



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) BR 112014010630-4 B1**



**(22) Data do Depósito: 15/11/2012**

**(45) Data de Concessão: 04/10/2022**

**(54) Título:** MOLÉCULA DE LIGAÇÃO, SEU USO, SEQUÊNCIA DE ÁCIDO NUCLEICO, VETOR, PROCESSO PARA PRODUÇÃO DE UMA MOLÉCULA DE LIGAÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E KIT

**(51) Int.Cl.:** C07K 16/28; A61K 39/395; A61P 35/02; A61P 37/00.

**(30) Prioridade Unionista:** 15/11/2011 US 61/560,149; 15/11/2011 US 61/560,162; 15/11/2011 US 61/560,144; 15/11/2011 US 61/560,178; 15/11/2011 US 61/560,183; (...).

**(73) Titular(es):** BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH.

**(72) Inventor(es):** PETER KUFER; TOBIAS RAUM; PATRICK HOFFMANN; ROMAN KISCHEL; RALF LUTTERBUESE; DORIS RAU; PAUL ADAM; ERIC BORGES; BARBARA HEBEIS; SUSANNE HIPP.

**(86) Pedido PCT:** PCT EP2012072699 de 15/11/2012

**(87) Publicação PCT:** WO 2013/072406 de 23/05/2013

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 02/05/2014

**(57) Resumo:** MOLÉCULAS DE LIGAÇÃO PARA BCMA E CD3, SEUS USOS E PROCESSO PARA SUA PRODUÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E MÉTODO PARA GERAÇÃO DE UM ANTICORPO. A presente invenção refere-se a uma molécula de ligação que é ao menos biespecífica compreendendo um primeiro e um segundo domínio de ligação, onde o primeiro domínio de ligação é capaz de se ligar ao agrupamento de epítopo 3 de BCMA, e o segundo domínio de ligação é capaz de se ligar ao complexo receptor CD3 de células T. Ademais, a invenção fornece uma sequência de ácido nucleico codificando a molécula de ligação, um vetor compreendendo a dita sequência de ácido nucleico e uma célula hospedeira transformada ou transfectada com o dito vetor. Ademais, a invenção fornece um processo para a produção da molécula de ligação da invenção, um uso médico da dita molécula de ligação e um kit compreendendo a dita molécula de ligação.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para  
**"MOLÉCULA DE LIGAÇÃO, SEU USO, SEQUÊNCIA DE ÁCIDO NUCLEICO, VETOR, PROCESSO PARA PRODUÇÃO DE UMA MOLÉCULA DE LIGAÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E KIT".**

Campo da Invenção

[001] A presente invenção refere-se a uma molécula de ligação que é ao menos biespecífica compreendendo um primeiro e um segundo domínio de ligação, onde o primeiro domínio de ligação é capaz de se ligar ao agrupamento de epítopo 3 de BCMA, e o segundo domínio de ligação é capaz de se ligar ao complexo receptor CD3 de células T. Ademais, a invenção fornece uma sequência de ácido nucleico codificando a molécula de ligação, um vetor compreendendo a dita sequência de ácido nucleico e uma célula hospedeira transformada ou transfectada com o dito vetor. Ademais, a invenção fornece um processo para a produção da molécula de ligação da invenção, um uso médico da dita molécula de ligação e um kit compreendendo a dita molécula de ligação.

Antecedentes da Invenção

[002] BCMA (antígeno de maturação de células B, TNFRSF17, CD269) é uma proteína transmembrana pertencente à superfamília de receptores de TNF. BCMA é originalmente relatado como uma proteína integral de membrana no aparelho de Golgi de linfócitos B maduros humanos, isto é, como uma proteína intracelular (Gras e outros, (1995) International Immunol 7(7): 1093 a 1105) mostrando que BCMA parece ter uma função importante durante o desenvolvimento e homeostasia de células B. A conclusão de Gras e outros deve estar associada com o fato de que a proteína BCMA que foi descrita por Gras e outros é, por causa de uma translocação cromossômica, uma proteína de fusão entre BCMA e IL-2. Ademais, BCMA é, entretanto,

estabelecida como sendo um marcador de células B que é essencial para o desenvolvimento e homeostasia de células B (Schliemann e outros, (2001) *Science* 293 (5537): 2111 a 2114) devido à sua interação presumidamente essencial com seus ligantes BAFF (fator de ativação de células B), também designados como TALL-1 ou TNFSF13B, e APRIL (Ligante indutor de proliferação).

[003] A expressão de BCMA está restrita à linhagem de células B e está principalmente presente em células plasmáticas e plasmoblastos e em algum grau em células B de memória, mas virtualmente ausentes nas células B virgens e periféricas. BCMA é também expressa em células de mieloma múltiplo (MM). Junto com os membros da sua família, o ativador transmembrana e interator com o ligante da ciclofilina (TACI) e o fator de ativação de células B do receptor da família de TNF (BAFF-R), BCMA regula diferentes aspectos da imunidade humoral, desenvolvimento e homeostasia de células B. A expressão de BCMA aparece, de preferência, posteriormente na diferenciação de células B e contribui para a longa vida de plasmoblastos e células plasmáticas na medula óssea. A deleção direcionada do gene de BCMA em camundongos não afeta a geração de células B maduras, a qualidade e a magnitude de respostas imunes humorais, formação de centro germinativo e a geração de células plasmáticas de vida curta. Entretanto, tais camundongos têm números significativamente reduzidos de células plasmáticas de vida longa na medula óssea, indicando a importância de BCMA para sua sobrevivência (O'Connor e outros, 2004).

[004] De acordo com essa conclusão, BCMA também suporta o crescimento e sobrevida de células de mieloma múltiplo (MM). Novak e outros concluíram que as linhagens de células MM e células MM recentemente isoladas expressam BCMA e proteína TACI em suas superfícies celulares e têm expressão variável de proteína BAFF-R em

sua superfície celular (Novak e outros, (2004) Blood 103(2): 689 a 694).

[005] Mieloma múltiplo (MM) é a segunda malignidade hematológica mais comum e constitui 2% de todas as mortes por câncer. MM é uma doença heterogênea e causa principalmente por translocações cromossômicas entre outras (11;14), t(4;14), t(8;14), del(13), del(17) (Drach e outros, (1998) Blood 92(3): 802 a 809; Gertz e outros, (2005) Blood 106(8): 2837 a 2840; Facon e outros, (2001) Blood 97(6): 1566 a 1571). Os pacientes afetados por MM podem experimentar uma variedade de sintomas relacionados à doença devido à infiltração na medula óssea, destruição óssea, insuficiência renal, imunodeficiência, e sobrecarga psicológica de um diagnóstico de câncer. Como de 2006, a taxa de sobrevida relativa de 5 anos para MM foi aproximadamente 34%, destacando que MM é uma doença difícil de tratar onde não há atualmente opções de cura.

[006] Novas terapias estimulantes, tal como abordagens de quimioterapia e transplante de células-tronco, estão se tornando disponíveis e têm taxas de sobrevida melhoradas, mas frequentemente trazem efeitos colaterais indesejados, e assim MM permanece ainda incurável (Lee e outros, (2004) J Natl Compr Canc Netw 8 (4): 379 a 383). Até agora, as duas opções de tratamento mais frequentemente usadas para os pacientes com mieloma múltiplo são combinações de esteroides, talidomida, lenalidomida, bortezomibe, ou vários agentes citotóxicos, e para pacientes mais jovens, alta dose de quimioterapia com transplante de células-tronco autólogo.

[007] A maioria dos transplantes é do tipo autólogo, isto é, usando as próprias células do paciente. Tais transplantes, embora não curativos, revelaram prolongar a vida em pacientes selecionados. Eles podem ser executados como terapia inicial em pacientes recentemente diagnosticados ou no momento de recaída. Às vezes, em pacientes

selecionados, mais de um transplante pode ser recomendado para controlar adequadamente a doença.

[008] Os agentes quimioterápicos usados para tratar a doença são Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina e Melfalano, terapias de combinação com agentes imunomodulatórios tais como talidomida (Thalomid®), lenalidomida (Revlimid®), bortezomibe (Velcade®) e corticosteroides (por exemplo, Dexametasona) surgiram como importantes opções para o tratamento de mieloma, tanto em pacientes recentemente diagnosticados quanto em pacientes com doença avançada em quem a quimioterapia e o transplante falharam.

[009] As terapias atualmente usadas são geralmente não curativas. O transplante de células-tronco pode não ser uma opção para muitos pacientes por causa da idade avançada, presença de outras doenças sérias, ou outras limitações físicas. A quimioterapia somente controla parcialmente o mieloma múltiplo, ela raramente leva à completa remissão. Assim, há uma necessidade urgente por novos tratamentos inovadores.

[010] Bellucci e outros (Blood, 2005; 105(10)) identificaram anticorpos específicos de BCMA em pacientes com mieloma múltiplo após eles terem recebido infusões de linfócitos doadores (DLI). O soro desses pacientes foi capaz de mediar a lise de células específicas de BCMA por ADCC e CDC e foi unicamente detectado em pacientes com respostas antitumorais (4/9), mas não em pacientes não responsivos (0/6). Os autores especulam que a indução de anticorpos específicos de BCMA contribui para a eliminação de células de mieloma e a remissão a longo prazo de pacientes.

[011] Ryan e outros (Mol. Cancer Ther. 2007; 6(11)) relataram a geração de um anticorpo específico de BCMA antagonista que previne a ativação de NF- $\kappa$ B que está associado com uma potente via de sinalização pró-sobrevida em células normais e células B malignas.

Em adição, o anticorpo conferiu potente citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) para linhagens de células de mieloma múltiplo *in vitro*, o que foi aumentado significativamente por engenharia Fc.

[012] Outras abordagens em lutar contra tumores hematológicos ou distúrbio autoimunes focam na interação entre BAFF e APRIL, por exemplo, ligantes da superfamília de ligantes ao TNF, e seus receptores TACI, BAFF-R, e BCMA, que são ativados por BAFF e/ou APRIL. Por exemplo, focar o domínio Fc da imunoglobulina humana em TACI, Zymogenetics, Inc. gerou Atacicept (TACI-Ig) para neutralizar ambos esses ligantes e impedir a ativação do receptor. Atacicept é usado atualmente em exames clínicos para o tratamento de Lupus Eritematoso Sistêmico (SLE, fase III), esclerose múltipla (MS, fase II) e artrite reumatoide (RA, fase II), bem como em exames clínicos de fase I para o tratamento de malignidades de célula B tal como leucemia linfocítica crônica (CLL), linfoma não-Hodgkins (NHL) e MM. Em estudos pré-clínicos, o atacicept reduz o crescimento e a sobrevida de células MM primárias e linhagens de células MM *in vitro* (Moreaux e outros, Blood, 2004, 103) e *in vivo* (Yaccoby e outros, Leukemia, 2008, 22, 406 a 413), demonstrando a relevância de ligantes TACI para células MM. Como a maioria das células MM e linhagens de células derivadas expressam BCMA e TACI, ambos os receptores precisam contribuir para o crescimento e sobrevida mediados por ligante. Esses dados sugerem que antagonizar tanto BCMA quanto TACI pode ser benéfico no tratamento de distúrbios de células plasmáticas.

[013] Em adição, os anticorpos específicos de BCMA que reagem com TACI foram descritos (WO 02/066516).

[014] Human Genome Sciences e GlaxoSmithKline desenvolveram um anticorpo direcionado para BAFF que é chamado de

Belimumabe. O Belimumabe bloqueia a ligação de BAFF solúvel a seus receptores BAFF-R, BCMA e TACI em células B. O Belimumabe não se liga às células B diretamente, mas ligando-se a BAFF, o belimumabe inibe a sobrevida de células B, incluindo células B autorreativas, e reduz a diferenciação de células B em células plasmáticas de produção de imunoglobulina.

[015] No entanto, apesar do fato de que BCMA, BAFF-R e TACI, isto é, receptores de células B pertencentes à superfamília de receptores de TNF, e seus ligantes BAFF e APRIL são submetidos a terapias de luta contra o câncer e/ou distúrbios autoimunes, há ainda uma necessidade por ter disponíveis outras opções para o tratamento de tais condições médicas.

[016] Consequentemente, é fornecido aqui meios e métodos para a solução desse problema na forma de uma molécula de ligação que é ao menos biespecífica com um domínio de ligação para células citotóxicas, isto é, células T citotóxicas, e um segundo domínio de ligação para BCMA.

[017] Assim, em um primeiro aspecto, a presente invenção fornece uma molécula de ligação que é ao menos biespecífica compreendendo um primeiro e um segundo domínio de ligação, onde

[018] o primeiro domínio de ligação é capaz de se ligar ao agrupamento de epítopo 3 de BCMA (CQLRCSSNTPPLTCQRYC) (SEQ ID NO:1016); e

[019] o segundo domínio de ligação é capaz de se ligar ao complexo receptor CD3 de antígenos de células T; e onde o agrupamento de epítopo 3 de BCMA corresponde aos resíduos de aminoácido 24 a 41 da sequência representada em SEQ ID NO: 1002.

[020] Precisa-se notar que, como usado aqui, as formas singulares "a", "o", "um", "uma" incluem referências plurais, a menos que o contexto indique claramente de outra forma. Assim, por

exemplo, referência a "um reagente" inclui um ou mais de tais reagentes diferentes e referência a "o método" inclui referência a etapas e métodos equivalentes conhecidos pelos versados na técnica que poderiam ser modificados ou substituídos pelos métodos descritos aqui.

[021] A menos que de outra forma indicado, o termo "ao menos" precedendo uma série de elementos refere-se a qualquer elemento na série. Os versados na técnica reconhecem, ou são capazes de verificar o uso de não mais do que uma experimentação de rotina, muitos equivalentes às modalidades específicas da invenção descrita aqui. Tais equivalentes são abrangidos pela presente invenção.

[022] O termo "e/ou", sempre que usado aqui, inclui o significado de "e", "ou" e "todos" ou qualquer outra combinação dos elementos conectados pelo dito termo.

[023] O termo "aproximadamente", como usado aqui, significa dentro de  $\pm$  20%, preferencialmente dentro de  $\pm$  15%, mais preferencialmente dentro de  $\pm$  10%, e mais preferencialmente dentro de  $\pm$  5% de um dado valor ou faixa.

[024] Por todo este relatório e reivindicações que se seguem, a menos que o contexto exija de outra forma, a palavra "compreender" e variações tais como "compreende" e "compreendendo" serão entendidas como implicando na inclusão de um determinado inteiro ou etapa ou grupo de inteiros ou etapas, mas não a exclusão de qualquer outro inteiro ou etapa ou grupo de inteiros ou etapas. Quando usado aqui, o termo "compreendendo" pode ser substituído pelo termo "contendo" ou "incluindo" ou às vezes quando usado aqui, pelo termo "tendo".

[025] Quando usado aqui, "consistindo em" exclui qualquer elemento, etapa, ou ingrediente não especificado no elemento reivindicado. Quando usado aqui, "consistindo essencialmente de" não

excluir materiais ou etapas que não afetam materialmente as características básicas e novas da reivindicação.

[026] Em cada caso, qualquer um dos termos "compreendendo", "consistindo essencialmente de" e "consistindo em" podem ser substituídos por qualquer um dos outros dois termos.

#### Sumário da Invenção

[027] O agrupamento de epítopo 3 é compreendido pelo domínio extracelular de BCMA. O "domínio extracelular de BCMA" ou "ECD de BCMA" refere-se a uma forma de BCMA que é essencialmente isenta de domínios transmembrana e citoplasmáticos de BCMA. Os versados na técnica entendem que o domínio transmembrana identificado para o polipeptídeo de BCMA da presente invenção é identificado de acordo com os critérios empregados rotineiramente na técnica para identificar esse tipo de domínio hidrofóbico. Os limites exatos de um domínio transmembrana podem variar, mas, mais provavelmente não mais do que aproximadamente 5 aminoácidos em qualquer extremidade do domínio especificamente mencionado aqui. Um ECD de BCMA é mostrado na SEQ ID NO: 1007.

[028] O complexo receptor CD3 de células T é um complexo de proteína e é composto de quatro cadeias distintas. Em mamíferos, o complexo contém uma cadeia CD3 $\gamma$ , uma cadeia CD3 $\delta$ , e duas cadeias CD3 $\epsilon$  (épsilon). Essas cadeias se associam com uma molécula conhecida como o receptor de células T (TCR) e a cadeia  $\zeta$  para gerar um sinal de ativação em linfócitos T.

[029] A lise redirecionada de células-alvo via o recrutamento de células T por moléculas biespecíficas envolve a formação de sinapse citolítica e entrega de perforina e granzimas. As células T engajadas são capazes de lise serial de células-alvo, e não são afetadas por mecanismos de imune escape interferindo no processamento e apresentação de抗ígenos de peptídeo, ou diferenciação clonal de

células T; ver, por exemplo, WO 2007/042261.

[030] O termo "molécula de ligação" no sentido da presente descrição indica qualquer molécula capaz de se ligar (especificamente), interagir com ou reconhecer as moléculas alvo BCMA e CD3. De acordo com a presente invenção, as moléculas de ligação são preferencialmente polipeptídeos. Tais polipeptídeos podem incluir partes proteináceas e partes não proteináceas (por exemplo, ligantes químicos ou agentes de reticulação química tal como glutaraldeído).

[031] Uma molécula de ligação, por assim dizer, fornece o arcabouço para os ditos um ou mais domínios de ligação de modo que os ditos domínios de ligação podem se ligar/interagir com as moléculas alvo BCMA e CD3. Por exemplo, tal arcabouço poderia ser fornecido pela proteína A, em particular, o domínio Z dessa (anticorpos), ImmE7 (proteínas de imunidade), BPTI/APPI (domínios Kunitz), proteína de ligação a Ras AF-6 (domínios PDZ), charibdotoxina (toxina do escorpião), CTLA-4, Min-23 (knotinas), lipocalinas (anticalinas), neocarzinostatina, um domínio de fibronectina, um domínio consenso de repetição de anquirina ou tioredoxina (Skerra, Curr. Opin. Biotechnol. 18, 295 a 304 (2005); Hosse e outros, Protein Sci. 15, 14 a 27 (2006); Nicaise e outros, Protein Sci. 13, 1882 a 1891 (2004); Nygren e Uhlen, Curr. Opin. Struc. Biol. 7, 463 a 469 (1997)). Uma molécula de ligação preferencial é um anticorpo. Observa-se que a molécula de ligação é produzida (ou obtida) por exibição de fago ou triagem de biblioteca, ao invés de enxertas sequências CDR a partir de um anticorpo (monoclonal) preexistente em um arcabouço, por exemplo, um arcabouço como descrito aqui.

[032] O termo "biespecífica", como usado aqui, refere-se a uma molécula de ligação que compreende ao menos um primeiro e um

segundo domínio de ligação, onde o primeiro domínio de ligação é capaz de se ligar a um antígeno ou alvo, e o segundo domínio de ligação é capaz de se ligar a outro antígeno ou alvo. A "molécula de ligação" da invenção também compreende moléculas de ligação biespecíficas tais como, por exemplo, moléculas de ligação triespecíficas, as últimas incluindo três domínios de ligação.

[033] Observa-se também que a molécula de ligação da invenção tem, em adição à sua função de se ligar às moléculas alvo BCMA e CD3, uma função adicional. Nesse formato, a molécula de ligação é uma molécula de ligação tri- ou multifuncional direcionada a células plasmáticas através da ligação a BCMA, mediando a atividade de células T citotóxicas através da ligação a CD3 e fornecendo uma função adicional tal como um domínio constante Fc completamente funcional mediando a citotoxicidade celular dependente de anticorpo através do recrutamento de células efetoras como células NK, uma marcação (fluorescente, etc.), um agente terapêutico tal como, por exemplo, uma toxina ou radionuclídeo, e/ou meios de intensificar a vida útil em soro, etc.

[034] O termo "domínio de ligação" caracteriza em conjunto com a presente invenção um domínio que é capaz de se ligar especificamente a/interagir com um dado epítopo alvo ou um dado sítio alvo nas moléculas alvo BCMA e CD3.

[035] Os domínios de ligação podem ser derivados de um doador de domínio de ligação tal como, por exemplo, um anticorpo, proteína A, ImmE7 (proteínas de imunidade), BPTI/APPI (domínios Kunitz), proteína de ligação a Ras AF-6 (domínios PDZ), charibdotoxina (toxina do escorpião), CTLA-4, Min-23 (knotinas), lipocalinas (anticalinas), neocarzinostatina, um domínio de fibronectina, um domínio consenso de repetição de anquirina ou tioredoxina (Skerra, Curr. Opin. Biotechnol. 18, 295-304 (2005); Hosse e outros, Protein Sci. 15, 14 a

27 (2006); Nicaise e outros, Protein Sci. 13, 1882 a 1891 (2004) ; Nygren e Uhlen, Curr. Opin. Struc. Biol. 7, 463 a 469 (1997)). Um domínio de ligação preferencial é derivado de um anticorpo. Observa-se que um domínio de ligação da presente invenção compreende ao menos a dita parte de qualquer um dos domínios de ligação mencionados anteriormente que é exigido para se ligar a/interagir com um dado epítopo alvo ou um dado sítio alvo nas moléculas alvo BCMA e CD3.

