

## REIVINDICACIONES

1. Una proteína de unión de dominio único que se une específicamente al agente de maduración de células B (BCMA), que comprende regiones determinantes de complementariedad CDR1, CDR2, y CDR3, en donde:

(a) la secuencia de aminoácidos de CDR1 es como se establece en  $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7PX_8G$  (SEQ ID NO: 1), en donde  $X_1$  es T o S;  $X_2$  es N, D, o S;  $X_3$  es I, D, Q, H, V, o E;  $X_4$  es F, S, E, A, T, M, V, I, D, Q, P, R, o G;  $X_5$  es S, M, R, o N;  $X_6$  es I, K, S, T, R, E, D, N, V, H, L, A, Q, o G;  $X_7$  es S, T, Y, R, o N; y  $X_8$  es M, G, o Y;

(b) la secuencia de aminoácidos de CDR2 es como se establece en  $AI X_9GX_{10}X_{11}TX_{12}YADSVK$  (SEQ ID NO: 2), en donde  $X_9$  es H, N, o S;  $X_{10}$  es F, G, K, R, P, D, Q, H, E, N, T, S, A, I, L, o V;  $X_{11}$  es S, Q, E, T, K, o D; y  $X_{12}$  es L, V, I, F, Y, o W; y

(c) la secuencia de aminoácidos de CDR3 es como se establece en  $VPWGX_{13}YHPX_{14}X_{15}VX_{16}$  (SEQ ID NO: 3), en donde  $X_{13}$  es D, I, T, K, R, A, E, S, o Y;  $X_{14}$  es R, G, L, K, T, Q, S, o N;  $X_{15}$  es N, K, E, V, R, M, o D; y  $X_{16}$  es Y, A, V, K, H, L, M, T, R, Q, C, S, o N;

y en donde CDR1 no comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 473.

2. La proteína de unión a BCMA de dominio único de la reivindicación 1, en donde la proteína comprende la siguiente fórmula:

$$f1-r1-f2-r2-f3-r3-f4$$

en donde, r1 es SEQ ID NO: 1; r2 es SEQ ID NO: 2; y r3 es SEQ ID NO: 3; y en donde  $f_1$ ,  $f_2$ ,  $f_3$  y  $f_4$  son residuos marco seleccionados para que la proteína presente entre de 80% a 99% de identidad con respecto a la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 472.

Febrero 7, 2023

3. La proteína de unión a BCMA de dominio único de la reivindicación 2, en donde r1 comprende una secuencia de aminoácidos establecida como en cualquiera de las SEQ ID NOS: 4-117.

4. La proteína de unión a BCMA de dominio único de la reivindicación 2, en donde r2 comprende una secuencia de aminoácidos establecida como en cualquiera de las SEQ ID NOS: 118-231.

5. La proteína de unión a BCMA de dominio único de la reivindicación 2, en donde r3 comprende una secuencia de aminoácidos establecida como en cualquiera de las SEQ ID NOS: 232-345.

6. La proteína de unión a BCMA de dominio único de la reivindicación 2, en donde la proteína comprende una secuencia amino establecida como en cualquiera de las SEQ ID NOS: 347-439 y 442-460.

7. La proteína de unión a BCMA de dominio único de la reivindicación 2, en donde f1 comprende la SEQ ID NO: 461 o 462.

8. La proteína de unión a BCMA de dominio único de la reivindicación 2, en donde f2 comprende la SEQ ID NO: 463.

9. La proteína de unión a BCMA de dominio único de la reivindicación 2, en donde f3 comprende la SEQ ID NO: 464 o 465.

10. La proteína de unión a BCMA de dominio único de la reivindicación 2, en donde f4 comprende la SEQ ID NO: 466 o 467.

11. La proteína de unión a BCMA de dominio único de la reivindicación 2, en donde r1 comprende la SEQ ID NO: 76, 114, 115, 116 o 117.

12. La proteína de unión a BCMA de dominio único de la reivindicación 2, en donde r1 comprende la SEQ ID NO: 76, r2 es SEQ ID NO: 190, y r3 es SEQ ID NO: 304.

