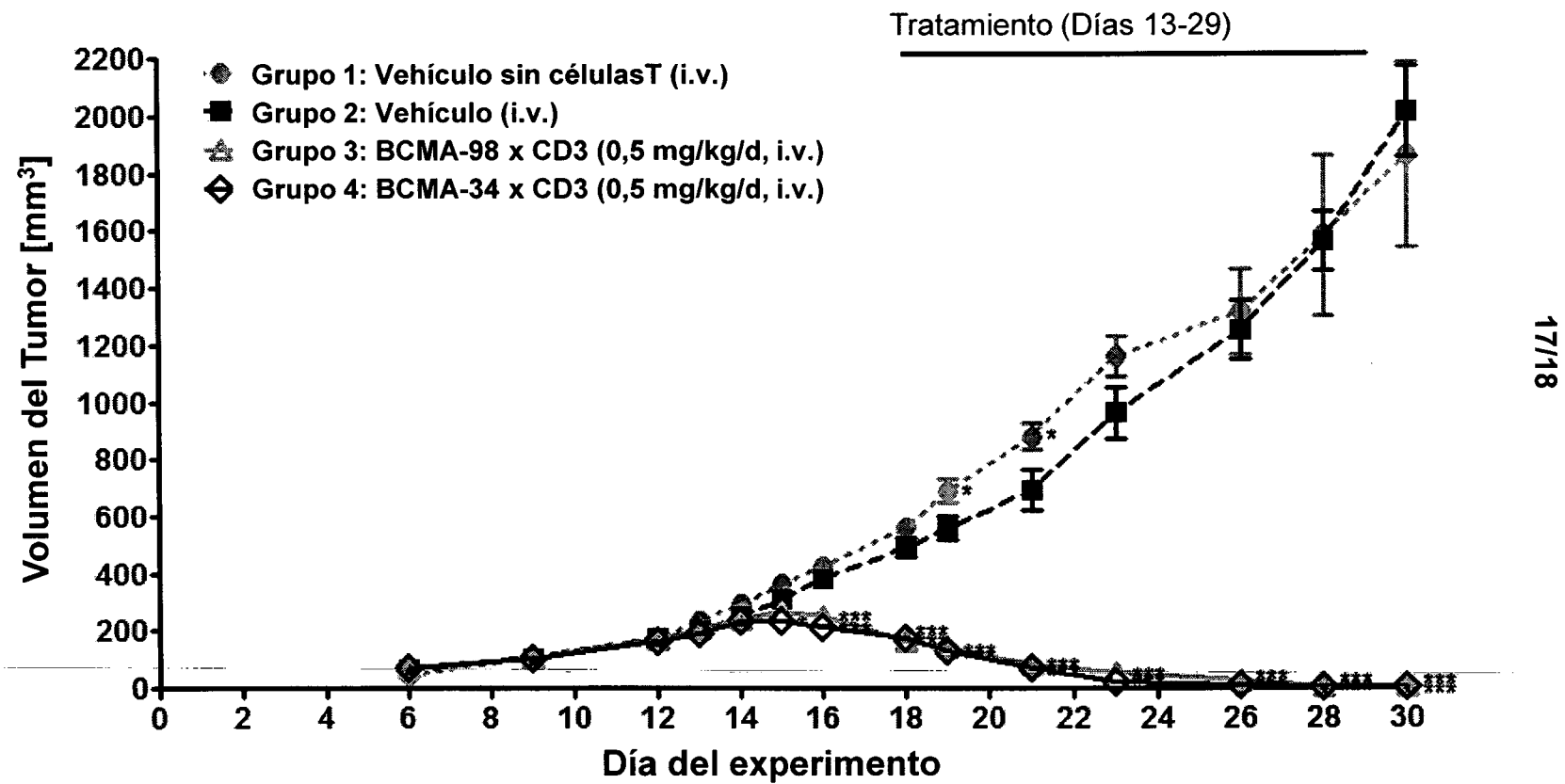


16/18

430

430