[036] Observa-se que o domínio de ligação dos doadores de domínio de ligação é caracterizado por essa parte desses doadores que é responsável por se ligar ao respectivo alvo, isto é, quando essa parte é removida do doador de domínio de ligação, o dito doador perde sua capacidade de ligação. "Perda" significa uma redução de ao menos 50% da capacidade de ligação quando comparado com o doador de ligação. Os métodos para mapear esses sítios de ligação são bem conhecidos na técnica – está então dentro do conhecimento padrão da pessoa versada na técnica localizar/mapear o sítio de ligação de um doador de domínio de ligação e, assim, "derivar" o dito domínio de ligação a partir dos respectivos doadores de domínio de ligação.

[037] O termo "epítopo" refere-se a um sítio em um antígeno ao qual um domínio de ligação, tal como um anticorpo ou imunoglobulina ou derivado ou fragmento de um anticorpo ou de uma imunoglobulina, se liga especificamente. Um "epítopo" é antigênico e assim o termo epítopo refere-se aqui às vezes também a uma "estrutura antigênica" ou "determinante antigênico". Assim, o domínio de ligação é um "sítio de interação com o antígeno". A dita ligação/interação é também entendida como definindo um "reconhecimento específico". Em um exemplo, o dito domínio de ligação que se (especificamente) se liga/interage com um dado epítopo alvo ou um dado sítio alvo nas

moléculas alvo BCMA e CD3 é um anticorpo ou imunoglobulina, e o dito domínio de ligação é uma região VH e/ou VL de uma anticorpo ou de uma imunoglobulina.

[038] Os "epítopenos" podem ser formados tanto por aminoácidos contíguos ou por aminoácidos não contíguos justapostos por dobramento terciário de uma proteína A. Um "epítopo linear" é um epítopo onde uma sequência primária de aminoácido compreende o epítopo reconhecido. Um epítopo linear inclui tipicamente ao menos 3 ou ao menos 4, e mais usualmente, ao menos 5 ou ao menos 6 ou ao menos 7, por exemplo, aproximadamente 8 a aproximadamente 10 aminoácidos em uma única sequência.

[039] Um "epítopo conformacional", em contraste a um epítopo linear, é um epítopo onde a sequência primária dos aminoácidos compreendendo o epítopo não é o único componente de definição do epítopo reconhecido (por exemplo, um epítopo onde a sequência primária de aminoácidos não é necessariamente reconhecida pelo domínio de ligação). Tipicamente, um epítopo conformacional compreende um número aumentado de aminoácidos em relação a um epítopo linear. Com relação ao reconhecimento de epítopenos conformacionais, o domínio de ligação reconhece uma estrutura tridimensional do antígeno, preferencialmente um peptídeo ou proteína ou fragmento dessa (no contexto da presente invenção, o antígeno de um dos domínios de ligação está compreendido dentro da proteína BCMA). Por exemplo, quando uma molécula de proteína se dobra para formar uma estrutura tridimensional, certos aminoácidos e/ou estrutura de polipeptídeo formando o epítopo conformacional se tornam justapostos possibilitando que o anticorpo reconheça o epítopo. Os métodos para determinar a conformação dos epítopenos incluem, mas não estão limitados a, cristalografia de raios X, espectroscopia de ressonância magnética nuclear bidimensional (2D-RMN) e espectroscopia de

ressonância paramagnética eletrônica (EPR) e marcação de prótons sítio-direcionada. Ademais, os exemplos fornecidos descrevem um método adicional para testar se um dado domínio de ligação se liga a um ou mais agrupamentos de epítopo de uma dada proteína, em particular BCMA.

[040] Em um aspecto, o primeiro domínio de ligação da presente invenção é capaz de se ligar ao agrupamento de epítopo 3 de BCMA humana, preferencialmente ECD de BCMA humana. Consequentemente, quando o respectivo agrupamento de epítopo na proteína BCMA humana é trocado pelo respectivo agrupamento de epítopo de um antígeno de BCMA murina (resultando em um construto compreendendo BCMA humana, onde o agrupamento de epítopo 3 humano é substituído pelo agrupamento de epítopo 3 murino; ver SEQ ID NO: 1011), uma redução na ligação do domínio de ligação ocorrerá. A dita redução é preferencialmente ao menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%; mais preferencialmente ao menos 60%, 70%, 80%, 90%, 95% ou até 100% em comparação com o respectivo agrupamento de epítopo na proteína BCMA humana, onde a ligação ao respectivo agrupamento de epítopo na proteína BCMA humana é configurada como sendo 100%. Observa-se que as quimeras de BCMA humana/BCMA murina mencionadas anteriormente são expressas em células CHO. Observa-se também que as quimeras de BCMA humana/BCMA murina são fundidas com um domínio transmembrana e/ou domínio citoplasmático de uma proteína de ligação à membrana diferente tal como EpCAM; ver FIG. 2a.

[041] Um método para testar essa perda de ligação devido à troca com o respectivo agrupamento de epítopo de um antígeno de BCMA não humano (por exemplo, murino) é descrito nos Exemplos em anexo, em particular nos Exemplos 1 a 3. Um método adicional para determinar a contribuição de um resíduo específico de um

antígeno alvo para o reconhecimento por uma dada molécula de ligação ou domínio de ligação é varredura de alanina (ver, por exemplo, Morrison KL & Weiss GA. Cur Opin Chem Biol. 2001 Jun; 5(3): 302 a 307), onde cada resíduo a ser analisado é preparado por alanina, por exemplo, via mutagênese sítio-direcionada. A alanina é usada por causa de seu grupo funcional metila quimicamente inerte não volumoso que, no entanto, simula as referências de estrutura secundária que muitos dos outros aminoácidos possuem. Às vezes, os aminoácidos volumosos, tais como valina ou leucina, podem ser usados em casos em que a conservação do tamanho de resíduos mutados é desejada. A varredura de alanina é uma tecnologia madura que foi usada por um longo período de tempo.

[042] Como usado aqui, o termo "agrupamento de epítopo" denota todos os epítopos que estão em um estiramento contíguo definido de um antígeno. Um agrupamento de epítopo pode compreender um, dois ou mais epítopos. Os agrupamentos de epítopo que foram definidos – no contexto da presente invenção – no domínio extracelular de BCMA são descritos acima e representados na FIG. 1.

[043] Os termos "(capaz de) se ligar a", "especificamente reconhecendo", "direcionado a" e "reagindo com" significam, de acordo com esta invenção, que um domínio de ligação é capaz de interagir especificamente com um ou mais, preferencialmente ao menos dois, mais preferencialmente ao menos três, ou mais preferencialmente ao menos quatro aminoácidos de um epítopo.

[044] Como usados aqui, os termos "especificamente interagindo", "especificamente se ligando", ou "especificamente se liga(m)" significam que um domínio de ligação exibe afinidade apreciável por uma proteína ou antígeno particular e, geralmente, não exibe reatividade significativa com proteínas ou antígenos que não BCMA ou CD3. A "afinidade apreciável" inclui ligação com uma afinidade de

aproximadamente  $10^{-6}$ M (KD) ou mais forte. Preferencialmente, a ligação é considerada específica quando a afinidade de ligação é 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, preferencialmente de aproximadamente  $10^{-11}$  a  $10^{-9}$  M. Se um domínio de ligação reage especificamente com ou se liga a um alvo pode ser testado, entre outros, comparando-se a reação do dito domínio de ligação com uma proteína ou antígeno alvo com a reação do dito domínio de ligação com proteínas ou antígenos que não BCMA ou CD3. Preferencialmente, um domínio de ligação da invenção não se liga essencialmente ou não é capaz de se ligar a proteínas ou antígenos que não BCMA ou CD3 (isto é, o primeiro domínio de ligação não é capaz de se ligar a proteínas que não BCMA e o segundo domínio de ligação não é capaz de se ligar a proteínas que não CD3).

[045] O termo "não essencialmente se liga" ou "não é capaz de se ligar" significa que um domínio de ligação da presente invenção não se liga a outra proteína ou antígeno que não BCMA ou CD3, isto é, não mostra reatividade de mais de 30%, preferencialmente não mais de 20%, mais preferencialmente não mais de 10%, particularmente preferencialmente não mais de 9%, 8%, 7%, 6% ou 5% com proteínas ou antígenos que não BCMA ou CD3, onde a ligação a BCMA ou CD3, respectivamente, é configurada como sendo 100%.

[046] Acredita-se que a ligação específica seja efetuada por motivos específicos na sequência de aminoácido do domínio de ligação e do antígeno. Assim, a ligação é alcançada como um resultado de sua estrutura primária, secundária e/ou terciária, bem como o resultado de modificações secundárias das ditas estruturas. A interação específica do sítio de interação com o antígeno com seu antígeno específico pode resultar em uma simples ligação do dito sítio ao antígeno. Ademais, a interação específica do sítio de interação com

o antígeno com seu antígeno específico pode resultar alternativa ou adicionalmente na iniciação de um sinal, por exemplo, devido à indução de uma mudança da conformação do antígeno, uma oligomerização do antígeno, etc.

[047] Em um aspecto, o primeiro domínio de ligação da presente invenção se liga ao agrupamento de epítopo 3 de BCMA humana e é capaz ainda de se ligar ao agrupamento de epítopo 3 de BCMA de macaco tal como BCMA de *Macaca mulatta* (SEQ ID NO: 1017) ou *Macaca fascicularis* (SEQ ID NO: 1017). Observa-se que o primeiro domínio de ligação se liga ou não a BCMA murina.

[048] Consequentemente, em uma modalidade, um domínio de ligação que se liga a BCMA humana, em particular ao agrupamento de epítopo 3 do domínio de proteína extracelular de BCMA formada por resíduos de aminoácido 24 a 41 da sequência humana como representado em SEQ ID NO: 1002, também se liga a BCMA de macaco, em particular, ao agrupamento de epítopo 3 do domínio de proteína extracelular de BCMA formado pelos resíduos de aminoácido 24 a 41 da sequência de BCMA de macaco como representado em SEQ ID NO: 1006.

[049] Em uma modalidade, um primeiro domínio de ligação de uma molécula de ligação é capaz de se ligar ao agrupamento de epítopo 3 de BCMA, onde o agrupamento de epítopo 3 de BCMA corresponde aos resíduos de aminoácido 24 a 41 da sequência representada em SEQ ID NO: 1002 (polipeptídeo de comprimento total de BCMA humano) ou SEQ ID NO: 1007 (domínio extracelular de BCMA humano: aminoácidos 1-54 de SEQ ID NO: 1002).

[050] Em um aspecto da presente invenção, o primeiro domínio de ligação da molécula de ligação é adicional ou alternativamente capaz de se ligar ao agrupamento de epítopo 3 de BCMA de *Callithrix jacchus*, *Saguinus oedipus* e/ou *Saimiri sciureus*.

[051] As proteínas (incluindo seus fragmentos, preferencialmente fragmentos biologicamente ativos, e peptídeos, usualmente tendo menos de 30 aminoácidos) compreendem um ou mais aminoácidos acoplados entre si via uma ligação peptídica covalente (resultando em uma cadeia de aminoácidos). O termo "polipeptídeo", como usado aqui, descreve um grupo de moléculas, que consiste em mais de 30 aminoácidos. Os polipeptídeos podem ainda formar multímeros tal como dímeros, trímeros e oligômeros maiores, isto é, consistindo de mais de uma molécula de polipeptídeo. As moléculas de polipeptídeo formando tais dímeros, trímeros, etc. podem ser idênticas ou não idênticas. As estruturas de ordem maior correspondentes de tais multímeros são, consequentemente, chamadas de homodímeros ou heterodímeros, homotrímeros ou heterotrímeros, etc. Um exemplo para um heteromultímero é uma molécula de anticorpo, que, em sua forma naturalmente ocorrendo, consiste em duas cadeias leves idênticas de polipeptídeo e duas cadeias pesadas idênticas de polipeptídeo. Os termos "polipeptídeo" e "proteína" também se referem a polipeptídeos/proteínas naturalmente modificados onde a modificação é efetuada, por exemplo, por modificações pós-traducionais como glicosilação, acetilação, fosforilação e similares. Um "polipeptídeo", quando referido aqui, pode também ser quimicamente modificado tal como peguilado. Tais modificações são bem conhecidas na técnica. Em outro aspecto da invenção, o segundo domínio de ligação é capaz de se ligar a CD3 epsilon. Em ainda outro aspecto da invenção, o segundo domínio de ligação é capaz de se ligar a CD3 humano e a CD3 de macaco, preferencialmente a CD3 epsilon humano e a CD3 epsilon de macaco. Adicional ou alternativamente, o segundo domínio de ligação é capaz de se ligar a CD3 epsilon de *Callithrix jacchus*, *Saguinus oedipus* e/ou *Saimiri sciureus*. De acordo com essas modalidades, um ou ambos os domínios de ligação da molécula de

ligação da invenção são preferencialmente espécies cruzadas específicas para membros da ordem de mamíferos, os primatas. Os domínios de ligação de CD3 específicos de espécie cruzada são, por exemplo, descritos no WO 2008/119567.

[052] É particularmente preferencial para a molécula de ligação da presente invenção que o segundo domínio de ligação capaz de se ligar ao complexo receptor CD3 de células T compreende uma região VL comprendendo CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 selecionados a partir de:

[053] CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 27 de WO 2008/119567, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 28 de WO 2008/119567 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 29 de WO 2008/119567;

[054] CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 117 de WO 2008/119567, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 118 de WO 2008/119567 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 119 de WO 2008/119567; e

[055] CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 153 de WO 2008/119567, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 154 de WO 2008/119567 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 155 de WO 2008/119567.

[056] Em uma modalidade alternativamente preferencial da molécula de ligação da presente invenção, o segundo domínio de ligação capaz de se ligar ao complexo receptor CD3 de células T compreende uma região VH comprendendo CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 selecionados a partir de:

[057] CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 12 de WO 2008/119567, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 13 de WO 2008/119567 e CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 14 de WO 2008/119567;

- [058] CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 30 de WO 2008/119567, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 31 de WO 2008/119567 e CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 32 de WO 2008/119567;
- [059] CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 48 de WO 2008/119567, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 49 de WO 2008/119567 e CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 50 de WO 2008/119567;
- [060] CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 66 de WO 2008/119567, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 67 de WO 2008/119567 e CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 68 de WO 2008/119567;
- [061] CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 84 de WO 2008/119567, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 85 de WO 2008/119567 e CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 86 de WO 2008/119567;
- [062] CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 102 de WO 2008/119567, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 103 de WO 2008/119567 e CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 104 de WO 2008/119567;
- [063] CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 120 de WO 2008/119567, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 121 de WO 2008/119567 e CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 122 de WO 2008/119567;
- [064] CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 138 de WO 2008/119567, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 139 de WO 2008/119567 e CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 140 de WO 2008/119567;
- [065] CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 156 de WO 2008/119567, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 157 de

WO 2008/119567 e CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 158 de WO 2008/119567; e

[066] CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 174 de WO 2008/119567, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 175 de WO 2008/119567 e CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 176 de WO 2008/119567.

[067] É ainda preferencial para a molécula de ligação da presente invenção para o segundo domínio de ligação capaz de se ligar ao complexo receptor CD3 de células T compreende uma região VL selecionada a partir do grupo que consiste em uma região VL representada em SEQ ID NO: 35, 39, 125, 129, 161 ou 165 de WO 2008/119567.

[068] É alternativamente preferencial que o segundo domínio de ligação capaz de se ligar ao complexo receptor CD3 de células T compreenda uma região VH selecionada a partir do grupo que consiste em uma região VH representada em SEQ ID NO: 15, 19, 33, 37, 51, 55, 69, 73, 87, 91, 105, 109, 123, 127, 141, 145, 159, 163, 177 ou 181 de WO 2008/119567.

[069] Mais preferencialmente, a molécula de ligação da presente invenção é caracterizada pelo segundo domínio de ligação capaz de se ligar ao complexo receptor CD3 de células T compreendendo uma região VL e uma região VH selecionada a partir do grupo que consiste em:

[070] a região VL como representado em SEQ ID NO: 17 ou 21 de WO 2008/119567 e a região VH como representado em SEQ ID NO: 15 ou 19 de WO 2008/119567;

[071] a região VL como representado em SEQ ID NO: 35 ou 39 de WO 2008/119567 e a região VH como representado em SEQ ID NO: 33 ou 37 de WO 2008/119567;

[072] a região VL como representado em SEQ ID NO: 53 ou 57

de WO 2008/119567 e a região VH como representado em SEQ ID NO: 51 ou 55 de WO 2008/119567;

[073] a região VL como representado em SEQ ID NO: 71 ou 75 de WO 2008/119567 e a região VH como representado em SEQ ID NO: 69 ou 73 de WO 2008/119567;

[074] a região VL como representado em SEQ ID NO: 89 ou 93 de WO 2008/119567 e a região VH como representado em SEQ ID NO: 87 ou 91 de WO 2008/119567;

[075] a região VL como representado em SEQ ID NO: 107 ou 111 de WO 2008/119567 e a região VH como representado em SEQ ID NO: 105 ou 109 de WO 2008/119567;

[076] a região VL como representado em SEQ ID NO: 125 ou 129 de WO 2008/119567 e a região VH como representado em SEQ ID NO: 123 ou 127 de WO 2008/119567;

[077] a região VL como representado em SEQ ID NO: 143 ou 147 de WO 2008/119567 e a região VH como representado em SEQ ID NO: 141 ou 145 de WO 2008/119567;

[078] a região VL como representado em SEQ ID NO: 161 ou 165 de WO 2008/119567 e a região VH como representado em SEQ ID NO: 159 ou 163 de WO 2008/119567; e

[079] a região VL como representado em SEQ ID NO: 179 ou 183 de WO 2008/119567 e a região VH como representado em SEQ ID NO: 177 ou 181 de WO 2008/119567.

[080] De acordo com uma modalidade preferencial da molécula de ligação da presente invenção, em particular, o segundo domínio de ligação capaz de se ligar ao complexo de receptor CD3 de células T, os pares de regiões VH e regiões VL estão no formato de um anticorpo de cadeia simples (scFv). As regiões VH e VL são dispostas na ordem VH-VL ou VL-VH. É preferencial que a região VH seja posicionada N-terminalmente a uma sequência ligante. A região VL é posicionada C-

terminalmente da sequência ligante.

[081] Uma modalidade preferencial da molécula de ligação descrita acima da presente invenção é caracterizada pelo segundo domínio de ligação capaz de se ligar ao complexo receptor CD3 de células T compreendendo uma sequência de aminoácido selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 23, 25, 41, 43, 59, 61, 77, 79, 95, 97, 113, 115, 131, 133, 149, 151, 167, 169, 185 ou 187 de WO 2008/119567.

[082] A afinidade do primeiro domínio de ligação por BCMA humana é preferencialmente  $\leq$  15 nM, mais preferencialmente  $\leq$  10 nM, ainda mais preferencialmente  $\leq$  5 nM, ainda mais preferencialmente  $\leq$  1 nM, ainda mais preferencialmente  $\leq$  0,5 nM, ainda mais preferencialmente  $\leq$  0,1 nM, and mais preferencialmente  $\leq$  0,05 nM. A afinidade do primeiro domínio de ligação por BCMA de macaco é preferencialmente  $\leq$  15 nM, mais preferencialmente  $\leq$  10 nM, ainda mais preferencialmente  $\leq$  5 nM, ainda mais preferencialmente  $\leq$  1 nM, ainda mais preferencialmente  $\leq$  0,5 nM, ainda mais preferencialmente  $\leq$  0,1 nM, e mais preferencialmente  $\leq$  0,05 nM ou ainda  $\leq$  0,01 nM. A afinidade pode ser medida, por exemplo, em um ensaio Biacore ou em um ensaio Scatchard, por exemplo, como descrito nos Exemplos. O gap de afinidade para ligação a BCMA de macaco versus BCMA humana é preferencialmente [1:10-1:5] ou [5:1-10:1], mais preferencialmente [1:5-5:1], e mais preferencialmente [1:2-3:1] ou até [1:1-3:1]. Outros métodos para determinar a afinidade são bem conhecidos pelos versados na técnica.

[083] A citotoxicidade mediada por moléculas de ligação biespecíficas a BCMA/CD3 pode ser medida de várias formas. As células efetoras podem ser, por exemplo, células T positivas CD8 (humanas) enriquecidas estimuladas ou células mononucleares do sangue periférico (humanas) não estimuladas (PBMC). Se as células-alvo são

de origem de macaco, expressam ou são transfectadas com BCMA de macaco, as células efetoras deveriam também ser de origem de macaco tal como uma linhagem de células T de macaco, por exemplo, 4119LnPx. As células-alvo deveriam expressar (ao menos o domínio extracelular de) BCMA, por exemplo, BCMA humana ou de macaco. As células-alvo podem ser uma linhagem de células (tal como CHO) que é estavelmente ou transientemente transfectada com BCMA, por exemplo, BCMA humana ou de macaco. Alternativamente, as células-alvo podem ser uma linhagem de células expressoras naturais positivas de BCMA, tal como a linhagem de células de mieloma múltiplo humanas L363 ou NCI-H929. Usualmente, espera-se que os valores EC<sub>50</sub> sejam menores com linhagens de células-alvo expressando níveis mais altos de BCMA na superfície celular. A relação célula efetora para célula alvo (E:T) é usualmente aproximadamente 10:1, mas pode também variar. A atividade de citotoxicidade de moléculas de ligação biespecíficas a BCMA/CD3 pode ser medida em um ensaio de liberação de cromo-51 (tempo de incubação de aproximadamente 18 horas) ou em um ensaio de citotoxicidade baseado em FACS (tempo de incubação de aproximadamente 48 horas). As modificações do tempo de incubação de ensaio (reação citotóxica) são também possíveis. Outros métodos para medir a citotoxicidade são bem conhecidos pelos versados na técnica e compreendem ensaios MTT ou MTS, ensaios baseados em ATP incluindo ensaios bioluminescentes, o ensaio com sulforodamina B (SRB), ensaio WST, ensaio clonogênico e tecnologia ECIS.