13. La proteína de unión a BCMA de dominio único de la reivindicación 2, en donde r1 comprende la SEQ ID NO: 114, r2 comprende la SEQ ID NO: 228 y r3 comprende la SEQ ID NO: 342.

Febrero 7, 2023

14. La proteína de unión a BCMA de dominio único de la reivindicación 2, en donde r1 comprende la SEQ ID NO: 115, r2 comprende la SEQ ID NO: 229 y r3 comprende la SEQ ID NO: 343.

15. La proteína de unión a BCMA de dominio único de la reivindicación 2, en donde r1 comprende la SEQ ID NO: 117, r2 comprende la SEQ ID NO: 231 y r3 comprende la SEQ ID NO: 345.

16. La proteína de unión a BCMA de dominio único de la reivindicación 2, en donde r1 comprende la SEQ ID NO: 116, r2 comprende la SEQ ID NO: 230 y r3 comprende la SEQ ID NO: 344.

17. Una proteína de unión a BCMA de dominio único que comprende CDR1, CDR2, y CDR3, que comprende una secuencia establecida como SEQ ID NO:472, en donde los residuos de aminoácidos seleccionados de las posiciones de aminoácidos 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 y 34 de CDR1; de las posiciones 52, 54, 55 y 57 de CDR2; y posiciones 101, 105, 106 y 108 de CDR3 son sustituidos, en donde

posición de aminoácidos 26, si está sustituida, es sustituida con S;

posición de aminoácidos 27, si está sustituida, es sustituida con D o S;

posición de aminoácidos 28, si está sustituida, es sustituida con D, Q, H, V, o E;

posición de aminoácidos 29, si está sustituida, es sustituida con S, E, A, T, M, V, I, D, Q, D, P, R, o G;

posición de aminoácidos 30, si está sustituida, es sustituida con M, R, o N;

posición de aminoácidos 31, si está sustituida, es sustituida con K, S, T, R, E, D, N, V, H, L, A, Q, o G;

posición de aminoácidos 32, si está sustituida, es sustituida con T, Y, R, o N;

posición de aminoácidos 34, si está sustituida, es sustituida con G o Y;

posición de aminoácidos 52, si está sustituida, es sustituida con N o S;

posición de aminoácidos 54, si está sustituida, es sustituida con G, K, R, P, D, Q, H, E, N, T, S, A, I, L, o V;

Febrero 7, 2023

posición de aminoácidos 55, si está sustituida, es sustituida con Q, E, T, K, o D;

posición de aminoácidos 57, si está sustituida, es sustituida con V, I, F, Y, o W;

posición de aminoácidos 101, si está sustituida, es sustituida con I, T, K, R, A, E, S, o Y;

posición de aminoácidos 105, si está sustituida, es sustituida con G, L, K, T, Q, S, o N;

posición de aminoácidos 106, si está sustituida, es sustituida con K, E, V, R, M, o D; y

posición de aminoácidos 108, si está sustituida, es sustituida con A, V, K, H, L, M, T, R, Q, C, S, o N.

18. El dominio de la proteína de unión a BCMA de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde la proteína tiene un tiempo medio de eliminación de 12 horas, 20 horas, 25 horas, 30 horas, 35 horas, 40 horas, 45 horas, 50 horas, o 100 horas.

19. La proteína de unión a BCMA de dominio único de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, que es humana, humanizada, con afinidad madurada, o una combinación de las mismas.

20. La proteína de unión a BCMA de dominio único de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, que comprende además un dominio Fc.

21. La proteína de unión a BCMA de dominio único de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, que comprende además un agente anticancerígeno.

22. La proteína de unión a BCMA de dominio único de la reivindicación 21, en donde el agente anticancerígeno se conjuga con la proteína de unión a BCMA de dominio único.

23. Una proteína de unión multiespecífica que comprende la proteína de unión a BCMA de dominio único según cualquiera de las reivindicaciones 1-22.