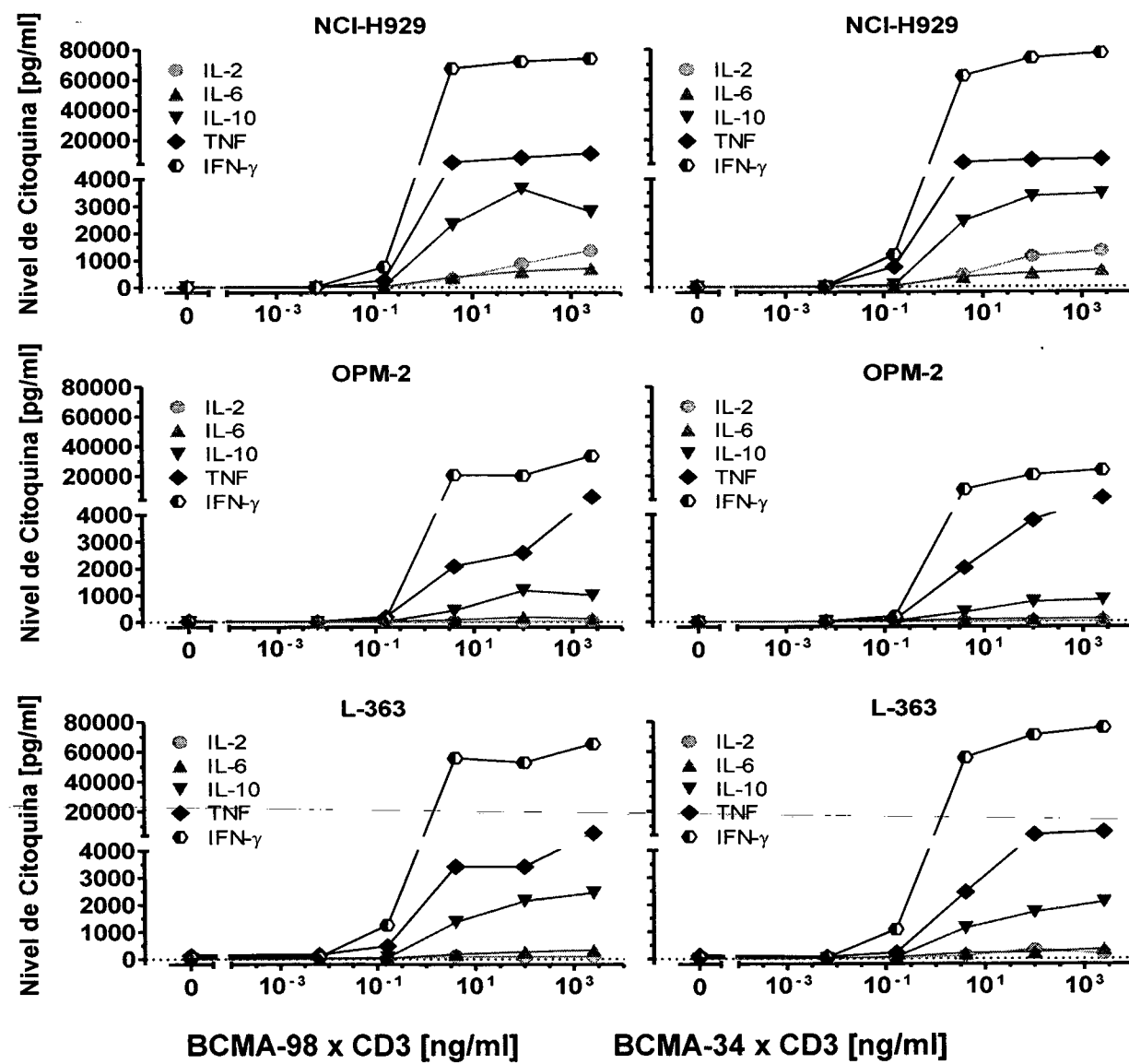
Figura 16



436

43)