[084] A atividade citotóxica mediada por moléculas de ligação biespecíficas a BCMA/CD3 da presente invenção é preferencialmente medida em um ensaio de citotoxicidade baseado em célula. Ela é representada pelo valor EC<sub>50</sub>, que corresponde à metade da concentração eficaz máxima (concentração da molécula de ligação

que induz uma resposta citotóxica na metade entre a linha de base e o máximo). Preferencialmente, o valor EC<sub>50</sub> das moléculas de ligação biespecíficas a BCMA/CD3 é ≤ 20.000 pg/ml, mais preferencialmente ≤ 5000 pg/ml, ainda mais preferencialmente ≤ 1000 pg/ml, ainda mais preferencialmente ≤ 500 pg/ml, ainda mais preferencialmente ≤ 350 pg/ml, ainda mais preferencialmente ≤ 320 pg/ml, ainda mais preferencialmente ≤ 250 pg/ml, ainda mais preferencialmente ≤ 100 pg/ml, ainda mais preferencialmente ≤ 50 pg/ml, ainda mais preferencialmente ≤ 10 pg/ml, e mais preferencialmente ≤ 5 pg/ml.

[085] Qualquer um dos valores EC<sub>50</sub> dados acima pode ser combinado com qualquer um dos cenários indicados de um ensaio de citotoxicidade baseado em célula. Por exemplo, quando células T positivas CD8 (humanas) ou uma linhagem de células T de macaco são usadas como células efetoras, o valor EC<sub>50</sub> da molécula de ligação biespecífica a BCMA/CD3 é preferencialmente ≤ 1000 pg/ml, mais preferencialmente ≤ 500 pg/ml, ainda mais preferencialmente ≤ 250 pg/ml, ainda mais preferencialmente ≤ 100 pg/ml, ainda mais preferencialmente ≤ 50 pg/ml, ainda mais preferencialmente ≤ 10 pg/ml, e mais preferencialmente ≤ 5 pg/ml. Se, nesse ensaio, as células-alvo são células transfectadas com BCMA (humana ou de macaco) tal como células CHO, o valor EC<sub>50</sub> molécula de ligação biespecífica a BCMA/CD3 é preferencialmente ≤ 150 pg/ml, mais preferencialmente ≤ 100 pg/ml, ainda mais preferencialmente ≤ 50 pg/ml, ainda mais preferencialmente ≤ 30 pg/ml, ainda mais preferencialmente ≤ 10 pg/ml, e mais preferencialmente ≤ 5 pg/ml.

[086] Se as células-alvo são uma linhagem de células expressoras naturais positivas de BCMA, então o valor EC<sub>50</sub> é preferencialmente ≤ 350 pg/ml, mais preferencialmente ≤ 320 pg/ml, ainda mais preferencialmente ≤ 250 pg/ml, ainda mais preferencialmente ≤ 200 pg/ml, ainda mais preferencialmente ≤ 100

pg/ml, ainda mais preferencialmente ≤ 150 pg/ml, ainda mais preferencialmente ≤ 100 pg/ml, e mais preferencialmente ≤ 50 pg/ml, ou menos.

[087] Quando PBMCs (humanas) são usadas como células efetoras, o valor EC<sub>50</sub> molécula de ligação biespecífica a BCMA/CD3 é preferencialmente ≤ 1000 pg/ml, mais preferencialmente ≤ 750 pg/ml, mais preferencialmente ≤ 500 pg/ml, ainda mais preferencialmente ≤ 350 pg/ml, ainda mais preferencialmente ≤ 320 pg/ml, ainda mais preferencialmente ≤ 250 pg/ml, ainda mais preferencialmente ≤ 100 pg/ml, e mais preferencialmente ≤ 50 pg/ml, ou menos.

[088] Em uma modalidade particularmente preferencial, as moléculas de ligação biespecíficas a BCMA/CD3 da presente invenção são caracterizadas por um EC<sub>50</sub> de ≤ 350 pg/ml ou menos, mais preferencialmente ≤ 320 pg/ml ou menos. Nessa modalidade, as células-alvo são células L363 e as células efetoras são PBMCs humanas não estimuladas. O versado na técnica sabe como medir o valor EC<sub>50</sub> sem mais delongas. Ademais, a relatório descreve uma instrução específica de como medir o valor EC<sub>50</sub>; ver, por exemplo, Exemplo 8.3, abaixo. Um protocolo adequado é como segue:

[089] Preparar células mononucleares do sangue periférico humanas (PBMC) por centrifugação de gradiente de densidade Ficoll a partir de preparações de linfócitos enriquecidos (camadas leucoplaquetárias)

[090] Opcionalmente lavar com PBS de Dulbecco (Gibco)

[091] Remover eritrócitos restantes da PBMC via incubação com tampão de lise de eritrócitos (155 mM NH<sub>4</sub>Cl, 10 mM KHCO<sub>3</sub>, 100 µM EDTA)

[092] Remover plaquetas via o sobrenadante mediante centrifugação de PBMC em 100 x g

[093] Depletar células CD14+ e células NK

- [094] Isolar células negativas CD14/CD56 usando, por exemplo, Colunas LS (Miltenyi Biotec, #130-042-401)
- [095] Cultivar células CD14+/CD56+ sem PBMC, por exemplo, meio completo RPMI, isto é, RPMI 1640 (Biochrom AG, #FG1215) suplementado com FBS a 10% (Biochrom AG, #S0115), 1x aminoácidos não essenciais (Biochrom AG, #K0293), 10 mM de tampão de Hepes (Biochrom AG, #L1613), 1 mM de piruvato de sódio (Biochrom AG, #L0473) e 100 U/mL de penicilina/estreptomicina (Biochrom AG, #A2213) a 37º C em uma incubadora até que necessário.
- [096] Marcar células-alvo
- [097] Misturar células efetoras e células-alvo, preferencialmente em volumes iguais, de modo a ter uma relação de células E:T de 10:1
- [098] Adicionar a molécula de ligação, preferencialmente em uma diluição serial
- [099] Prosseguir por 48 horas em uma incubadora de CO<sub>2</sub> umidificada a 7%
- [0100] Monitorar a integridade da membrana de células-alvo, por exemplo, adicionar iodeto de propídio (PI) em uma concentração final de 1 µg/mL, por exemplo, por citometria de fluxo.
- [0101] Calcular EC<sub>50</sub>, por exemplo, de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{Citotoxicidade [%]} = \frac{n_{\text{células alvo mortas}}}{n_{\text{célula alvo}}} \times 100$$

- [0102] n = número de eventos
- [0103] Usando o software GraphPad Prism 5 (Graph Pad Software, San Diego), a porcentagem de citotoxicidade foi representada contra as concentrações de anticorpos biespecíficos correspondentes. As curvas dose-resposta podem ser analisadas com os quatro modelos de regressão logística paramétrica para a avaliação de curvas de dose-resposta sigmoides com inclinação fixa e os valores EC<sub>50</sub> foram calculados.

[0104] Em vista do acima, é preferencial que a molécula de ligação da presente invenção seja caracterizada pelo fato de que um EC<sub>50</sub> (pg/ml) de 350 ou menos, preferencialmente 320 ou menos.

[0105] A presente invenção também se refere a moléculas de ligação descritas aqui que são caracterizadas por um EC<sub>50</sub> (pg/ml) que é igual ao EC<sub>50</sub> (pg/ml) de qualquer uma das moléculas de ligação biespecíficas a 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. De modo a determinar se o EC<sub>50</sub> de uma molécula de ligação como descrito aqui é igual a EC<sub>50</sub> de qualquer um dentre 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, observa-se que para a determinação do valor EC<sub>50</sub>, o mesmo ensaio é aplicado. O termo "igual a" inclui assim um desvio de +/- 10%, preferencialmente +/- 7,5%, mais preferencialmente +/- 5%, ainda mais preferencialmente +/- 2,5% do respectivo valor EC<sub>50</sub>.

[0106] As moléculas de ligação biespecíficas a 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 servem como moléculas de ligação de "referência" no ensaio descrito acima são preferencialmente produzidas em células CHO.

[0107] A diferença na atividade citotóxica entre a isoformas monomérica e a isoformas dimérica de moléculas de ligação biespecíficas a BCMA/CD3 individuais (tal como anticorpos) é chamada de "gap de potência". Esse gap de potência pode, por exemplo, ser calculado como a relação entre os valores EC<sub>50</sub> da forma monomérica e dimérica da molécula. Os gaps de potência das moléculas de ligação biespecíficas a BCMA/CD3 da presente invenção são preferencialmente ≤ 5, mais preferencialmente ≤ 4, ainda mais preferencialmente ≤ 3, ainda mais preferencialmente ≤ 2 e mais

preferencialmente  $\leq 1$ .

[0108] Preferencialmente, as moléculas de ligação biespecíficas a BCMA/CD3 da presente invenção não se ligam, interagem com, reconhecem ou reagem com BAFF-R e/ou TACI humano. Os métodos para detectar a reatividade cruzada com BAFF-R humano e/ou TACI humano são descritos no Exemplo 9.

[0109] É também preferencial que as moléculas de ligação biespecíficas a BCMA/CD3 da presente invenção apresentem conversão dimérica muito baixa após um número de ciclos de congelamento/descongelamento. Preferencialmente, as porcentagens de dímeros são  $\leq 5\%$ , mais preferencialmente  $\leq 4\%$ , ainda mais preferencialmente  $\leq 3\%$ , ainda mais preferencialmente  $\leq 2,5\%$ , ainda mais preferencialmente  $\leq 2\%$ , ainda mais preferencialmente  $\leq 1,5\%$ , e mais preferencialmente  $\leq 1\%$ , por exemplo, após três ciclos de congelamento/descongelamento. Um ciclo de congelamento/descongelamento e a determinação da porcentagem de dímeros podem ser executados de acordo com o Exemplo 16.

[0110] As moléculas de ligação biespecíficas a BCMA/CD3 da presente invenção (tal como anticorpos) mostram preferencialmente uma termoestabilidade favorável com temperaturas de fusão acima de 60º C.

[0111] Para determinar a interação potencial de moléculas de ligação biespecíficas a BCMA/CD3 (tal como anticorpos) com proteínas plasmáticas humanas, um teste de interferência de proteínas plasmáticas pode ser executado (ver, por exemplo, Exemplo 18). Em uma modalidade preferencial, não há redução significativa de ligação alvo das moléculas de ligação biespecíficas a BCMA/CD3 da presente invenção se ligando a moléculas mediadas por proteínas plasmáticas. O valor de interferência de proteínas plasmáticas relativa é preferencialmente  $\leq 2$ .

[0112] Observa-se ainda que as moléculas de ligação biespecíficas a BCMA/CD3 da presente invenção são capazes de exibir eficácia terapêutica ou atividade antitumoral. Isso pode ser avaliado, por exemplo, em um estudo como descrito no Exemplo 19 (modelo de xenoenxerto de tumor humano em estágio avançado). O versado na técnica sabe como modificar ou adaptar certos parâmetros desse estudo, de modo que o número de células tumorais injetadas, o sítio de injeção, o número de células T humanas transplantadas, a quantidade de moléculas de ligação biespecíficas a BCMA/CD3 sejam administrados, e as linhas de tempo, enquanto ainda chegando em um resultado significativo e reproduzível. Preferencialmente, a inibição do crescimento do tumor T/C [%] é 70 ou 60 ou menos, mais preferencialmente 50 ou 40 ou menos, ainda mais preferencialmente ao menos 30 ou 20 ou menos e mais preferencialmente 10 ou menos, 5 ou menos ou até 2,5 ou menos.

[0113] Preferencialmente, as moléculas de ligação biespecíficas a BCMA/CD3 da presente invenção não induzem / mediam a lise ou não induzem / mediam essencialmente a lise de células BCMA-negativas tais como HL60, MES-SA, e SNU-16. O termo "não induzem a lise", "não induzem essencialmente a lise", "não mediam a lise", ou "não mediam essencialmente a lise" significa que a molécula de ligação da presente invenção não induz ou media a lise de mais de 30%, preferencialmente não mais de 20%, mais preferencialmente não mais de 10%, particularmente preferencialmente não mais de 9%, 8%, 7%, 6% ou 5% de células BCMA-negativas, onde a lise da linhagem de células BCMA-positivas tal como NCI-H929, L-363 ou OPM-2 é configurada como sendo 100%. Isso se aplica a concentrações da molécula de ligação de ao menos até 500 nM. O versado na técnica sabe como medir a lise celular sem mais delongas. Ademais, a relatório fornece uma instrução específica de como medir a lise celular;

ver, por exemplo, Exemplo 20 abaixo.

[0114] Em uma modalidade, o primeiro ou o segundo domínio de ligação é de um anticorpo ou é derivado de um anticorpo. Em outra modalidade, ambos os domínios de ligação são de um anticorpo ou são derivados de um anticorpo.

[0115] A definição do termo "anticorpo" inclui modalidades tais como anticorpos monoclonais, quiméricos, de cadeia simples, humanos e humanizados. Em adição a anticorpos de comprimento total, a definição também inclui derivados de anticorpos e fragmentos de anticorpos, como, entre outros, fragmentos Fab. Os fragmentos de anticorpos ou derivados compreendem ainda fragmentos  $F(ab')_2$ , Fv, scFv ou anticorpos de cadeia simples tal como anticorpos de domínio ou nanocorpos, anticorpos de domínio único variável ou de domínio único variável de imunoglobulina compreendendo meramente um domínio variável, que pode ser VHH, VH ou VL, que se liga especificamente a um antígeno ou epítopo independentemente de outras regiões V ou domínios; ver, por exemplo, Harlow e Lane (1988) e (1999), loc. cit.; Kontermann and Dübel, Antibody Engineering, Springer, 2<sup>a</sup> ed. 2010 e Little, Recombinant Antibodies for Immunotherapy, Cambridge University Press 2009. O dito termo também inclui diacorpos ou anticorpos de redirecccionamento de afinidade dupla (DART). São observados ainda diacorpos de cadeia simples (biespecíficos), diacorpos tandem (Tandab's), "minicorpos" exemplificados por uma estrutura que é como segue: anticorpos (VH-VL-CH3)<sub>2</sub>, (scFv-CH3)<sub>2</sub> ou (scFv-CH3-scFv)<sub>2</sub>, "Fc DART" e "IgG DART", e multicorpos tal como triacorpos. Os domínios variáveis únicos de imunoglobulina abrangem não somente um polipeptídeo de domínio único variável de anticorpo isolado, mas também polipeptídeos maiores que compreendem um ou mais monómeros de uma sequência de polipeptídeo de domínio único variável de anticorpo.

[0116] Vários procedimentos são conhecidos na técnica e podem ser usados para a produção de tais anticorpos e/ou fragmentos. Assim, derivados (anticorpos) podem ser produzidos por peptidomimética. Ademais, as técnicas descritas para a produção de anticorpos de cadeia simples (ver, entre outros, Patente US No. 4.946.778, Kontermann e Dübel (2010), loc. cit. e Little (2009), loc. cit.) podem ser adaptadas para produzir anticorpos de cadeia simples específicos para polipeptídeo(s) elegidos. Também, os animais transgênicos podem ser usados para expressar anticorpos humanizados específicos para polipeptídeos e proteínas de fusão desta invenção. Para a preparação de anticorpos monoclonais, qualquer técnica, fornecendo anticorpos produzidos por culturas de linhagem celular contínua pode ser usada. Exemplos para tais técnicas incluem a técnica de hibridoma (Köhler e Milstein Nature 256 (1975), 495 a 497), a técnica de trioma, a técnica de hibridoma de células B humanas (Kozbor, Immunology Today 4 (1983), 72) e a técnica de hibridoma EBV para produzir anticorpos monoclonais humanos (Cole e outros, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc. (1985), 77 a 96). A ressonância plasmônica de superfície, como empregada no sistema BIACore, pode ser usada para aumentar a eficiência de anticorpos expressos em fagos que se ligam a um epítopo de um polipeptídeo alvo, tal como CD3 epsilon (Schier, Human Antibodies Hybridomas 7 (1996), 97 a 105; Malmborg, J. Immunol. Methods 183 (1995), 7 a 13). Observa-se também no contexto desta invenção que o termo "anticorpo" compreende construtos de anticorpo, que podem ser expressos em um hospedeiro descrito aqui abaixo, por exemplo, construtos de anticorpo que podem ser transfetados e/ou transduzidos via, entre outros, vetores virais ou plasmídeos.

[0117] Ademais, o termo "anticorpo", como empregado aqui, também se refere a derivados ou variantes dos anticorpos descritos

aqui que exibem a mesma especificidade dos anticorpos descritos. Exemplos de "variantes de anticorpos" incluem variantes humanizadas de anticorpos não humanos, anticorpos "maturados por afinidade" (ver, por exemplo, Hawkins e outros, *J. Mol. Biol.* 254, 889 a 896 (1992) e Lowman e outros, *Biochemistry* 30, 10832 a 10837 (1991)) e mutantes de anticorpos com função efetora alterada (ver, por exemplo, Patente US. No. 5.648.260, Kontermann e Dübel (2010), loc. cit. e Little(2009), loc. cit.).

[0118] Os termos "domínio de ligação ao antígeno", "fragmento de ligação ao antígeno" e "região de ligação ao anticorpo", quando usados aqui, referem-se a uma parte de uma molécula de anticorpo que compreende aminoácidos responsáveis pela ligação específica entre o anticorpo e o antígeno. A parte do antígeno que é especificamente reconhecida e ligada pelo anticorpo é chamada de "epítopo", como descrito aqui acima. Como mencionado acima, um domínio de ligação ao antígeno pode compreender tipicamente uma região variável de cadeia leve (VL) de anticorpo e uma região variável de cadeia pesada (VH) de anticorpo; entretanto, ele não tem que compreender ambas. Os fragmentos Fd, por exemplo, têm duas regiões VH e frequentemente retêm alguma função de ligação ao antígeno do domínio de ligação ao antígeno intacto. Exemplos de fragmentos de ligação ao antígeno de um anticorpo incluem (1) um fragmento Fab, um fragmento monovalente tendo os domínios VL, VH, CL e CH1; (2) um fragmento F(ab')<sub>2</sub>, um fragmento bivalente tendo dois fragmentos Fab ligados por uma ponte dissulfeto na região de dobradiça; (3) um fragmento Fd tendo os dois domínios VH e CH1; (4) um fragmento Fv tendo os domínios VL e VH de um único braço de um anticorpo; (5) um fragmento dAb (Ward e outros, (1989) *Nature* 341 :544 a 546), que tem um domínio VH; (6) uma região determinante de complementaridade isolada (CDR); e (7) um Fv de cadeia simples

(scFv), o último sendo preferencial (por exemplo, derivado da biblioteca de scFv). Embora os dois domínios do fragmento Fv, VL e VH, sejam codificados por genes separados, eles podem ser unidos, usando métodos recombinantes, por um ligante sintético que possibilita que eles sejam feitos como uma única cadeia de proteína na qual as regiões VL e VH se emparelham para formar moléculas monovalentes (conhecidas como Fv de cadeia simples (scFv); ver, por exemplo, Huston e outros, (1988) Proc. Natl. Acad. Sci USA 85:5879 a 5883). Esses fragmentos de anticorpos são obtidos usando técnicas convencionais conhecidas pelos versados na técnica, e os fragmentos são avaliados quanto à função da mesma maneira que são anticorpos intactos.

[0119] O termo "anticorpo monoclonal", como usado aqui, refere-se a um anticorpo obtido a partir de uma população de anticorpos substancialmente homogêneos, isto é, os anticorpos individuais compreendendo a população são idênticos, exceto por possíveis mutações ocorrendo naturalmente e/ou modificações pós-tradução (por exemplo, isomerizações, amidações) que podem estar presentes em quantidades menores. Os anticorpos monoclonais são altamente específicos, sendo direcionados contra um único sítio antigênico. Ademais, em contraste às preparações de anticorpos convencionais (policlonais) que incluem tipicamente anticorpos diferentes direcionados contra diferentes determinantes (epítopos), cada anticorpo monoclonal é direcionado contra um único determinante no antígeno. Em adição à sua especificidade, os anticorpos monoclonais são vantajosos pelo fato de que eles são sintetizados pela cultura de hibridoma, não contaminados por outras imunoglobulinas. O modificador "monoclonal" indica o caráter do anticorpo como sendo obtido a partir de uma população substancialmente homogênea de anticorpos, e não é para ser interpretado como exigindo a produção do anticorpo por qualquer

método particular. Por exemplo, os anticorpos monoclonais a serem usados de acordo com a presente invenção podem ser feitos pelo método de hibridoma primeiro descrito por Kohler e outros., Nature, 256: 495 (1975), ou podem ser feitos por métodos de DNA recombinante (ver, por exemplo, Patente US. No. 4.816.567). Os anticorpos "monoclonais" podem ser isolados das bibliotecas de anticorpos expressos em fagos usando as técnicas descritas por Clackson e outros, Nature, 352: 624 a 628 (1991) e Marks e outros, J. Mol. Biol., 222: 581 a 597 (1991), por exemplo.

[0120] Os anticorpos monoclonais da presente invenção incluem especificamente anticorpos "quiméricos" (imunoglobulinas) nos quais uma porção da cadeia pesada e/ou leve é idêntica ou homologa às sequências correspondentes em anticorpos derivados de uma espécie particular ou pertencentes a uma classe ou subclasse de anticorpos particular, enquanto o restante da cadeia(s) é idêntico ou homologo às sequências correspondentes em anticorpos derivados de outra espécie ou pertencentes a outra classe ou subclasse de anticorpos, bem como fragmentos de tais anticorpos, contanto que eles exibam a atividade biológica desejada (Patente US. No. 4.816.567; Morrison e outros, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 6851 a 6855 (1984)). Os anticorpos quiméricos de interesse aqui incluem anticorpos "primatizados" compreendendo sequências de ligação ao antígeno de domínio variável derivadas de um primata não humano (por exemplo, Old World Monkey, Ape, etc.) e sequências de região constante humana.

[0121] As formas "humanizadas" de anticorpos não humanos (por exemplo, murinos) são imunoglobulinas quiméricas, cadeias de imunoglobulinas ou fragmentos dessas (tal como Fv, Fab, Fab', F(ab')2 ou outras sequências de ligação ao antígeno de anticorpos) de sequências principalmente humanas, que contêm sequência mínima

derivada de imunoglobulina não humana. Para a maior parte, os anticorpos humanizados são imunoglobulinas humanas (anticorpo receptor) nas quais os resíduos de uma região hipervariável (também CDR) do receptor são substituídos por resíduos de uma região hipervariável de uma espécie não humana (anticorpo doador) tal como camundongo, rato ou coelho tendo a especificidade, afinidade e capacidade desejadas. Em alguns casos, os resíduos de região de estrutura Fv (FR) da imunoglobulina humana são substituídos por resíduos não humanos correspondentes. Ademais, os "anticorpos humanizados", como usados aqui, podem também compreender resíduos que não são encontrados nem no anticorpo receptor nem no anticorpo doador. Essas modificações são feitas para refinar mais e otimizar o desempenho do anticorpo. O anticorpo humanizado também compreenderá otimamente ao menos uma parte de uma região constante de imunoglobulina (Fc), tipicamente a de uma imunoglobulina humana. Para mais detalhes, ver Jones *e outros*, Nature, 321: 522 a 525 (1986); Reichmann *e outros*, Nature, 332: 323 a 329 (1988); e Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2: 593 a 596 (1992).

[0122] O termo "anticorpo humano" inclui anticorpos tendo regiões constantes e variáveis correspondendo substancialmente a sequências de imunoglobulina de linhagem germinativa humana conhecidas na técnica, incluindo, por exemplo, as descritas por Kabat *e outros* (Ver Kabat *e outros* (1991) loc. cit.). Os anticorpos humanos da invenção podem incluir resíduos de aminoácido não codificados por sequências de imunoglobulina de linhagem germinativa humana (por exemplo, mutações introduzidas por mutagênese aleatória ou sítio-específica *in vitro* ou por mutação somática *in vivo*), por exemplo, nas CDRs, e em particular, CDR3. O anticorpo humano pode ter ao menos duas, três, quatro, cinco ou mais posições substituídas por um resíduo de aminoácido que não é codificado pela sequência de imunoglobulina

de linhagem germinativa humana.

[0123] Como usado aqui, "anticorpo gerado in vitro" refere-se a um anticorpo onde toda ou parte da região variável (por exemplo, ao menos uma CDR) é gerada em uma seleção de células não imunes (por exemplo, como em expressão em fagos in vitro, microplaquetas proteicas, ou qualquer outro método no qual as sequências candidatas podem ser testadas quanto à sua capacidade de se ligar a um antígeno). Esse termo então exclui preferencialmente sequências geradas por rearranjo genômico em uma célula imune.

[0124] Um anticorpo ou imunoglobulina "biespecífica" ou "bifuncional" é um anticorpo ou imunoglobulina híbrida artificial tendo dois pares diferentes de cadeia pesada/leve e dois sítios de ligação diferentes. Os anticorpos biespecíficos podem ser produzidos por uma variedade de métodos, incluindo a fusão de hibridomas ou ligação de fragmentos Fab'. Ver, por exemplo, Songsivilai & Lachmann, Clin. Exp. Immunol. 79:315 a 321 (1990). Numerosos métodos conhecidos pelos versados na técnica estão disponíveis para a obtenção de anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno. Por exemplo, os anticorpos podem ser produzidos utilizando-se métodos de DNA recombinante (Patente US. No. 4.816.567). Os anticorpos monoclonais podem também ser produzidos por geração de hibridomas (ver, por exemplo, Kohler e Milstein (1975) Nature, 256: 495 a 499). De acordo com métodos conhecidos, os hibridomas formados dessa maneira são então triados utilizando métodos convencionais, tais como o ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA) e a análise de ressonância plasmônica de superfície (BIACORE™), para identificar um ou mais hibridomas que produzem um anticorpo que se liga especificamente com um antígeno específico. Qualquer forma do antígeno especificado pode ser utilizada como o imunogene, por exemplo, antígeno recombinante, formas que ocorrem naturalmente, quaisquer variantes

ou fragmentos desse, bem como peptídeo antigênico desse.

[0125] Um método exemplificado de gerar anticorpos inclui triar bibliotecas de expressão de proteína, por exemplo, bibliotecas de expressão em fagos ou ribossomas. A expressão em fagos é descrita, por exemplo, por Ladner *e outros*, Patente US. No. 5.223.409; Smith (1985) Science 228:1315 a 1317; Clackson *e outros* (1991) Nature, 352: 624 a 628.

[0126] Além do uso de bibliotecas de expressão, o antígeno especificado pode ser utilizado para imunizar um animal não humano, por exemplo, um roedor, por exemplo, um camundongo, um hamster ou um rato. Em uma modalidade, o animal não humano inclui ao menos uma parte de um gene de imunoglobulina humana. Por exemplo, é possível elaborar linhagens de camundongo deficientes na produção de anticorpos de camundongo com grandes fragmentos dos lóci de Ig humana. Utilizando a tecnologia de hibridoma, os anticorpos monoclonais específicos do antígeno derivados dos genes com a especificidade desejada podem ser produzidos e selecionados. Ver, por exemplo, XENOMOUSE™, Green *e outros* (1994) Nature Genetics 7:13 a 21, US 2003-0070185, WO 96/34096, e WO96/33735.

[0127] Um anticorpo monoclonal pode ser obtido a partir de um animal não humano, e então modificado, por exemplo, humanizado, desimunizado, quimérico, pode ser produzido usando técnicas de DNA recombinante conhecidas na área. Uma variedade de abordagens para produzir anticorpos quiméricos tem sido descrita. Ver, por exemplo, Morrison *e outros*, Proc. Natl. Acad. ScL U.S.A. 81:6851, 1985; Takeda *e outros*, Nature 314:452, 1985, Cabilly *e outros*, Patente US. No. 4.816.567; Boss *e outros*, Patente US. No. 4.816.397; Tanaguchi *e outros*, EP 0171496; EP 0173494, GB 2177096. Os anticorpos humanizados podem também ser produzidos, por exemplo, usando-se camundongos transgênicos que expressam os genes de

cadeia pesada e leve humanas, mas são incapazes de expressar os genes de cadeia pesada e leve de imunoglobulina de camundongo endógena. Winter descreve um método de enxerto de CDR exemplificado que pode ser utilizado para preparar os anticorpos humanizados descritos aqui (Patente US. No. 5.225.539). Todas as CDRs de um anticorpo humano particular podem ser substituídas por ao menos uma porção de uma CDR não humana, ou somente algumas das CDRs podem ser substituídas por CDRs não humanas. É somente necessário substituir o número de CDRs exigidas para a ligação do anticorpo humanizado a um antígeno predeterminado.

[0128] Os anticorpos humanizados ou seus fragmentos podem ser gerados através da substituição de sequências do domínio variável de Fv que não estão diretamente envolvidas na ligação ao antígeno por sequências equivalentes de domínios variáveis de Fv humano. Métodos exemplificados para a geração de anticorpos humanizados ou seus fragmentos são fornecidos por Morrison (1985) Science 229:1202 a 1207; por Oi e outros (1986) BioTechniques 4:214, e pelas Patentes US. Nos. 5.585.089, 5.693.761, 5.693.762, 5.859.205 e 6.407.213. Esses métodos incluem isolar, manipular e expressar as sequências de ácidos nucleicos que codificam todos ou parte dos domínios variáveis Fv de imunoglobulina de ao menos uma dentre a cadeia pesada ou a cadeia leve. Tais ácidos nucleicos podem ser obtidos a partir de um hibridoma que produz um anticorpo contra um alvo predeterminado, conforme descrito acima, bem como a partir de outras fontes. O DNA recombinante que codifica a molécula de anticorpo humanizado pode ser então clonado em um vetor de expressão apropriado.

[0129] Um anticorpo humanizado pode ser otimizado através da introdução de substituições conservativas, substituições de sequências consenso, substituições da linhagem germinativa, e/ou retromutações.

Tais moléculas de imunoglobulinas alteradas podem ser geradas por qualquer de várias técnicas conhecidas na área (por exemplo, Teng e outros, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 80: 7308 a 7312, 1983; Kozbor e outros, Immunology Today, 4: 7279, 1983; Olsson e outros, Meth. Enzymol., 92: 3 a 16, 1982), e podem ser geradas de acordo com os ensinamentos de EP 239 400.

[0130] Um anticorpo ou fragmento desse pode também ser modificado por deleção específica de epítópos de células T humanas ou "desimunização" pelos métodos descritos em WO 98/52976 e WO 00/34317. Resumidamente, os domínios variáveis de cadeia pesada e leve de um anticorpo podem ser analisados para peptídeos que se ligam ao MHC classe II, estes peptídeos representam potenciais epítópos de células T (como definido em WO 98/52976 e WO 00/34317). Para a detecção de potenciais epítópos de células T, uma abordagem de modelagem em computador denominada "processamento de peptídeos" pode ser aplicada, e em adição a um banco de dados de MHC humano classe II, os peptídeos de ligação podem ser pesquisados quanto aos motivos presentes nas sequências de VH e de VL, como descrito em WO 98/52976 e WO 00/34317. Esses motivos se ligam a qualquer um dos 18 alotipos principais DR de MHC classe II, e constituem assim potenciais epítópos de células T. Os potenciais epítópos de células T detectados podem ser eliminados substituindo-se um pequeno número de resíduos de aminoácidos nos domínios variáveis, ou, de preferência, através de substituições de um único aminoácido. Tipicamente, substituições conservativas são realizadas. Frequentemente, mas não exclusivamente, pode-se utilizar um aminoácido comum para uma posição em sequências de anticorpo de linhagem germinativa humana. Sequências de linhagem germinativa humana, por exemplo, são descritas por Tomlinson e outros (1992) J. Mol. Biol. 227: 776 a 798; Cook, G.P. e outros (1995) Immunol. Today

Vol. 16 (5): 237 a 242; e Tomlinson e outros (1995) EMBO J. 14: 14: 4628 a 4638. O diretório V BASE fornece um diretório completo de sequências de região variável da imunoglobulina humana (compilado por Tomlinson, LA. e outros, MRC Centre for Protein Engineering, Cambridge, UK). Essas sequências podem ser usadas como uma fonte de sequência humana, por exemplo, para regiões estruturais e CDRs. Regiões estruturais humanas consenso podem também ser usadas, por exemplo, como descrito na Patente US. No. 6.300.064.

[0131] O pareamento de uma VH e VL juntas forma um único sítio de ligação ao antígeno. O domínio CH mais próximo a VH é designado como CH1. Cada cadeia L está ligada a uma cadeia H por uma ponte dissulfeto covalente, enquanto as duas cadeias H estão ligadas entre si por uma ou mais pontes dissulfeto dependendo do isotipo da cadeia H. Os domínios VH e VL consistem de quatro regiões de sequências relativamente conservadas chamadas regiões estruturais (FR1, FR2, FR3, e FR4), que formam um arbouço para as três regiões de sequências hipervariáveis (regiões determinantes de complementaridade, CDRs). As CDRs contêm a maior parte dos resíduos responsáveis pelas interações específicas do anticorpo com o antígeno. As CDRs são chamadas de CDR1, CDR2 e CDR3. Consequentemente, os constituintes de CDR na cadeia pesada são chamados de H1, H2 e H3, ao passo que os constituintes de CDR na cadeia leve são chamados de L1, L2 e L3.

[0132] O termo "variável" refere-se às porções dos domínios de imunoglobulina que exibem variabilidade em suas sequências e que estão envolvidas na determinação da especificidade e afinidade de ligação de um anticorpo particular (isto é, o "domínio variável"). A variabilidade não é uniformemente distribuída por todos os domínios variáveis de anticorpos; ela se concentra em subdomínios de cada uma das regiões variáveis de cadeia pesada e leve. Esses

subdomínios são chamados de regiões "hipervariáveis" ou "regiões determinantes de complementaridade" (CDRs). As porções mais conservadas (isto é, não hipervariáveis) dos domínios variáveis são chamadas de regiões "estruturais" (FRM). Cada um dos domínios variáveis de cadeias pesadas e leves de ocorrência natural comprehende quatro regiões FRM, adotando largamente uma configuração de folha  $\beta$ , conectada por três regiões hipervariáveis, que formam voltas conectando, e em alguns casos, formando parte da estrutura de folha  $\beta$ . As regiões hipervariáveis em cada cadeia são mantidas em grande proximidade pelas FRM e, com as regiões hipervariáveis da outra cadeia, contribuem para a formação do sítio de ligação ao antígeno (ver Kabat e outros, Loc. cit.). Os domínios constantes não estão diretamente envolvidos na ligação ao antígeno, mas exibem várias funções efetoras, tais como, por exemplo, dependente de anticorpos, citotoxicidade mediada por células e ativação complementar.

[0133] Também é preferencial que a molécula de ligação da invenção que o primeiro e o segundo domínio formam uma molécula que é selecionada a partir do grupo de  $(scFv)_2$ , (mAb de domínio único) $_2$ , mAb de domínio único scFv, diacorpo ou oligômeros desses.

[0134] Os termos "CDR", e seus plurais "CDRs", referem-se a uma região determinante de complementaridade (CDR) da qual três constituem o caráter da ligação de uma região variável da cadeia leve (CDRL1, CDRL2 e CDRL3) e três constituem o caráter da ligação de uma região variável de cadeia pesada (CDRH1, CDRH2 e CDRH3). As CDRs contribuem para a atividade funcional de uma molécula de anticorpo e são separadas por sequências de aminoácidos que compreendem as regiões de arcabouço ou estruturais. Os limites e comprimentos de CDR de definição exata são submetidos a diferentes sistemas de classificação e numeração. As CDRs podem então ser referidas por Kabat, Chothia, contato ou quaisquer outras definições

de limite, incluindo o sistema de numeração descrito aqui. Apesar de limites diferentes, cada um desses sistemas tem um certo grau de sobreposição, e assim constituem as chamadas "regiões hipervariáveis" dentro das sequências variáveis. As definições de CDR de acordo com esses sistemas podem diferir em comprimento e áreas de limite com relação à região de estrutura adjacente. Ver, por exemplo, Kabat, Chothia, e/ou MacCallum (Kabat e outros, loc. cit.; Chothia e outros, J. Mol. Biol, 1987, 196: 901; e MacCallum e outros, J. Mol. Biol, 1996, 262: 732). Entretanto, a numeração de acordo com o chamado sistema de Kabat é preferencial.

[0135] O termo "aminoácido" ou "resíduo de aminoácido" refere-se tipicamente a um aminoácido que tem a sua definição técnica reconhecida, tal como um aminoácido selecionado a partir do grupo que consiste em: alanina (Ala ou A), arginina (Arg ou R), asparagina (Asn ou N), ácido aspártico (Asp ou D), cisteína (Cys ou C), glutamina (Gln ou Q), ácido glutâmico (Glu ou E), glicina (Gly ou G), histidina (His ou H), isoleucina (He ou I), leucina (Leu ou L); lisina (Lys ou K), metionina (Met ou M); fenilalanina (Phe ou F), prolina (Pro ou P), serina (Ser ou S); treonina (Thr ou T), triptofano (Trp ou W), tirosina (Tyr ou Y) e valina (Val ou V), embora aminoácidos modificados, sintéticos ou raros possam ser utilizados como desejado. Geralmente, os aminoácidos podem ser agrupados como tendo uma cadeia lateral não polar (por exemplo, Ala, Cys, He, Leu, Met, Phe, Pro, Val), uma cadeia lateral negativamente carregada (por exemplo, Asp, Glu), uma cadeia lateral positivamente carregada (por exemplo, Arg, His, Lys), ou uma cadeia lateral polar não carregada (por exemplo, Asn, Cys, Gln, Gly, His, Met, Phe, Ser, Thr, Trp, e Tyr).

[0136] O termo "região hipervariável" (também conhecida como "regiões determinantes de complementaridade" ou CDR), quando usado aqui, refere-se aos resíduos de aminoácido de um anticorpo

que são (geralmente três ou quatro regiões curtas de extrema variabilidade de sequência) dentro do domínio da região V de uma imunoglobulina que forma o sítio de ligação ao antígeno e são os principais determinantes da especificidade do antígeno. Há ao menos dois métodos para identificar os resíduos de CDR: (1) uma abordagem baseada na variabilidade de sequência de espécies cruzadas (isto é, Kabat e outros, loc cit.), e (2) uma abordagem baseada em estudos de cristalografia de complexos antígeno-anticorpo (Chothia, C. e outros, J. Mol Biol 196: 901 a 917 (1987)). Entretanto, na medida em que duas técnicas de identificação de resíduos definem regiões de sobreposição, mas não regiões idênticas, elas podem ser combinadas para definir uma CDR híbrida. Entretanto, em geral, os resíduos de CDR são preferencialmente identificados de acordo com o chamado sistema de (numeração) Kabat.

[0137] O termo "região estrutural" refere-se às porções reconhecidas na técnica de uma região variável de anticorpo que existe entre as CDRs mais divergentes (isto é, hipervariáveis). Tais regiões estruturais são geralmente chamadas de 1 a 4 (FR1, FR2, FR3 e FR4) e fornecem um arcabouço para a apresentação das seis CDRs (três da cadeia pesada e três da cadeia leve) no espaço tridimensional, para formar uma superfície de ligação ao antígeno.

[0138] Tipicamente, as CDRs formam uma estrutura em laço que pode ser classificada como uma estrutura canônica. O termo "estrutura canônica" refere-se à conformação da cadeia principal que é adotada pelos laços de ligação ao antígeno (CDR). A partir de estudos estruturais comparativos, verificou-se que cinco dos seis laços de ligação ao antígeno têm somente um repertório limitado de conformações disponíveis. Cada estrutura canônica pode ser caracterizada pelos ângulos de torção da estrutura polipeptídica. Laços correspondentes entre anticorpos podem, então, ter estruturas tridimensionais

similares, apesar de elevada variabilidade de sequência de aminoácido na maior parte dos laços (Chothia e Lesk, J. Biol Mol, 1987, 196: 901; Chothia e outros, Nature, 1989, 342: 877; Martin e Thornton, J. Mol Biol, 1996, 263: 800, cada um dos quais é incorporado aqui por referência). Ademais, existe uma relação entre a estrutura de laço adotada e as sequências de aminoácido que a rodeiam. A conformação de uma classe canônica particular é determinada pelo comprimento do laço e os resíduos de aminoácidos que residem em posições chave dentro do laço, bem como dentro da estrutura conservada (ou seja, fora do laço). A atribuição a uma classe canônica particular pode então ser feita com base na presença desses resíduos de aminoácidos essenciais. O termo "estrutura canônica" pode também incluir considerações quanto à sequência linear do anticorpo, por exemplo, como catalogados por Kabat (Kabat e outros, loc. cit.). O esquema (sistema) de numeração de Kabat é um padrão largamente adotado para numerar os resíduos de aminoácidos de um domínio variável de anticorpo de uma forma consistente e é o esquema preferencial aplicado na presente invenção, como também mencionado em outras partes deste documento. Considerações estruturais adicionais também podem ser usadas para determinar a estrutura canônica de um anticorpo. Por exemplo, tais diferenças não totalmente refletidas pela numeração de Kabat podem ser descritas pelo sistema de numeração de Chothia e outros e/ou revelada por outras técnicas, por exemplo, cristalografia e modelagem computacional bi- ou tridimensional. Consequentemente, uma determinada sequência de anticorpo pode ser colocada em uma classe canônica que permite, entre outras coisas, identificar as sequências de chassis adequadas (por exemplo, com base no desejo de incluir uma variedade de estruturas canônicas em uma biblioteca). A numeração de Kabat de sequências de aminoácidos de anticorpos e as considerações estruturais descritas por

Chothia e outros, loc. cit. e suas implicações para interpretar aspectos canônicos estrutura do anticorpo, são descritas na literatura.