Figura17



Schiweck-Weinzierl-Koch

European Patent Attorneys

Schiweck-Weinzierl-Koch GbR · Landsberger Straße 98 · 80339 München

Europäisches Patentamt
80298 München

Deutschland

Munich, 15 February 2013

International Patent Application No. PCT/EP2012/072699

Title: "Binding molecules for BCMA and CD3"

Applicants: Amgen Research (Munich) GmbH
Boehringer Ingelheim International GmbH

Our Ref.: MIM14333PCT

RE: Response to From PCT/ISA/225 mailed on 13 February 2013

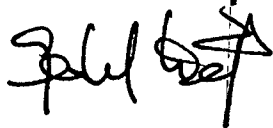
This is in response to the Invitation to furnish nucleotide and/or amino acid sequence listing and to pay, where applicable, late furnishing fee (Form PCT/ISA/225) mailed by the European Patent Office as ISA on 13 February 2013 in connection with the above-identified PCT application.

As requested, we herewith enclose a CD-ROM containing the sequence listing in electronic form.

Applicant submits that the submitted sequence listing does not include matter which goes beyond the content of the application as filed.

Further, we hereby indicate that the late furnishing fee is being paid with the enclosed fee calculation sheet authorizing the EPO to debit the corresponding fee in the amount of **220,00 EUR** from our deposit account number 28002337.

Respectfully submitted,



Dr. Gerhard Weinzierl
European Patent Attorney
(Association No. 407)

Enclosures:

CD-ROM containing sequence listing
Fee calculation sheet

Schiweck-Weinzierl-Koch GbR
European Patent Attorneys
Landsberger Straße 98
80339 München

Phone: +49 (89) 18947690
Fax: +49 (89) 189476922
Email: info@ip-matters.de
www.ip-matters.de

Dr. Wolfram Schiweck (Dipl.-Ing. Chem.)
European Patent Attorney
Gesellschafter

Dr. Gerhard Weinzierl (Dipl. Biol.)
European Patent Attorney
Gesellschafter

Dr. Andreas Koch (Dipl. Biol.)
European Patent Attorney
Gesellschafter

Giuditta Biagini (Dott. Chim.)
European Patent Attorney

Dr. Torsten Exner (Dipl.-Biochem.)
European Patent Attorney

Tze-Hua Wang B.Sc. (Life Science)
European Patent Attorney

Dr. Hilary Piro B.A., M.A. (Biology)
European Patent Attorney

432

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia: 2020	Fecha: ____/____/____ AAAA MM DD 2014 6 6	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicator:		Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-122453-	0	
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

Folio 433 co, el cual anexa un total de (1) archivo en formato (word) y no fue procesado por no cumplir con lo establecido (Formato PDF).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

434



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0060413

Bogotá D.C., Junio 06 de 2014 - 14:06:02

RECIBIDO DE : POSSE HERRERA & RUIZ S.A.

NI 830.022.196

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	589997240	05/06/2014	26.507.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1.50005-01-01 SOLICITUDES	1. TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
			\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-122453- 00000-0000

Fecha: 2014-06-06 14:17:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 526

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

Junio 6 de 2014 - 14:06:08



No. 14-122453-00000-0000

Fecha: 2014-06-06 14:17:38

Tra. 11 PATENTE IYI

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASE NACIONAL I

Folios: 535

435

PATENTE DE INVENCION

☐

MODELO DE UTILIDAD

☐

Art 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa

☐

Incompleta

☐

PATENTE DE INVENCION PCT

☐

MODELO DE UTILIDAD PCT

☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐

Indicación que se solicita una PCT

☐

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa

☐

Incompleta

☐

DISEÑO INDUSTRIAL

☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐

ESQUEMA DE TRAZADO

☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