[0139] A CDR3 é tipicamente a maior fonte de diversidade molecular dentro do sítio de ligação ao anticorpo. H3, por exemplo, pode ser tão curta quanto dois resíduos de aminoácidos ou maior do que 26 aminoácidos. As estruturas de subunidade e as configurações tridimensionais das diferentes classes de imunoglobulinas são bem conhecidas na técnica. Para uma revisão da estrutura do anticorpo, ver Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, eds. Harlow e outros, 1988. Um versado na técnica reconhecerá que cada estrutura de subunidade, por exemplo, uma estrutura CH, VH, CL, VL, CDR, FR, compreende fragmentos ativos, por exemplo, a porção da subunidade VH, VL ou CDR que se liga ao antígeno, ou seja, o fragmento de ligação ao antígeno, ou, por exemplo, a porção da subunidade CH que se liga e/ou ativa, por exemplo, um receptor Fc e/ou complemento. As CDRs normalmente referem-se às CDRs de Kabat, conforme descrito em Sequences of Proteins of immunological Interest, US Department of Health and Human Services (1991), eds. Kabat e outros. Outro padrão para caracterizar o sítio de ligação ao antígeno é se referir aos laços hipervariáveis como descrito por Chothia. Ver, por exemplo, Chothia, e outros (1987; J. Mol. Biol. 227: 799 a 817); e Tomlinson e outros (1995) EMBO J. 14: 4628 a 4638. Ainda outro padrão é a definição AbM usada pelo software de modelagem de anticorpo AbM da Oxford Molecular. Ver, geralmente, por exemplo, Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. In: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. e Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg). As modalidades descritas em relação às CDRs de Kabat podem ser alternativamente implementadas usando relações descritas similares com respeito aos laços hipervariáveis de Chothia ou aos laços definidos por AbM.

[0140] A sequência de genes de anticorpos após a montagem e a mutação somática é altamente variada, e esses genes variados são estimados para codificar  $10^{10}$  diferentes moléculas de anticorpos (Immunoglobulin Genes, 2<sup>nd</sup> ed., eds. Jonio et al., Academic Press, San Diego, CA, 1995). Desse modo, o sistema imune fornece um repertório de imunoglobulinas. O termo "repertório" refere-se a ao menos uma sequência de nucleotídeo derivada total ou parcialmente de ao menos uma sequência que codifica ao menos uma imunoglobulina. A sequência(s) pode ser gerada por rearranjo *in vivo* dos segmentos V,D,J de cadeias pesadas, e dos segmentos V e J de cadeias leves. Alternativamente, a sequência(s) pode ser gerada a partir de uma célula em resposta cujo rearranjo ocorre, por exemplo, estimulação *in vitro*. Alternativamente, parte ou toda a sequência(s) pode ser obtida por excisão do DNA, síntese de nucleotídeos, mutagênese, e outros métodos, ver, por exemplo, Patente US. No. 5.565.332. Um repertório pode incluir somente uma sequência ou pode incluir uma pluralidade de sequências, incluindo aquelas de uma coleção geneticamente diversa.

[0141] Em uma modalidade, o primeiro domínio de ligação da molécula de ligação da invenção compreende uma região VH compreendendo CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 e uma região VL compreendendo CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3, selecionadas a partir do grupo que consiste em:

[0142] CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 1, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 2, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 3, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 4, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 5 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 6;

[0143] CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 11, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 12, CDR-H3 como representado

em SEQ ID NO: 13, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 14, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 15 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 16;

[0144] CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 21, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 22, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 23, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 24, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 25 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 26;

[0145] (4) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 31, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 32, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 33, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 34, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 35 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 36;

[0146] (5) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 41, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 42, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 43, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 44, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 45 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 46;

[0147] (6) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 51, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 52, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 53, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 54, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 55 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 56;

[0148] (7) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 61, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 62, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 63, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 64, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 65 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 66;

[0149] (8) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 71, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 72, CDR-H3 como

representado em SEQ ID NO: 73, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 74, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 75 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 76;

[0150] (9) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 161, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 162, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 163, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 164, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 165 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 166;

[0151] (10) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 171, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 172, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 173, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 174, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 175 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 176;

[0152] (11) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 181, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 182, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 183, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 184, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 185 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 186;

[0153] (12) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 191, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 192, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 193, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 194, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 195 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 196;

[0154] (13) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 201, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 202, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 203, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 204, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 205 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 206;

[0155] (14) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 211, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 212, CDR-H3 como

representado em SEQ ID NO: 213, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 214 , CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 215 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 216;

[0156] (15) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 221, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 222, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 223, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 224, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 225 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 226;

[0157] (16) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 311, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 312, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 313, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 314, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 315 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 316;

[0158] (17) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 321, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 322, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 323, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 324, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 325 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 326;

[0159] (18) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 331, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 332, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 333, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 334, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 335 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 336;

[0160] (19) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 341, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 342, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 343, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 344, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 345 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 346;

[0161] (20) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 351, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 352, CDR-H3 como

representado em SEQ ID NO: 353, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 354, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 355 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 356;

[0162] (21) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 361, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 362, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 363, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 364, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 365 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 366;

[0163] (22) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 371, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 372, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 373, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 374, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 375 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 376;

[0164] (23) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 381, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 382, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 383, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 384, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 385 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 386;

[0165] (24) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 581, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 582, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 583, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 584, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 585 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 586;

[0166] (25) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 591, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 592, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 593, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 594, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 595 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 596;

[0167] (26) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 601, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 602, CDR-H3 como

representado em SEQ ID NO: 603, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 604, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 605 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 606;

[0168] (27) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 611, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 612, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 613, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 614, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 615 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 616;

[0169] (28) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 621, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 622, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 623, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 624, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 625 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 626;

[0170] (29) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 631, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 632, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 633, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 634, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 635 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 636;

[0171] (30) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 641, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 642, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 643, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 644, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 645 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 646;

[0172] (31) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 651, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 652, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 653, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 654, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 655 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 656;

[0173] (32) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 661, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 662, CDR-H3 como

representado em SEQ ID NO: 663, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 664, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 665 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 666;

[0174] (33) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 671, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 672, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 673, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 674, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 675 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 676;

[0175] (34) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 681, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 682, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 683, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 684, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 685 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 686;

[0176] (35) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 691, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 692, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 693, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 694, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 695 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 696;

[0177] (36) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 701, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 702, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 703, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 704, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 705 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 706;

[0178] (37) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 711, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 712, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 713, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 714, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 715 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 716;

[0179] (38) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 721, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 722, CDR-H3 como

representado em SEQ ID NO: 723, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 724, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 725 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 726;

[0180] (39) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 731, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 732, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 733, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 734, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 735 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 736;

[0181] (40) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 741, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 742, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 743, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 744, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 745 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 746;

[0182] (41) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 751, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 752, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 753, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 754, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 755 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 756;

[0183] (42) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 761, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 762, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 763, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 764, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 765 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 766;

[0184] (43) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 771, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 772, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 773, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 774, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 775 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 776;

[0185] (44) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 781, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 782, CDR-H3 como

representado em SEQ ID NO: 783, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 784, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 785 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 786;

[0186] (45) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 791, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 792, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 793, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 794, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 795 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 796;

[0187] (46) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 801, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 802, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 803, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 804, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 805 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 806;

[0188] (47) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 811, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 812, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 813, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 814, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 815 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 816;

[0189] (48) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 821, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 822, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 823, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 824, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 825 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 826;

[0190] (49) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 831, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 832, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 833, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 834, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 835 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 836;

[0191] (50) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 961, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 962, CDR-H3 como

representado em SEQ ID NO: 963, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 964, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 965 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 966;

[0192] (51) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 971, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 972, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 973, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 974, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 975 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 976;

[0193] (52) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 981, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 982, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 983, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 984, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 985 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 986; e

[0194] (53) CDR-H1 como representado em SEQ ID NO: 991, CDR-H2 como representado em SEQ ID NO: 992, CDR-H3 como representado em SEQ ID NO: 993, CDR-L1 como representado em SEQ ID NO: 994, CDR-L2 como representado em SEQ ID NO: 995 e CDR-L3 como representado em SEQ ID NO: 996.

[0195] Em outra modalidade, o primeiro domínio de ligação da molécula de ligação compreende uma região VH selecionada a partir do grupo que consiste em uma região VH como representada em 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, e SEQ ID NO: 997.

[0196] Em outra modalidade, o primeiro domínio de ligação da molécula de ligação compreende uma região VL selecionada a partir do grupo que consiste em uma região VL como representada em 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, e SEQ ID NO: 998.

[0197] Em uma modalidade, o primeiro domínio de ligação da molécula de ligação compreende uma região VH e uma região VL selecionadas a partir do grupo que consiste em:

[0198] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 7, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 8;

[0199] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 17, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 18;

[0200] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 27, e

- uma região VL como representado em SEQ ID NO: 28;
- [0201] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 37, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 38;
- [0202] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 47, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 48;
- [0203] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 57, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 58;
- [0204] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 67, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 68;
- [0205] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 77, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 78;
- [0206] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 167, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 168;
- [0207] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 177, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 178;
- [0208] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 187, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 188;
- [0209] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 197, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 198;
- [0210] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 207, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 208;
- [0211] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 217, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 218;
- [0212] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 227, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 228;
- [0213] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 317, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 318;
- [0214] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 327, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 328;
- [0215] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 337, e

- uma região VL como representado em SEQ ID NO: 338;
- [0216] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 347, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 348;
- [0217] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 357, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 358;
- [0218] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 367, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 368;
- [0219] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 377, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 378;
- [0220] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 387, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 388;
- [0221] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 587, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 588;
- [0222] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 597, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 598;
- [0223] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 607, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 608;
- [0224] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 617, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 618;
- [0225] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 627, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 628;
- [0226] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 637, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 638;
- [0227] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 647, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 648;
- [0228] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 657, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 658;
- [0229] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 667, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 668;
- [0230] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 677, e

- uma região VL como representado em SEQ ID NO: 678;
- [0231] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 687, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 688;
- [0232] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 697, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 698;
- [0233] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 707, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 708;
- [0234] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 717, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 718;
- [0235] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 727, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 728;
- [0236] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 737, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 738;
- [0237] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 747, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 748;
- [0238] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 757, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 758;
- [0239] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 767, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 768;
- [0240] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 777, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 778;
- [0241] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 787, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 788;
- [0242] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 797, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 798;
- [0243] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 807, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 808;
- [0244] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 817, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 818;
- [0245] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 827, e

uma região VL como representado em SEQ ID NO: 828;

[0246] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 837, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 838;

[0247] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 967, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 968;

[0248] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 977, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 978;

[0249] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 987, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 988; e

[0250] uma região VH como representado em SEQ ID NO: 997, e uma região VL como representado em SEQ ID NO: 998.

[0251] Em um exemplo, o primeiro domínio de ligação comprehende uma sequência de aminoácido selecionada a partir do grupo que consiste em 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, e SEQ ID NO: 999.

[0252] É preferencial que uma molécula de ligação da presente invenção tem uma região CDR-H3 de 12 aminoácidos de comprimento, onde um resíduo de tirosina (Y) está presente na

posição 3, 4 e 12. Uma CDR-H3 é mostrada em SEQ ID NOs: 43, 193, 333, 613, 703, 733, 823, ou 973. Consequentemente, uma molécula de ligação da presente invenção tem em uma modalidade preferencial uma CDR-H3 mostrada em SEQ ID NOs: 43, 193, 333, 613, 703, 733, 823, ou 973.

[0253] É preferencial uma molécula de ligação tendo a sequência de aminoácido mostrada em SEQ ID NO: 340. É também preferencial uma molécula de ligação tendo a sequência de aminoácido mostrada em SEQ ID NO: 980.

[0254] A molécula de ligação da presente invenção é preferencialmente uma molécula de ligação "isolada". "Isolada", quando usado para descrever a molécula de ligação citada aqui, significa uma molécula de ligação que foi identificada, separada e/ou recuperada a partir de um componente de seu ambiente de produção. Preferencialmente, a molécula de ligação isolada é livre de associação com todos os outros componentes de seu ambiente de produção. Os componentes contaminantes de seu ambiente de produção, tal como os resultantes de células transfetadas recombinantes, são materiais que tipicamente interfeririam com usos diagnósticos ou terapêuticos para o polipeptídeo, e podem incluir enzimas, hormônios, e outros solutos proteináceos ou não proteináceos. Em modalidades preferenciais, a molécula de ligação será purificada (1) até um grau suficiente para obter ao menos 15 resíduos de sequência de aminoácido N-terminal ou internos através do uso de um sequenciador de copo giratório, ou (2) até homogeneidade por SDS-PAGE sob condições de não redução ou de redução usando corante azul de Coomassie, ou, preferencialmente, prata. Geralmente, entretanto, um anticorpo isolado será preparado por ao menos uma etapa de purificação.

[0255] As modificações de sequência de aminoácido das moléculas de ligação descritas aqui são observadas. Por exemplo, pode ser

desejável melhorar a afinidade de ligação e/ou outras propriedades biológicas do anticorpo. As variantes de sequência de aminoácido das moléculas de ligação são preparadas através da introdução de mudanças de nucleotídeo para o ácido nucleico das moléculas de ligação, ou por síntese de peptídeos.

[0256] Tais modificações incluem, por exemplo, deleções, e/ou inserções, e/ou substituições de resíduos dentro das sequências de aminoácido das moléculas de ligação. Qualquer combinação de deleção, inserção e substituição é feita para chegar no construto final, já que o construto final possui as características desejadas. As mudanças de aminoácido também podem alterar os processos pós-traducionais das moléculas de ligação, tal como mudar o número ou posição dos sítios de glicosilação. Preferencialmente, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10 aminoácidos podem ser substituídos em uma CDR, enquanto 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, ou 25 aminoácidos podem ser substituídos nas regiões estruturais (FRs). As substituições são preferencialmente substituições conservativas, como descrito aqui. Adicional ou alternativamente, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 aminoácidos podem ser inseridos ou deletados em cada uma das CDRs (certamente, dependendo de seu comprimento), enquanto 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, ou 25 aminoácidos podem ser inseridos ou deletados em cada uma das FRs.

[0257] Um método útil para a identificação de certos resíduos ou regiões das moléculas de ligação que são localizações preferenciais para mutagênese é chamado "mutagênese de varredura de alanina", como descrito por Cunningham and Wells in Science, 244: 1081 a 1085 (1989). Aqui, um resíduo ou grupo de resíduos alvo dentro da molécula de ligação é/são identificado(s) (por exemplo, resíduos carregados tal como arg, asp, his, lys, e glu) e substituídos por um aminoácido neutro ou negativamente carregado (mais preferencial-

mente alanina ou polialanina) para afetar a interação dos aminoácidos com o epítopo.

[0258] Essas localizações de aminoácido demonstrando sensibilidade funcional às substituições são então refinadas através da introdução de mais variantes ou outros variantes nos sítios de substituição. Assim, enquanto o sítio para introduzir uma variação de sequência de aminoácido é predeterminado, a natureza da mutação não precisa ser predeterminada. Por exemplo, para analisar o desempenho de uma mutação em um dado sítio, mutagênese aleatória ou mutagênese de varredura de alanina é conduzida em um códon ou região alvo e as variantes de molécula de ligação expressas são triadas quanto à atividade desejada.

[0259] Preferencialmente, as inserções de aminoácidos incluem fusões amino- e/ou carboxil-terminais na faixa de comprimento de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 resíduos a polipeptídeos contendo uma centena de resíduos ou mais, bem como inserções intrasequências de um único resíduo de aminoácido ou múltiplos resíduos de aminoácido. Uma variante insercional da molécula de ligação inclui a fusão ao N- ou C-terminal do anticorpo a uma enzima ou uma fusão a um polipeptídeo que aumenta a media vida sérica do anticorpo.

[0260] Outro tipo de variante é uma variante de substituição de aminoácido. Essas variantes têm preferencialmente ao menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 resíduos de aminoácido na molécula de ligação substituídos por um resíduo diferente. Os sítios de maior interesse para mutagênese substitucional incluem as CDRs da cadeia pesada e/ou leve, em particular, as regiões hipervariáveis, mas alterações de FR na cadeia pesada e/ou leve são também observadas.

[0261] Por exemplo, se uma sequência de CDR abrange 6 aminoácidos, observa-se que um, dois ou três desses aminoácidos são substituídos. Similarmente, se uma sequência de CDR abrange 15

aminoácido, observa-se que um, dois, três, quatro, cinco ou seis desses aminoácidos são substituídos.

[0262] Geralmente, se os aminoácidos são substituídos em uma ou mais ou todas as CDRs da cadeia pesada e/ou leve, é preferencial que a sequência "substituída" então obtida seja ao menos 60%, mais preferencialmente 65%, ainda mais preferencialmente 70%, particularmente preferencialmente 75%, more particularmente preferencialmente 80% idêntica à sequência de CDR original. Isso significa que ela é dependente do comprimento da CDR cujo grau é idêntico à sequência "substituída". Por exemplo, uma CDR tendo 5 aminoácidos é preferencialmente 80% idêntica à sua sequência substituída de modo a ter ao menos um aminoácido substituído. Consequentemente, as CDRs da molécula de ligação podem ter diferentes graus de identidade com suas sequências substituídas, por exemplo, CDRL1 pode ter 80%, enquanto CDRL3 pode ter 90%.

[0263] As substituições preferenciais são substituições conservativas. Entretanto, qualquer substituição (incluindo substituição não conservativa ou uma ou mais das "substituições exemplificadas" listadas na Tabela 1 abaixo) é observada contanto que a molécula de ligação retenha sua capacidade de se ligar a BCMA via o primeiro domínio de ligação e a CD3 epsilon via o segundo domínio de ligação e/ou suas CDRs tenham uma identidade com a sequência então substituída (ao menos 60%, mais preferencialmente 65%, ainda mais preferencialmente 70%, particularmente preferencialmente 75%, mais particularmente preferencialmente 80% idêntica à sequência de CDR "original").

[0264] As substituições conservativas são mostradas na Tabela 1 sob o título de "substituições preferenciais". Se tais substituições resultam em uma mudança na atividade biológica, então mais mudanças substanciais, denominadas "substituições exemplificadas"

na Tabela 1, ou como descrito abaixo em relação às classes de aminoácidos, podem ser introduzidas e os produtos triados quanto à característica desejada.

[0265] Tabela 1: Substituições de aminoácidos

| Original | Substituições Exemplificadas   | Substituições Preferenciais |
|----------|--------------------------------|-----------------------------|
| 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                         |

[0266] Modificações substanciais nas propriedades biológicas da molécula de ligação da presente invenção são conseguidas através da seleção de substituições que diferem significativamente em seu efeito em manter (a) a estrutura do polipeptídeo na área da substituição, por

exemplo, como uma conformação em folha ou helicoidal, (b) a carga ou hidrofobicidade da molécula no sítio alvo, ou (c) o volume da cadeia lateral. Os resíduos ocorrendo naturalmente são divididos em grupos baseados em propriedades comuns da cadeia lateral: (1) hidrofóbicos: norleucine, met, ala, val, leu, ile; (2) hidrofílicos neutros: cys, ser, thr; (3) ácidos: asp, glu; (4) básicos: asn, gin, his, lys, arg; (5) resíduos que influenciam na orientação da cadeia: gly, pro; e (6) aromáticos: trp, tyr, phe.

[0267] As substituições não conservativas conferem trocar um membro de uma dessas classes por outra classe. Qualquer resíduo de cisteína não envolvido em manterá a conformação apropriada da molécula de ligação pode ser substituído, geralmente por serina, para melhorar a estabilidade oxidativa da molécula e impedir a reticulação aberrante. Ao contrário, ligações de cisteína podem ser adicionadas ao anticorpo para melhorar sua estabilidade (particularmente quando o anticorpo é um fragmento de anticorpo, tal como um fragmento Fv).

[0268] Um tipo particularmente preferencial de variante substitucional envolve substituir um ou mais resíduos de região hipervariável de um anticorpo de origem (por exemplo, um anticorpo humanizado ou humano). Geralmente, a variante(s) resultante(s) selecionada para desenvolvimento terá propriedades biológicas melhoradas em relação ao anticorpo de origem a partir do que elas são geradas. Uma forma conveniente de gerar tais variantes substitucionais envolve maturação por afinidade usando expressão em fagos. Em resumo, vários sítios de região hipervariável (por exemplo, 6 a 7 sítios) são mutados para gerar todas as substituições de aminoácido possíveis em cada sítio. As variantes de anticorpos assim geradas são expressas em um modelo monovalente a partir de partículas de fagos filamentosos como fusões ao produto de gene III de M13 empacotado dentro de cada partícula. As variantes expressas em fagos são então triadas quanto à sua

atividade biológica (por exemplo, afinidade de ligação), como descrito aqui. De modo a identificar os sítios de região hipervariável candidatos para modificação, a mutagênese de varredura de alanina pode ser executada para identificar os resíduos de região hipervariável contribuindo significativamente para ligação ao antígeno. Alternativa ou adicionalmente, pode ser benéfico analisar a estrutura cristalina do complexo antígeno-anticorpo para identificar os pontos de contato entre o domínio de ligação, e, por exemplo, BCMA humana. Tais resíduos de contato e resíduos vizinhos são candidatos para substituição de acordo com as técnicas elaboradas aqui. Uma vez que tais variantes são geradas, o painel de variantes é submetido à triagem como descrito aqui e os anticorpos com propriedades superiores em um ou mais ensaios relevantes pode ser selecionado para desenvolvimento adicional.

[0269] Outras modificações da molécula de ligação são observadas aqui. Por exemplo, a molécula de ligação pode ser ligada a uma variedade de polímeros não proteináceos, por exemplo, polietileno glicol, polipropileno glicol, polioxialquilenos, ou copolímeros de polietileno glicol e polipropileno glicol. A molécula de ligação pode também ser encapsulada em microcápsulas preparadas, por exemplo, por técnicas de coacervação ou por polimerização interfacial (por exemplo, microcápsulas de hidroximetil celulose ou de gelatina e microcápsulas de poli(metilmetacrilato), respectivamente), em sistemas de entrega de fármaco colocais (por exemplo, lipossomas, microesferas de albumina, microemulsões, nanopartículas, e nanocápsulas), ou em macroemulsões. Tais técnicas são descritas em Remington's Pharmaceutical Sciences, 16<sup>a</sup> edição, Oslo, A., Ed., (1980).

[0270] As moléculas de ligação descritas aqui podem também ser formuladas como imunolipossomas. Um "lipossoma" é uma pequena vesícula composta de vários tipos de lipídeos, fosfolipídeos e/ou

tensoativo que é útil para a entrega de um fármaco a um mamífero. Os componentes do lipossoma são geralmente dispostos em uma formação de duas camadas, similar ao arranjo de lipídeos de membranas biológicas. Os lipossomas contendo o anticorpo são preparados por métodos conhecidos na técnica, tal como descrito por Epstein e outros, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82: 3688 (1985); Hwang e outros, Proc. Natl Acad. Sci. USA, 77: 4030 (1980); Patentes US. Nos. 4.485.045 e 4.544.545; e WO 97/38731 publicado em 23 de outubro de 1997. Os lipossomas com tempo de circulação melhorado são descritos na Patente US. No. 5.013.556. Os lipossomas particularmente úteis podem ser gerados pelo método de evaporação de fase reversa com uma composição de lipídeo compreendendo fosfatidilcolina, colesterol e fosfatidildietanolamina derivada de PEG (PEG-PE). Os lipossomas são extrudados através de filtros de tamanho de poro definido para produzir lipossomas com o diâmetro desejado. Os fragmentos Fab' do anticorpo da presente invenção podem ser conjugados aos lipossomas como descrito por Martin e outros, J. Biol. Chem. 257: 286 a 288 (1982) via uma reação de intercâmbio de dissulfeto. Um agente quimioterápico é opcionalmente contido dentro do lipossoma. Ver Gabizon e outros, J. National Cancer Inst. 81 (19) 1484 (1989).

[0271] Quando são utilizadas técnicas recombinantes, a molécula de ligação pode ser produzida intracelularmente, no espaço periplasmático, ou diretamente secretada para o meio. Se a molécula de ligação é produzida intracelularmente, como uma primeira etapa, os detritos particulados, sejam células hospedeiras ou fragmentos lisados, são removidos, por exemplo, por centrifugação ou ultrafiltração. Carter e outros, Bio/Technology 10: 163 a 167 (1992) descrevem um procedimento para isolar anticorpos que são secretados para o espaço periplasmático de *E. coli*.

[0272] A composição da molécula de ligação preparada a partir das células pode ser purificada utilizando, por exemplo, cromatografia de hidroxilapatita, eletroforese em gel, diálise e cromatografia de afinidade, com a cromatografia de afinidade sendo a técnica de purificação preferencial.

[0273] Em um aspecto adicional, a presente invenção refere-se a uma sequência de ácido nucleico que codifica uma molécula de ligação da invenção. O termo "ácido nucleico" é bem conhecido pelo versados na técnica e abrange DNA (tal como cDNA) e RNA (tal como mRNA). O ácido nucleico pode ser de fita dupla e de fita simples, linear e circular. A dita molécula de ácido nucleico está de preferência compreendida em um vetor que está de preferência compreendido em uma célula hospedeira. A dita célula hospedeira é, por exemplo, após transformação ou transfecção com a sequência de ácido nucleico da presente invenção, capaz de expressar a molécula de ligação. Para esse propósito, a molécula de ácido nucleico está ligada de maneira funcional a sequências de controle.

[0274] Um vetor é uma molécula de ácido nucleico usada como um veículo para transferir material genético (estranho) para uma célula. O termo "vetor" inclui - mas não se limita a - plasmídeos, vírus, cosmídeos e cromossomos artificiais. Em geral, os vetores elaborados compreendem uma origem de replicação, um sítio de clonagem múltipla e um marcador selecionável. O próprio vetor é geralmente uma sequência de nucleotídeos, normalmente uma sequência de DNA, que compreende um inserto (transgene) e uma sequência maior que serve como a "estrutura" do vetor. Vetores modernos podem abranger recursos adicionais, além da inserção do transgene e uma estrutura: promotor, marcador genético, resistência a antibióticos, gene repórter, sequência de direcionamento, marcador de purificação de proteína. Os vetores chamados vetores de expressão (construtos de

expressão) são especificamente para a expressão do transgene na célula alvo, e têm, geralmente, sequências de controle tal como uma sequência promotora que aciona a expressão do transgene. A inserção de um vetor na célula alvo é normalmente chamada de "transformação" para células bacterianas, "transfecção" para células eucarióticas, embora a inserção de um vetor viral seja também chamada de "transdução".

[0275] Como usado aqui, o termo "célula hospedeira" refere-se a uma célula na qual um ácido nucleico que codifica a molécula de ligação da invenção é introduzido por meio de transformação, transfecção, etc. Dever-se-ia entender que tais termos se referem não somente à célula em questão particular, mas à progênie ou potencial progênie de tal célula. Como certas modificações podem ocorrer em gerações sucessivas, devido ou à mutação ou a influências ambientais, tal progênie pode, de fato, ser idêntica à célula de origem, mas é ainda incluída dentro do escopo do termo como aqui utilizado.

[0276] Como usado aqui, o termo "expressão" inclui qualquer etapa envolvida na produção de uma molécula de ligação da invenção, incluindo, mas não limitada à, transcrição, modificação pós-transcrição, tradução, modificação pós-tradução, e secreção.

[0277] O termo "sequências de controle" refere-se às sequências de DNA necessárias para a expressão de uma sequência de codificação ligada de maneira funcional em um organismo hospedeiro particular. As sequências de controle que são adequadas para procariontes, por exemplo, incluem uma sequência promotora, opcionalmente uma sequência operadora, e um sítio de ligação ao ribossoma. As células eucarióticas são conhecidas por utilizar promotores, sinais de poliadenilação e potenciadores.

[0278] Um ácido nucleico é "ligado de maneira funcional" quando é colocado em uma relação funcional com outra sequência de ácido

nucleico. Por exemplo, o DNA para uma pré-sequência ou líder de secreção está ligado de maneira funcional a DNA para um polipeptídeo se for expresso como uma pré-proteína que participa na secreção do polipeptídeo; um promotor ou potenciador está ligado de maneira funcional a uma sequência de codificação se afeta a transcrição da sequência; ou um sítio de ligação ao ribossoma está ligado de maneira funcional a uma sequência de codificação se estiver posicionado de modo a facilitar a tradução. Geralmente, "ligado de maneira funcional" significa que as sequências de DNA sendo ligadas são contíguas, e, no caso de um líder de secreção, contíguas e em fase de leitura. No entanto, os potenciadores não têm que ser contíguos. A ligação é executada por ligação em sítios de restrição convenientes. Se tais sítios não existirem, os adaptadores ou ligantes de oligonucleotídeos sintéticos são utilizados de acordo com a prática convencional.

[0279] Os termos "célula hospedeira", "célula alvo" ou "célula receptora" destinam-se a incluir qualquer célula ou cultura celular individual que pode ser ou foi receptora para vetores ou a incorporação de moléculas exógenas de ácidos nucleicos, polinucleotídeos e/ou proteínas. Pretende-se também incluir a progênie de uma única célula, e a progênie pode não ser necessariamente completamente idêntica (em morfologia ou em complemento de DNA genômico ou total) à célula de origem devido à mutação natural, acidental, ou deliberada. As células podem ser procarióticas ou eucarióticas, e incluem mas não se limitam a células bacterianas, células de leveduras, células animais e células de mamíferos, por exemplo, de murino, rato, macaco ou humano.

[0280] As células hospedeiras adequadas incluem células hospedeiras procariotas e eucariotas, incluindo leveduras, fungos, células de insetos e células de mamíferos.

[0281] A molécula de ligação da invenção pode ser produzida em bactérias. Após a expressão, a molécula de ligação da invenção, de preferência, a molécula de ligação é isolada a partir da pasta de células de *E. coli* em uma fração solúvel e pode ser purificada através, por exemplo, de cromatografia de afinidade e/ou exclusão por tamanho. A purificação final pode ser executada similar ao processo para a purificação de anticorpos expressos, por exemplo, em células CHO.

[0282] Em adição aos procariotas, os micróbios eucarióticos tais como fungos filamentosos ou leveduras, são hospedeiros clonagem ou de expressão adequados para a molécula de ligação da invenção. *Saccharomyces cerevisiae*, ou levedura de padeiro comum, é o mais comumente utilizado entre os micro-organismos hospedeiros eucariótico inferiores. Entretanto, um número de outros gêneros, espécies e cepas estão geralmente disponíveis e utilizados aqui, tal como *Schizosaccharomyces pombe*, *Kluyveromyces hosts* tal como, por exemplo, *K. lactis*, *K. fragilis* (ATCC 12424), *K. bulgaricus* (ATCC 16045), *K. wickeramii* (ATCC 24178), *K. waltii* (ATCC 56500), *K. drosophilae* (ATCC 36906), *K. thermotolerans*, e *K. marxianus*; *yarrowia* (EP 402 226); *Pichia pastoris* (EP 183 070); *Candida*; *Trichoderma reesiae* (EP 244 234); *Neurospora crassa*; *Schwanniomyces* tal como *Schwanniomyces occidentalis*; e fungos filamentosos tais como, por exemplo, hospedeiros *Neurospora*, *Penicillium*, *Tolypocladium*, e *Aspergillus* tais como *A. nidulans* e *A. niger*.

[0283] As células hospedeiras adequadas para a expressão da molécula de ligação glicosilada da presente invenção, preferencialmente moléculas de ligação derivadas de anticorpos são derivadas de organismos multicelulares. Exemplos de células de invertebrados incluem células de plantas e de insetos. Foram identificadas numerosas cepas e variantes de baculovírus e correspondentes células

hospedeiras de inseto permissivas de hospedeiros tais como *Spodoptera frugiperda* (lagarta), *Aedes aegypti* (mosquito), *Aedes albopictus* (mosquito), *Drosophila melanogaster* (mosca de frutas), e *Bombyx mori*. Uma variedade de cepas virais para transfecção está publicamente disponível, por exemplo, a variante L-1 de *Autographa californica* NPV e a cepa Bm-5 de *Bombyx mori* NPV, e tais vírus podem ser utilizados como o vírus de acordo com a presente invenção, particularmente para a transfecção de células de *Spodoptera frugiperda*.

[0284] Culturas de células vegetais de algodão, milho, batata, soja, petúnia, tomate, *Arabidopsis* e tabaco também podem ser utilizadas como hospedeiros. Os vetores de clonagem e de expressão úteis na produção de proteínas na cultura de células de plantas são conhecidos pelos versados na técnica. Ver, por exemplo, Hiatt e outros, *Nature* (1989) 342: 76 a 78, Owen e outros (1992) *Bio/Technology* 10: 790 a 794, Artsaenko e outros (1995) *The Plant J* 8: 745 a 750, e Fecker e outros (1996) *Plant Mol Biol* 32: 979 a 986.

[0285] Entretanto, o interesse tem sido maior em células de vertebrados, e a propagação de células de vertebrados em cultura (cultura de tecidos) tornou-se um procedimento de rotina. Exemplos de linhagens de células hospedeiras de mamífero úteis são a linhagem CV1 de rim de macaco transformada por SV40 (COS-7, ATCC CRL 1651); a linhagem de rim embrionário humano (células 293 ou 293 subclonadas para crescimento em cultura em suspensão, Graham e outros, *J. Gen Virol.* 36: 59 (1977)); células de rim de hamster bebê (BHK, ATCC CCL 10); células de ovário de hamster chinês / - DHFR (CHO, Urlaub e outros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77: 4216 (1980)); células de Sertoli de camundongo (TM4, Mather, *Biol Reprod* 23: 243 a 251 (1980)); células de rim de macaco (CVI ATCC CCL 70); células de rim de macaco verde africano (VERO-76, ATCC CRL1587); células de

carcinoma cervical humano (HELA, ATCC CCL 2); células de rim canino (MDCK, ATCC CCL 34); células de fígado de rato búfalo (BRL 3A, ATCC CRL 1442); células de pulmão humano (W138, ATCC CCL 75); células de fígado humano (Hep G2, 1413 8065); tumor mamário de camundongo (MMT 060562, ATCC CCL5 1); células TRI (Mather e outros, Annals N. Y Acad Sci. 383: 44 a 68 (1982)); células MRC 5; Células FS4; e uma linhagem de hepatoma humano (Hep G2).

[0286] Quando são utilizadas técnicas recombinantes, a molécula de ligação da invenção pode ser produzida intracelularmente, no espaço periplasmático, ou diretamente secretada para o meio. Se a molécula de ligação é produzida intracelularmente, como uma primeira etapa, os detritos particulados, sejam células hospedeiras ou fragmentos lisados, são removidos, por exemplo, por centrifugação ou ultrafiltração. Carter e outros, Bio/Technology 10: 163 a 167 (1992) descrevem um procedimento para isolar anticorpos que são secretados para o espaço periplasmático de *E. coli*. Resumidamente, a pasta celular é descongelada na presença de acetato de sódio (pH 3,5), EDTA e fluoretode fenilmetilsulfonil (PMSF) durante aproximadamente 30 min. Os detritos celulares podem ser removidos por centrifugação. Quando o anticorpo é secretado para o meio, os sobrenadantes de tais sistemas de expressão são geralmente primeiro concentrados utilizando um filtro de concentração de proteína disponível comercialmente, por exemplo, uma unidade de ultrafiltração Amicon ou Millipore Pellicon. Um inibidor de protease tal como PMSF pode ser incluído em qualquer uma das etapas anteriores para inibir a proteólise e podem ser incluídos antibióticos para prevenir o crescimento de contaminantes adventícios.

[0287] A molécula de ligação da invenção, preparada a partir das células hospedeiras, pode ser purificada utilizando, por exemplo, cromatografia de hidroxilapatita, eletroforese em gel, diálise e cromato-

grafia de afinidade, com a cromatografia de afinidade sendo a técnica de purificação preferencial.

[0288] A matriz à qual o ligante de afinidade é ligado é mais frequentemente agarose, mas outras matrizes estão disponíveis. As matrizes mecanicamente estáveis, tais como vidro de poro controlado ou poli (estirenodivinil)benzeno, permitem taxas de fluxo mais rápidas e menores tempos de processamento do que se pode ser conseguir com agarose. Quando a molécula de ligação da invenção compreende um domínio CH<sub>3</sub>, a Bakerbond ABXMresin (J.T. Baker, Phillipsburg, NJ) é útil para purificação. Outras técnicas para a purificação de proteínas tais como fracionamento em uma coluna de troca iônica, precipitação com etanol, HPLC de Fase Inversa, cromatografia em sílica, cromatografia em heparina, cromatografia em SEPHAROSE™ ou uma resina de troca catiónica ou de troca aniônica (tal como uma coluna de ácido poliaspártico), focagem isoelétrica, SDS-PAGE, e precipitação com sulfato de amônio estão também disponíveis dependendo do anticorpo a ser recuperado.

[0289] Em outro aspecto, são fornecidos processos para a produção de moléculas de ligação da invenção, os ditos processos compreendendo a cultura de uma célula hospedeira aqui definida, sob condições que permitam a expressão da molécula de ligação e a recuperação da molécula de ligação produzida a partir da cultura.

[0290] O termo "cultura" refere-se à manutenção *in vitro*, diferenciação, crescimento, proliferação e/ou propagação de células, sob condições adequadas em um meio.

[0291] Em uma modalidade alternativa, são fornecidas composições compreendendo uma molécula de ligação da invenção, ou produzidas de acordo com o processo da invenção. De preferência, a dita composição é uma composição farmacêutica.

[0292] Como usado aqui, o termo "composição farmacêutica"

refere-se a uma composição para administração a um paciente, de preferência um paciente humano. A composição farmacêutica preferencial particular desta invenção compreende a molécula de ligação da invenção. De preferência, a composição farmacêutica compreende formulações adequadas de veículos, estabilizantes e/ou excipientes. Em uma modalidade preferencial, a composição farmacêutica compreende uma composição para administração parenteral, transdérmica, intraluminal, intra-arterial, intratecal e/ou intranasal ou por injeção direta no tecido. É em particular observado que a dita composição é administrada a um paciente via infusão ou injeção. A administração das composições adequadas pode ser efetuada por diferentes vias, por exemplo, por via intravenosa, intraperitoneal, subcutânea, intramuscular, tópica ou intradérmica. Em particular, a presente invenção fornece uma administração ininterrupta da composição adequada. Como um exemplo não limitante, a administração contínua, isto é, ininterrupta pode ser realizada por um pequeno sistema de bomba usado pelo paciente para medir o fluxo de entrada do agente terapêutico no corpo do paciente. A composição farmacêutica compreendendo a molécula de ligação da invenção pode ser administrada usando os ditos sistemas de bomba. Tais sistemas de bomba são geralmente conhecidos na técnica, e geralmente dependem da troca periódica de cartuchos contendo o agente terapêutico a ser infundido. Quando trocando o cartucho em tal sistema de bomba, uma interrupção temporária do fluxo de outra forma ininterrupto de agente terapêutico no corpo do paciente pode decorrer. Em tal caso, a fase de administração antes da substituição do cartucho e a fase de administração após a substituição do cartucho seriam ainda consideradas dentro do significado de dispositivos farmacêuticos e métodos da invenção que, em conjunto, formam uma "administração ininterrupta" de tal agente terapêutico.

[0293] A administração contínua ou ininterrupta dessas moléculas de ligação da invenção pode ser intravenosa ou subcutânea por meio de um dispositivo de distribuição de fluido ou pequeno sistema de bomba incluindo um mecanismo de condução de fluido para direcionar o fluido para fora de um reservatório e um mecanismo de atuação para acionar o mecanismo de condução. Os sistemas de bomba para administração subcutânea podem incluir uma agulha ou cânula para penetrar na pele de um paciente e entregar a composição adequada ao corpo do mesmo. Os ditos sistemas de bomba podem ser fixados diretamente ou acoplados à pele do paciente de forma independente de uma veia, artéria ou vaso sanguíneo, permitindo assim um contato direto entre o sistema de bomba e a pele do paciente. O sistema de bomba pode ser acoplado à pele do paciente durante 24 horas até vários dias. O sistema de bomba pode ter pequeno tamanho, com um reservatório para pequenos volumes. Como um exemplo não limitante, o volume do reservatório para a composição farmacêutica adequada a ser administrada pode estar entre 0,1 e 50 ml.

[0294] A administração contínua pode ser transdérmica por meio de um adesivo usado na pele e substituído periodicamente. Um versado na técnica tem conhecimento de sistemas de adesivo para administração de fármaco adequada para este propósito. Nota-se que a administração transdérmica é especialmente favorável à administração ininterrupta, à medida que a troca de um primeiro adesivo esgotado pode ser vantajosamente realizada simultaneamente com a colocação de um novo, segundo adesivo, por exemplo, na superfície da pele imediatamente adjacente ao primeiro adesivo esgotado e imediatamente antes da remoção do primeiro adesivo esgotado. Problemas de interrupção de fluxo ou falha na célula de energia não surgem.

[0295] As composições da invenção podem compreender ainda

um veículo farmaceuticamente aceitável. Exemplos de veículos farmacêuticos adequados são bem conhecidos na técnica e incluem soluções, por exemplo, soluções salinas tamponadas com fosfato, água, emulsões, tais como emulsões óleo/água, vários tipos de agentes umectantes, soluções estéreis, os lipossomas, etc. As composições que compreendem tais veículos podem ser formuladas por métodos convencionais bem conhecidos. As formulações podem compreender carboidratos, soluções tampão, aminoácidos e/ou tensioativos. Os carboidratos podem ser açúcares não redutores, preferencialmente trealose, sacarose, octassulfato, sorbitol ou xilitol. Em geral, como usado aqui, "veículo farmaceuticamente aceitável" significa qualquer e todos os solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos, agentes retardadores isotônicos e de absorção, compatíveis com administração farmacêutica. O uso de tais meios e agentes para substâncias farmaceuticamente ativas é bem conhecido na técnica. Os veículos, excipientes ou estabilizantes aceitáveis não são tóxicos aos receptores nas dosagens e concentrações empregadas e incluem: agentes de tamponamento adicionais; conservantes; co-solventes; antioxidantes, incluindo ácido ascórbico e metionina; agentes quelantes tais como EDTA; complexos metálicos (e.g., complexos de Zn-proteína); polímeros biodegradáveis tais como poliésteres; contraíons formadores de sal, tais como sódio, álcoois poli-hídricos de açúcar; aminoácidos, tais como alanina, glicina, asparagina, 2 - fenilalanina, e treonina; açúcares ou álcoois de açúcar, tais como trealose, sacarose, octassulfato, sorbitol ou xilitol estaquiose, manose, sorbose, xilose, ribose, mioinositose, galactose, lactitol, ribitol, mioinisol, galactitol, glicerol, ciclitóis (por exemplo, inositol), polietileno glicol; agentes redutores contendo enxofre, tais como glutationa, ácido tiótico, tioglicolato de sódio, tioglicerol, [alfa]-monotioglicerol, e tiossulfato de sódio; proteínas de baixo peso

molecular, tais como a albumina de soro humano, albumina de soro bovino, gelatina ou outras imunoglobulinas; e polímeros hidrofílicos, tais como polivinil pirrolidona. Tais formulações podem ser utilizadas para administração contínua, que pode ser intravenosa ou subcutânea com e/ou sem sistemas de bomba. Os aminoácidos podem ser aminoácidos carregados, preferencialmente, lisina, acetato de lisina, arginina, glutamato e/ou histidina. Os tensoativos podem ser detergentes, de preferência, com um peso molecular > 1,2 KD e/ou um poliéter, de preferência, com um peso molecular > 3 KD. Exemplos não limitantes de detergentes preferenciais são Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80 ou Tween 85. Exemplos não limitantes de poliéteres preferenciais são PEG 3000, PEG 3350, PEG 4000 ou PEG 5000. Os sistemas tampão usados na presente invenção podem ter um pH preferencial de 5-9 e podem compreender citrato, succinato, fosfato, histidina e acetato.

[0296] As composições da presente invenção podem ser administradas ao sujeito em uma dose adequada que pode ser determinada, por exemplo, por estudos recebendo doses crescentes através da administração de doses crescentes do polipeptídeo da presente invenção exibindo especificidade de espécies cruzadas aqui descrita, para primatas que não chimpanzé, por exemplo, macacos. Conforme apresentado acima, a molécula de ligação da invenção exibindo especificidade de espécies cruzadas aqui descrita pode ser vantajosamente utilizada de forma idêntica em testes pré-clínicos em primatas não chimpanzé e como fármaco em seres humanos. Essas composições também podem ser administradas em combinação com outros fármacos proteináceos e não proteináceos. Esses fármacos podem ser administrados simultaneamente com a composição compreendendo o polipeptídeo da invenção, como aqui definido, ou separadamente, antes ou depois da administração do dito polipeptídeo, em intervalos e

doses oportunos. O regime de dosagem será determinado pelo médico e por fatores clínicos. Como se sabe nas técnicas médicas, as dosagens para qualquer paciente dependem de muitos fatores, incluindo o tamanho do paciente, a área de superfície do corpo, idade, o composto particular a ser administrado, sexo, tempo e via de administração, saúde geral, e outros fármacos a serem administrados ao mesmo tempo.

[0297] As preparações para administração parenteral incluem soluções estéreis aquosas ou não aquosas, suspensões e emulsões. Exemplos de solventes não aquosos são propileno glicol, polietileno glicol, óleos vegetais tal como azeite de oliva, e ésteres orgânicos injetáveis tal como oleato de etila. Os veículos aquosos incluem água, soluções alcoólicas/aquosas, emulsões ou suspensões, incluindo solução salina e meios tamponados. Os veículos parenterais incluem solução de cloreto de sódio, dextrose de Ringer, dextrose e cloreto de sódio, de solução de Ringer com lactato, ou óleos fixos. Os veículos intravenosos incluem reabastecedores de fluido e nutrientes, reabastecedores de eletrólitos (tais como aqueles baseados em dextrose de Ringer), e similares. Os conservantes e outros aditivos podem também estar presentes, tais como, por exemplo, agentes antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes, gases inertes e similares. Em adição, a composição da presente invenção pode compreender veículos proteináceos, como, por exemplo, albumina de soro ou imunoglobulina, preferencialmente de origem humana. Observa-se que a composição da invenção pode compreender, em adição ao polipeptídeo da invenção aqui definido, outros agentes biologicamente ativos, dependendo do uso pretendido da composição. Tais agentes podem ser fármacos agindo no sistema gastrointestinal, fármacos agindo como citostáticos, fármacos prevenindo hiperuricemia, fármacos inibindo imunorreações (por exemplo, corticosteroides), fármacos modulando a

resposta inflamatória, fármacos agindo no sistema circulatório e/ou agentes tais como citocinas conhecidas na técnica. Observa-se também que a molécula de ligação da presente invenção é aplicada em uma coterapia, isto é, em combinação com um outro medicamento anticâncer.

[0298] A atividade biológica da composição farmacêutica aqui definida pode ser determinada, por exemplo, por testes de citotoxicidade, como descritos nos seguintes exemplos, em WO 99/54440 ou por Schlereth e outros (Cancer Immunol. Immunother. 20 (2005), 1 a 12). "Eficácia" ou "eficácia *in vivo*", como aqui utilizado, refere-se a resposta à terapia pela composição farmacêutica da invenção usando, por exemplo, critérios padronizados de resposta NCI. O sucesso ou a eficácia *in vivo* da terapia utilizando uma composição farmacêutica da presente invenção refere-se a eficácia da composição para seu propósito pretendido, isto é, a capacidade de a composição causar seu efeito desejado, ou seja, a depleção de células patológicas, por exemplo, células tumorais. A eficácia *in vivo* pode ser monitorada por métodos padrão estabelecidos para as respectivas entidades de doença incluindo, mas não limitadas à contagem de glóbulos brancos, diferenciais, seleção de células ativada por fluorescência, aspiração de medula óssea. Em adição, podem ser usados vários parâmetros de química clínica específicos da doença e outros métodos convencionais estabelecidos. Ademais, podem ser usados tomografia assistida por computador, raio-X, tomografia de ressonância magnética nuclear (por exemplo, para avaliação de resposta baseada em critérios do National Cancer Institute [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]), tomografia por emissão de pósitrons, contagem glóbulos brancos, diferenciais, seleção de células ativadas por fluorescência, aspiração de medula óssea, biópsias/histologias de nódulos linfáticos, e vários parâmetros de química clínica específicos de linfoma (por exemplo, lactato desidrogenase) e outros métodos convencionais estabelecidos.

[0299] Outro grande desafio no desenvolvimento de fármacos, tais como a composição farmacêutica da presente invenção, é a modulação previsível das propriedades farmacocinéticas. Para este fim, pode ser estabelecido um perfil farmacocinético do fármaco candidato, isto é, um perfil dos parâmetros farmacocinéticos que afetam a capacidade de um fármaco particular de tratar uma determinada condição. Os parâmetros farmacocinéticos do fármaco que influencia ca capacidade de um fármaco de tratar uma certa entidade de doença incluem, mas não estão limitados a: meia vida, volume de distribuição, metabolismo hepático de primeira passagem, e o grau de ligação ao soro sanguíneo. A eficácia de um determinado agente de fármaco pode ser influenciada por cada um dos parâmetros mencionados acima.

[0300] "Meia vida" significa o tempo em que 50% de um fármaco administrado são eliminados através de processos biológicos, por exemplo, metabolismo, excreção, etc.

[0301] Por "metabolismo hepático de primeira passagem" entende-se a propensão de um fármaco para ser metabolizado mediante o primeiro contato com o fígado, ou seja, durante a sua primeira passagem através do fígado.

[0302] "Volume de distribuição" significa o grau de retenção de um fármaco por todos os vários compartimentos do corpo, como, por exemplo, espaços intracelulares e extracelulares, tecidos e órgãos, etc., e a distribuição do fármaco dentro desses compartimentos.

[0303] "Grau de ligação ao soro sanguíneo" significa a propensão de um fármaco interagir com e se ligar a proteínas do soro sanguíneo, tal como a albumina, levando a uma diminuição ou perda da atividade biológica do fármaco.

[0304] Os parâmetros farmacocinéticos incluem biodisponibilidade, tempo de atraso (Tlag), Tmax, taxas de absorção, mais o início e/ou Cmax para uma dada quantidade de fármaco administrada. "Biodisponibilidade" significa a quantidade de um fármaco no compartimento de sangue. "Tempo de atraso" significa o atraso de tempo entre a administração do fármaco e a sua detecção e capacidade de medição no sangue ou plasma.

[0305] "Tmax" é o tempo após o qual a concentração máxima no sangue do fármaco é alcançada, e "Cmax" é a concentração máxima no sangue obtida com um determinado fármaco. O tempo para atingir uma concentração no sangue ou no tecido do fármaco que é necessária para o seu efeito biológico é influenciado por todos os parâmetros. Os parâmetros farmacocinéticos de anticorpos de cadeia simples biespecíficos que exibem especificidade de espécies cruzadas, que pode ser determinada em ensaios pré-clínicos em animais em primatas não chimpanzé como descrito acima, também são apresentados, por exemplo na publicação de Schlereth e outros (Cancer Immunol. Immunother. 20 (2005), 1 a 12).

[0306] O termo "toxicidade", como usado aqui, refere-se aos efeitos tóxicos de um fármaco manifestados em eventos adversos e eventos adversos graves. Esses eventos colaterais podem se referir a uma falta de tolerabilidade do fármaco em geral e/ou uma falta de tolerância local após a administração. A toxicidade também poderia incluir efeitos teratogênicos ou carcinogênicos causados pelo fármaco.

[0307] O termo "segurança", "segurança in vivo" ou "tolerabilidade", como usado aqui, define a administração de um fármaco sem

induzir efeitos adversos graves diretamente após a administração (tolerância local) e durante um longo período de aplicação do fármaco. Por exemplo, "segurança", "segurança in vivo" ou "tolerabilidade" pode ser avaliado, por exemplo, em intervalos regulares durante o tratamento e o período de acompanhamento. As medições incluem avaliação clínica, por exemplo, manifestações em órgãos, e triagem de anormalidades laboratoriais. A avaliação clínica pode ser executada e os desvios de resultados normais registrados/codificados de acordo com os padrões NCI-CTC e/ou MedDRA. As manifestações nos órgãos podem incluir critérios tais como alergia/imunologia, medula óssea/sangue, arritmia cardíaca, coagulação e similares, tal como apresentado, por exemplo, em Common Terminology Criteria for adverse events v3.0 (CTCAE). Os parâmetros laboratoriais que podem ser testados incluem, por exemplo, hematologia, química clínica, perfil de coagulação e análise de urina e análise de outros fluidos corporais, tais como soro, plasma, fluido espinal ou linfoide, licor e similares. A segurança pode, assim, ser avaliada, por exemplo, por exame físico, técnicas de imagiologia (ou seja, ultrassom, raios-X, tomografia computadorizada, imagiologia por ressonância magnética (MRI), outras medidas com dispositivos técnicos (ou seja, eletrocardiograma), sinais vitais, medindo os parâmetros laboratoriais e registrando os eventos adversos. Por exemplo, os eventos adversos em primatas não chimpanzé nos usos e métodos de acordo com a invenção podem ser examinados por meio de métodos histopatológicos e/ou histoquímicos.

[0308] O termo "dose eficaz" ou "dosagem eficaz" é definido como uma quantidade suficiente para atingir ou ao menos parcialmente atingir o efeito desejado. O termo "dose terapeuticamente eficaz" é definido como uma quantidade suficiente para curar ou ao menos interromper parcialmente a doença e suas complicações em um paciente que já sofre da doença. As quantidades eficazes para esse

uso dependerão da gravidade da infecção e do estado geral do sistema imune do próprio sujeito. O termo "paciente" inclui sujeitos humanos e outros sujeitos mamíferos que recebem ou tratamento profilático ou terapêutico.

[0309] O termo "dose eficaz e não tóxica", como usado aqui, refere-se a uma dose tolerável de uma molécula de ligação da invenção que é alta o bastante para causar a depleção de células patológicas, a eliminação de tumor, redução do tumor ou a estabilização da doença sem, ou essencialmente sem, grandes efeitos tóxicos. Tais doses eficazes e não tóxicas podem ser determinadas, por exemplo, por estudos recebendo doses crescentes descritos na técnica e deveriam estar abaixo da dose que induz eventos adversos graves (toxicidade limitante da dose, DLT).

[0310] Os termos acima são também referidos, por exemplo, em Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals S6; ICH Harmonised Tripartite Guideline; ICH Steering Committee meeting em 16 de julho de 1997.

[0311] A dosagem apropriada, ou a quantidade terapeuticamente eficaz, da molécula de ligação da invenção dependerá da condição a ser tratada, da gravidade da condição, da terapia anterior, e do histórico clínico do paciente e da resposta ao agente terapêutico. A dose adequada pode ser ajustada de acordo com o julgamento do médico, de modo que ela pode ser administrada ao paciente uma vez ou ao longo de uma série de administrações. A composição farmacêutica pode ser administrada como uma única terapêutica ou em combinação com terapias adicionais, tais como terapias anticâncer, como necessário.

[0312] As composições farmacêuticas da presente invenção são particularmente úteis para administração parenteral, isto é, por via subcutânea, intramuscular, intravenosa, intra-articular e/ou intrassi-

novial. A administração parenteral pode ser efetuada por injeção de bolus ou infusão contínua.

[0313] Se a composição farmacêutica foi liofilizada, o material liofilizado é reconstituído em primeiro lugar em um líquido adequado antes da administração. O material liofilizado pode ser reconstituído, por exemplo, em água bacteriostática para injeção (BWFI), solução salina fisiológica, solução salina tamponada com fosfato (PBS), ou a mesma formulação da proteína antes da liofilização. Preferencialmente, a molécula de ligação da invenção ou produzida através de um processo da invenção é utilizada para a prevenção, tratamento ou melhora de uma doença selecionada a partir de uma doença proliferativa, uma doença tumoral, ou um distúrbio imunológico.

[0314] Uma modalidade alternativa da presente invenção proporciona um método para a prevenção, tratamento ou melhoria de uma doença selecionada a partir de uma doença proliferativa, uma doença tumoral, ou um distúrbio imunológico, compreendendo a etapa de administrar a um paciente em necessidade desse a molécula de ligação da invenção ou produzida por um processo da invenção.

[0315] As formulações descritas aqui são úteis como composições farmacêuticas no tratamento, melhora e/ou prevenção de uma condição médica patológica, conforme descrito aqui, em um paciente com necessidade do mesmo. O termo "tratamento" refere-se tanto a tratamento terapêutico quanto a medidas profiláticas ou preventivas. O tratamento inclui a aplicação ou administração da formulação ao corpo, um tecido isolado, ou células de um paciente que tem uma doença/distúrbio, um sintoma de uma doença/distúrbio, ou uma predisposição para uma doença/distúrbio, com a finalidade de curar, cicatrizar, aliviar, alterar, remediar, melhorar ou afetar a doença, os sintomas da doença, ou a predisposição para a doença.

[0316] Aqueles "em necessidade de tratamento" incluem aqueles

já com o distúrbio, bem como aqueles nos quais o distúrbio deve ser prevenido. O termo "doença" é qualquer condição que se beneficiaria de tratamento com a formulação de proteína aqui descrita. Isso inclui distúrbios ou doenças crônicas e agudas incluindo as condições patológicas que predispõem o mamífero à doença em questão. Exemplos não limitantes de doenças/distúrbios a serem tratados aqui incluem doença proliferativa, uma doença tumoral, ou um distúrbio imunológico.

[0317] De preferência, a molécula de ligação da presente invenção é para uso na prevenção, tratamento ou melhora de distúrbios de células B que se correlacionam com a (super)expressão de BCMA, tal como distúrbios de células plasmáticas, e/ou doenças autoimunes. A doença autoimune é, por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico ou artrite reumatoide.

[0318] É também fornecido pela presente invenção um método para o tratamento ou melhora de distúrbios de células B que se correlacionam com a (super)expressão de BCMA, tais como distúrbios de células plasmáticas, e/ou doenças autoimunes, compreendendo a etapa de administrar a um sujeito em necessidade de tratamento a molécula de ligação da invenção. A doença autoimune é, por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico ou a artrite reumatoide.

[0319] Em distúrbios de células plasmáticas, um clone de células plasmáticas se multiplica incontrolavelmente. Como resultado, esse clone produz grandes quantidades de um único anticorpo (monoclonal), conhecido como a proteína M. Em alguns casos, tais como com gamopatias monoclonais, o anticorpo produzido é incompleto, consistindo somente de cadeias de cadeias leves ou de cadeias pesadas. Essas células plasmáticas anormais e os anticorpos que elas produzem são normalmente limitados a um tipo. Preferencialmente, o distúrbio de células do plasma é selecionado a partir do grupo que

consiste em mieloma múltiplo, plasmocitoma, leucemia de células plasmáticas, macroglobulinemia, amiloidose, macroglobulinemia de Waldenstrom, plasmocitoma solitário ósseo, plasmocitoma extramedular, mieloma osteoesclerótico, doenças de cadeia pesada, gamopatia monoclonal de significado indeterminado, e mieloma múltiplo latente.

[0320] Em outro aspecto, são fornecidos kits compreendendo uma molécula de ligação da invenção, uma molécula de ácido nucleico da presente invenção, um vetor da presente invenção, ou uma célula hospedeira da presente invenção. O kit pode compreender um ou mais frascos contendo a molécula de ligação e as instruções para uso. O kit pode também conter meios para a administração da molécula de ligação da presente invenção, tal como uma seringa, bomba, infusor ou similar, meios para a reconstituição da molécula de ligação da invenção e/ou meios para a diluição da molécula de ligação da invenção.

[0321] Ademais, a presente invenção refere-se ao uso do agrupamento de epítopo 3 de BCMA, de preferência, BCMA humano, para a geração de uma molécula de ligação, preferencialmente um anticorpo, que é capaz de se ligar a BCMA, de preferência de BCMA humano. O agrupamento de epítopo 3 de BCMA corresponde preferencialmente aos resíduos de aminoácido 24 a 41 da sequência como representada na SEQ ID NO: 1002.

[0322] Em adição, a presente invenção fornece um método para a geração de um anticorpo, preferencialmente uma molécula de ligação biespecífica, que é capaz de se ligar a BCMA, preferencialmente BCMA humano, que comprehende:

[0323] imunizar um animal com um polipeptídeo que comprehende o agrupamento de epítopo 3 de BCMA, preferencialmente BCMA humano, onde o agrupamento de epítopo 3 de BCMA corresponde aos

resíduos de aminoácido 24 a 41 da sequência representada em SEQ ID NO: 1002,

[0324] obter o dito anticorpo, e

[0325] opcionalmente, converter o dito anticorpo em uma molécula de ligação biespecífica, que é capaz de se ligar a BCMA humano e de preferência ao complexo do receptor CD3 de células T.

[0326] De preferência, a etapa (b) inclui que o anticorpo obtido é testado como segue: quando o respectivo agrupamento de epítopo na proteína BCMA humano é trocado com o respectivo agrupamento de epítopo de um antígeno de BCMA murino (resultando em um construto compreendendo BCMA humano, onde o agrupamento de epítopo 3 humano é substituído pelo agrupamento de epítopo 3 murino; ver SEQ ID NO: 1011), uma diminuição na ligação do anticorpo ocorrerá. A dita diminuição é, de preferência, ao menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%; mais preferencialmente, ao menos 60%, 70%, 80%, 90%, 95% ou mesmo 100%, em comparação com o respectivo agrupamento de epítopo na proteína BCMA humana, onde a ligação ao respectivo agrupamento de epítopo na proteína BCMA humana é definida como sendo 100%. Observa-se que as quimeras de BCMA humano/BCMA murino mencionadas acima são expressas em células CHO. Observa-se também que as quimeras de BCMA humano/BCMA murino são fundidas com um domínio transmembrana e/ou domínio citoplasmático de uma proteína ligada à membrana diferente tal como EpCAM; ver Figura 2a.

[0327] Um método para testar essa perda de ligação devido à troca com o respectivo agrupamento de epítopo de um antígeno de BCMA não humano (por exemplo, murino) é descrito nos exemplos em anexo, em especial nos Exemplos 1-3.

[0328] O método pode ainda incluir testar para saber se o anticorpo se liga ao agrupamento de epítopo 3 de BCMA humano e é

ainda capaz de se ligar ao agrupamento de epítopo 3 de BCMA de macaco, tal como BCMA de Macaca mulatta (SEQ ID NO: 1017) ou de Macaca fascicularis (SEQ ID NO: 1017).

[0329] A presente invenção também fornece moléculas de ligação compreendendo qualquer uma das sequências de aminoácidos apresentadas em SEQ ID NOs: 1-1000 e 1022-1093.

[0330] De preferência, uma molécula de ligação compreende três sequências CDR VH (denominadas "CDR1 VH", "CDR2 VH", "CDR3 VH", ver 4<sup>a</sup> coluna da Tabela de Sequências em anexo) a partir de uma molécula de ligação chamada "BCMA-(X)", onde X é 1-100 (ver 2<sup>a</sup> coluna da Tabela de Sequências em anexo) e/ou três sequências CDR VL (nomeado "CDR1 VL", "CDR2 VL", "CDR3 VL", ver 4<sup>a</sup> coluna da Tabela de Sequências em anexo) a partir de uma molécula de ligação chamada BCMA-X, onde X é 1-100 (ver 2<sup>a</sup> coluna da Tabela de Sequências em anexo).

[0331] De preferência, uma molécula de ligação compreende uma sequência VH e/ou VL como é dada na Tabela de Sequências em anexo (ver 4<sup>a</sup> coluna da Tabela de Sequências em anexo: "VH" e "VL").

[0332] De preferência, uma molécula de ligação compreende uma sequência scFV como é dada na Tabela de Sequências em anexo (ver 4<sup>a</sup> coluna da Tabela de Sequências em anexo: "scFv").

[0333] De preferência, uma molécula de ligação compreende uma sequência de molécula biespecífica como é dada na Tabela de Sequências em anexo (ver 4<sup>a</sup> coluna da Tabela de Sequências em anexo: "molécula biespecífica").

[0334] A presente invenção também se refere a um agente de ligação biespecífico que compreende ao menos dois domínios de ligação, que compreende um primeiro domínio de ligação e um segundo domínio de ligação, onde o dito primeiro domínio de ligação

se liga ao BCMA de antígeno de maturação de células B e onde o dito segundo domínio de ligação se liga a CD3 (item 1) incluindo também os seguintes itens:

[0335] Item 2. O agente de ligação biespecífico do item 1, onde o dito primeiro domínio de ligação se liga ao domínio extracelular de BCMA e o dito segundo domínio de ligação se liga à cadeia ε de CD3.

[0336] Item 3. Um agente de ligação biespecífico do item 1 ou 2, que está no formato de um anticorpo de comprimento total ou um fragmento de anticorpo.

[0337] Item 4. Um agente de ligação biespecífico do item 3 no formato de um anticorpo de comprimento total, onde o dito primeiro domínio de ligação é derivado de camundongo e o dito segundo domínio de ligação a CD3 é derivado de rato.

[0338] Item 5. Um agente de ligação biespecífico do item 3, que está no formato de um fragmento de anticorpo na forma de um diacorpo que compreende um domínio variável da cadeia pesada conectado a um domínio variável de cadeia leve na mesma cadeia de polipeptídeo de modo que os dois domínios não se emparelham.

[0339] Item 6. Um agente de ligação biespecífico do item 1 ou 2, que está no formato de um anticorpo de cadeia simples biespecífico que consiste em duas moléculas de scFv conectadas via um peptídeo ligante, ou por uma molécula de albumina de soro humano.

[0340] Item 7. O agente de ligação biespecífico do item 6, as regiões de cadeia pesada (VH) e as regiões de cadeia leve variável correspondentes (VL) são dispostas, do N-terminal ao C-terminal, na ordem

[0341] VH (BCMA) - VL (BCMA) - VH (CD3) - VL (CD3),

[0342] VH (CD3) - VL (CD3) - VH (BCMA) - VL (BCMA) ou

[0343] VH (CD3) - VL (CD3) - VL (BCMA) - VH (BCMA).

[0344] Item 8. Um agente de ligação biespecífico do item 1 ou 2,

que está no formato de um único domínio de imunoglobulina selecionado a partir de VHHs ou VHs.

[0345] Item 9. O agente de ligação biespecífico do item 1 ou 2, que está no formato de uma molécula Fv que tem quatro domínios variáveis de anticorpo com ao menos dois domínios de ligação, onde ao menos um domínio de ligação é específico para a BCMA humana e ao menos um domínio de ligação é específico para CD3 humano.

[0346] Item 10. Um agente de ligação biespecífico do item 1 ou 2, que está no formato de uma molécula de ligação de cadeia simples que consiste em um primeiro domínio de ligação específico para BCMA, uma sub-região constante, que está localizada C-terminal ao dito primeiro domínio de ligação, um ligante escorpião localizado C-terminal à dita sub-região constante, e um segundo domínio de ligação específico para CD3, que está localizado C-terminal C à dita sub-região constante.

[0347] Item 11. O agente de ligação biespecífico do item 1 ou 2, que está no formato de uma molécula semelhante a anticorpo que se liga a BCMA através das duas cadeias pesadas/leves de Fv de um anticorpo ou um fragmento de anticorpo e que se liga a CD3 através de um domínio de ligação que foi elaborado em laços não CDR de cadeia pesada ou da cadeia leve do dito anticorpo ou fragmento de anticorpo.

[0348] Item 12. Um agente de ligação biespecífico do item 1, que está no formato de uma molécula de repetição de anquirina biespecífica.

[0349] Item 13. Um agente de ligação biespecífico do item 1, onde o dito primeiro domínio de ligação tem um formato selecionado a partir dos formatos definidos em qualquer um dos itens 3 a 12 e onde o dito segundo domínio de ligação tem um formato diferente selecionado a partir dos formatos definidos em qualquer um dos itens 3 a 12.

[0350] Item 14. Um agente de ligação biespecífico do item 1, que é um peptídeo bicíclico.

[0351] Item 15. Uma composição farmacêutica contendo ao menos um agente de ligação biespecífico de qualquer um dos itens 1 a 14.

[0352] Item 16. Um agente de ligação biespecífico de qualquer um dos itens 1 a 14 ou uma composição farmacêutica do item 14, para o tratamento de distúrbios de células plasmáticas ou de outros distúrbios de células B, que se correlacionam com a expressão de BCMA e para o tratamento de doenças autoimunes.

[0353] Item 17. Um agente de ligação biespecífico de qualquer um dos itens 1 a 14 ou uma composição farmacêutica do item 15, para o tratamento de distúrbios de células plasmáticas selecionadas a partir de plasmocitoma, leucemia de células plasmáticas, mieloma múltiplo, macroglobulinemia, amiloidose, macroglobulinemia de Waldenstrom, plasmocitoma solitário ósseo, plasmocitoma extramedular, mieloma osteoesclerótico, doenças de cadeia pesada, gamopatia monoclonal de significado indeterminado, mieloma múltiplo latente.

[0354] Variações dos itens acima são deriváveis de EP 10 191 418.2, que também são aqui incluídas.

[0355] Dever-se-ia entender que as invenções citadas aqui não estão limitadas à metodologia particular, protocolos, ou reagentes, e como tal, podem variar. A discussão e exemplos fornecidos aqui são apresentados com a finalidade de descrever apenas modalidades particulares e não se destinam a limitar o escopo da presente invenção, que é definida somente pelas reivindicações.

[0356] Todas as publicações e patentes citadas ao longo do texto deste relatório (incluindo todas as patentes, pedidos de patentes, publicações científicas, especificações do fabricante, instruções, etc.), quer supra ou infra, são aqui incorporadas por referência na sua totalidade. Nada aqui contido deve ser interpretado como uma

admissão de que a invenção não tem o direito de antecipar tal descrição em virtude da invenção anterior. Na medida em que o material incorporado por referência contradiz ou é inconsistente com este relatório, o relatório substituirá qualquer material.

#### Breve Descrição dos Desenhos

[0357] As Figuras mostram:

Figura 1:

[0358] Alinhamento da sequência do domínio extracelular (ECD) de BCMA humana (resíduos de aminoácidos 1-54 da proteína de comprimento total) e BCMA murina (resíduos de aminoácidos 1-49 da proteína de comprimento total). São destacadas as regiões (domínios ou resíduos de aminoácidos) que foram trocadas nos construtos quiméricos, como designado para o agrupamento de epítopo. As cisteínas estão representadas por caixas pretas. São indicadas pontes dissulfeto.

Figura 2:

[0359] Mapeamento de epítopos dos construtos de BCMA. BCMA humano e murino (Figura 2a), bem como sete construtos quiméricos de BCMA humana-murina (Figura 2b) expressos na superfície de células CHO, como mostrado por citometria de fluxo. A expressão de BCMA humana em CHO foi detectada com um anticorpo monoclonal anti-BCMA humano. A expressão de BCMA murina foi detectada com um anticorpo monoclonal anti-BCMA murina. O anticorpo monoclonal ligado foi detectado com um anticorpo anti-IgG-Fc-gama específico de rato conjugado com ficoeritrina.

Figura 3:

[0360] Exemplos de moléculas de ligação específicas para o agrupamento de epítopo 3, como detectado por mapeamento de epítopos dos construtos quiméricos de BCMA (ver exemplo 3).

Figura 4:

[0361] Determinação de constantes de ligação de moléculas de ligação bi-específicas (anti-BCMA x anti CD3) em BCMA humana e BCMA de macaco usando o sistema Biacore. O antígeno foi imobilizado em densidade baixa a intermediária (100 RU) no chip CM5. As diluições de ligantes foram flutuadas sobre a superfície do chip e ligação determinada usando Software BiaEval. As respectivas constantes de dissociação e a constante de ligação (KD) dos respectivos ligantes são descritos abaixo de cada gráfico.

Figura 5:

[0362] A atividade citotóxica dos anticorpos biespecíficos de BCMA, como medido em um ensaio de liberação de cromo-51 de 18 horas. Células efetoras: células T CD8 humanas enriquecidas e estimuladas. Células-alvo: células CHO transfectadas com BCMA humana (figura à esquerda) e células CHO transfectadas com BCMA de macaco (figura à direita). Relação célula efetora para célula alvo (E:T): 10:1.

Figura 6:

[0363] Determinação de constantes de ligação de anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 de agrupamento E3 de epítopo em BCMA humano e de macaco e em CD3 humano e de macaco utilizando o sistema Biacore. O antígeno foi imobilizado em densidade baixa a intermediária (100-200 RU) em chip CM5. As diluições de anticorpos biespecíficos foram flutuadas sobre a superfície do chip, e a ligação determinada utilizando Software BiaEval. As respectivas constantes de dissociação e de associação e a constante de ligação resultante (KD) dos respectivos anticorpos biespecíficos são representados abaixo de cada gráfico.

Figura 7:

[0364] Análise FACS de anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 do agrupamento E3 de epítopo em linhagens celulares indicadas: 1)

células CHO transfectadas com BCMA humana, 2) linhagem de células T humanas CD3-positivas humano HBP- ALL, 3) células CHO transfectadas BCMA de macaco, 4) linhagem de células T de macaco 4119 LnPx, 5) linhagem de células de mieloma múltiplo humano BCMA-positivas NCI- H929 e 6) células CHO não transfectadas. Os controles negativos [1) a 6]): anticorpos de detecção sem anticorpo biespecífico para BCMA/CD3 anterior.

Figura 8:

[0365] A análise de Scatchard de anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 em células que expressam BCMA. As células foram incubadas com concentrações crescentes de anticorpo monomérico até a saturação. Os anticorpos foram detectados por citometria de fluxo. Os valores de medições em triplicata foram representados como curvas hiperbólicas e como curvas sigmoides para demonstrar uma gama de concentrações válidas usadas. A ligação máxima foi determinada utilizando a avaliação de Scatchard, e os respectivos valores KD foram calculados.

Figura 9:

[0366] Atividade citotóxica de anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 de agrupamentos E3 de epítopo, como medido em um ensaio de liberação de cromo-51 de 18 horas contra as células CHO transfectadas com BCMA humana. Células efetoras: células T CD8 humanas estimuladas e enriquecidas. Relação de células efetoras para células-alvo (E:T): 10:1.

Figura 10:

[0367] Atividade citotóxica de anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 de agrupamento E3 de epítopo como medido em um ensaio de citotoxicidade baseado em FACS de 48 horas. Células efetoras: PBMC humano não estimulado. Células-alvo: células CHO transfectadas com BCMA humana. Relação de células efetoras para

células-alvo (E:T): 10:1.

Figura 11:

[0368] Análise FACS de anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 de agrupamento E3 de epítopo em células CHO transfectadas com BAFF-R e TACI. Linhagens celulares: 1) células CHO transfectadas com BAFF-R humano, 2) células CHO transfectadas com TACI humano 3) Linhagem de células de mieloma múltiplo L363; controles negativos: anticorpos de detecção sem anticorpo bispecífico de BCMA/CD3 anterior. Controles positivos: detecção de BAFF-R: BAFF-R anti-humano de cabra (R & D AF1162; 1:20) detectado por anticorpo anti-PE de cabra (Jackson 705-116-147; 1:50) detecção de TACI: anticorpo anti-TACI de coelho (abcam AB 79023; 1:100) detectado por anticorpo de cabra anti-PE de coelho (Sigma P9757; 1:20).

Figura 12:

[0369] Atividade citotóxica de anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 como medido em um ensaio de liberação de cromo-51 de 18 horas. Células efetoras: células T CD8 humanas estimuladas e enriquecidas. Células-alvo: Linhagem de células de mieloma múltiplo humanas BCMA-positivas L363 (isto é, expressoras naturais). Relação de células efetoras para células-alvo (E:T): 10:1.

Figura 13:

[0370] Atividade citotóxica dos anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 como medido em um ensaio de citotoxicidade baseado em FACS de 48 horas. Células efetoras: PBMC humano não estimulado. Células-alvo: linhagem de células de mieloma múltiplo humano L363 (expressoras naturais de BCMA). Relação de células efetoras para células-alvo (E:T): 10:1.

Figura 14:

[0371] Atividade citotóxica dos anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 como medido em um ensaio de citotoxicidade baseado em

FACS de 48 horas. Células efetoras: PBMC humano não estimulado. Células-alvo: linhagem de células de mieloma múltiplo humano BCMA-positivas NCI- H929. Relação de células efetoras para células-alvo (E:T): 10:1.

Figura 15:

[0372] Atividade citotóxica dos anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 como medido em um ensaio de citotoxicidade baseado em FACS de 48 horas. Células efetoras: linhagem de células T de macaco 4119LnPx. Células-alvo: células CHO transfectadas com BCMA de macaco. Relação de células efetoras para células-alvo (E:T): 10:1.

Figura 16:

[0373] Atividade antitumoral de anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 de agrupamento E3 de epítopo em um modelo de xenoenxerto de NCI - H929 em estágio avançado (ver Exemplo 16).

Figura 17:

[0374] Ensaio de citotoxicidade baseado em FACS utilizando várias linhagens de células de mieloma múltiplo humano NCI-H929, L-363 e OPM-2 como as células-alvo e de PBMC humano como células efetoras (48h; E:T = 10:1). A figura mostra os níveis de citocina [pg/ml] que foram determinados para IL-2, IL-6, IL-10, TNF e IFN-gama em concentrações crescentes dos anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 de agrupamento E3 de epítopo (ver Exemplo 22).

Exemplos:

[0375] Os seguintes exemplos ilustram a invenção. Esses exemplos não deveriam ser interpretados como limitantes do escopo desta invenção. Os exemplos são incluídos com finalidade de ilustração, e a presente invenção é limitada somente pelas reivindicações.

Exemplo 1

[0376] Geração de células CHO expressando BCMA quimérico

[0377] Para a construção das moléculas de mapeamento de

epítopo quiméricos, a sequência de aminoácidos dos respectivos domínios de epítopos ou o único resíduo de aminoácido de BCMA humana foi mudada para a sequência murina. As seguintes moléculas foram construídas:

- [0378] • ECD de BCMA humano / E1 murino (SEQ ID NO: 1009)
- [0379] Domínio de BCMA extracelular quimérico: domínio de BCMA extracelular humano, onde o agrupamento 1 de epítopo (resíduos de aminoácidos 1-7 de SEQ ID NO: 1002 ou 1007) é substituído pelo respectivo agrupamento de murino (resíduos de aminoácidos 1-4 de SEQ ID NO: 1004 ou 1008).
- [0380] • deleção de resíduos de aminoácidos 1-3 e mutação G6Q na SEQ ID NO: 1002 ou 1007.
- [0381] ECD de BCMA humano / E2 murino (SEQ ID NO: 1010)
- [0382] • Domínio de BCMA extracelular quimérico: domínio de BCMA extracelular humano, onde o agrupamento 2 de epítopo (resíduos de aminoácidos 8-21 de SEQ ID NO: 1002 ou 1007) é substituído pelo respectivo agrupamento de murino (resíduos de aminoácidos 5-18 de SEQ ID NO: 1004 ou 1008).
- [0383] • mutações S9F, Q10H, e N11S na SEQ ID NO: 1002 ou 1007.
- [0384] ECD de BCMA humano / E3 murino (SEQ ID NO: 1011)
- [0385] Domínio de BCMA extracelular quimérico: domínio de BCMA extracelular humano, onde o agrupamento de epítopo 3 (resíduos de aminoácidos 24-41 de SEQ ID NO: 1002 ou 1007) é substituído pelo respectivo agrupamento de murino (resíduos de aminoácidos 21-36 de SEQ ID NO: 1004 ou 1008).
- [0386] • deleção de resíduos de aminoácidos 31 e 32 e mutação Q25H, S30N e R39P na SEQ ID NO: 1002 ou 1007.
- [0387] ECD de BCMA humano / E4 murino (SEQ ID NO: 1012)
- [0388] Domínio de BCMA extracelular quimérico: domínio de

BCMA extracelular humano, onde o agrupamento 4 de epítopo (resíduos de aminoácidos 42-54 de SEQ ID NO: 1002 ou 1007) é substituído pelo respectivo agrupamento de murino (resíduos de aminoácidos 37-49 de SEQ ID NO: 1004 ou 1008).

[0389] • mutações N42D, A43P, N47S, N53Y e A54T na SEQ ID NO: 1002 ou 1007.

[0390] ECD de BCMA humano / E5 murino (SEQ ID NO: 1013)

[0391] Domínio de BCMA extracelular quimérico: domínio de BCMA extracelular humano, onde o resíduo de aminoácido na posição 22 de SEQ ID NO: 1002 ou 1007 (isoleucina) é substituído por seu respectivo resíduo de aminoácido murino de SEQ ID NO: 1004 ou 1008 (lisina, posição 19).

[0392] • mutação I22K na SEQ ID NO: 1002 ou 1007.

[0393] ECD de BCMA humano / E6 murino (SEQ ID NO: 1014)

[0394] Domínio de BCMA extracelular quimérico: domínio de BCMA extracelular humano, onde o resíduo de aminoácido na posição 25 de SEQ ID NO: 1002 ou 1007 (glutamina) é substituído por seu respectivo resíduo de aminoácido murino de SEQ ID NO: 1004 ou 1008 (histidina, posição 22).

[0395] • mutação Q25H na SEQ ID NO: 1002 ou 1007.

[0396] ECD de BCMA humano / E7 murino (SEQ ID NO: 1015)

[0397] Domínio de BCMA extracelular quimérico: domínio de BCMA extracelular humano, onde o resíduo de aminoácido na posição 39 de SEQ ID NO: 1002 ou 1007 (arginina) é substituído por seu respectivo resíduo de aminoácido murino de SEQ ID NO: 1004 ou 1008 (prolina, posição 34).

[0398] • mutação R39P na SEQ ID NO: 1002 ou 1007.

[0399] Os construtos de cDNA foram clonados no vetor de expressão de mamífero pEF-DHFR e estavelmente transfectados em células CHO. A expressão de BCMA humana em células CHO foi

verificada em um ensaio FACS usando um anticorpo monoclonal anti-BCMA humana. A expressão de BCMA murina foi demonstrada com um anticorpo monoclonal anti-BCMA de camundongo. A concentração usada dos anticorpos BCMA foi 10 µg/ml em PBS/2%FCS. Os anticorpos monoclonais ligados foram detectados com um anti-IgH-Fcy-PE de rato (1:100 em PBS/2%FCS; Jackson-Immuno-Research #112-116-071). Como controle negativo, as células foram incubadas com PBS/2%FCS ao invés do primeiro anticorpo. As amostras foram medidas por citometria de fluxo em um instrumento FACSCanto II (Becton Dickinson) e analisadas por software FlowJo (Versão 7.6). Na expressão em superfície de quimeras de BCMA humana-murina, as células CHO transfectadas foram analisadas e confirmadas em um ensaio de citometria de fluxo com diferentes anticorpos anti-BCMA (Figura 2).

[0400] Para a geração de células CHO expressando BCMA transmembrana quimérica humana, de macaco, de camundongo e humano/camundongo, as sequências de codificação de BCMA humana, de macaco, de camundongo e as quimeras de BCMA humana/camundongo (sequências de BCMA publicadas em GenBank, números de acesso NM\_001192 (humana); NM\_011608 (camundongo) e XM\_001106892 (macaco)) foram obtidas por síntese de genes de acordo com protocolos padrão. Os fragmentos de síntese de gene foram projetados para conter primeiro um sítio Kozak para expressão eucariótica dos construtos e a sequência de codificação de um peptídeo líder de imunoglobulina de 19 aminoácidos, seguido em quadro pela sequência de codificação das proteínas BCMA respectivamente no caso das quimeras com os respectivos domínios de epítopo da sequência humana trocada para a sequência murina.

[0401] Exceto pelo ECD de BCMA humana / E4 de murino e construtos de BCMA humana, a sequência de codificação do domínio

extracelular das proteínas BCMA foi seguida pela sequência de codificação de um Ser1-Gly4-Ser1-ligante artificial seguido pelo domínio intracelular de EpCAM humano (aminoácidos 226-314; sequência como publicada no GenBank número de acesso NM\_002354).

[0402] Todas as sequências de codificação foram seguidas por um códon de parada. Os fragmentos da síntese de gene foram também concebidos de modo a introduzir os sítios de restrição adequados. Os fragmentos de síntese de genes foram clonados em um plasmídeo designado pEF-DHFR (pEF-DHFR é descrito em Raum e outros, Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Todos os procedimentos mencionados acima foram realizados de acordo com protocolos padrão (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3<sup>a</sup> edição, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nova Iorque (2001)). Para cada antígeno, um clone com sequência de nucleotídeo verificada por sequência foi transfectado em células CHO deficientes de DHFR para a expressão eucariótica dos construtos. A expressão da proteína eucariótica em células CHO deficientes de DHFR foi realizada como descrito por Kaufman R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537 a 566. A amplificação dos construtos foi induzida por concentrações crescentes de metotrexato (MTX) até uma concentração final de até 20 nM MTX.

### Exemplo 2

#### 2.1 Expressão transiente em células HEK 293

[0403] Os clones dos plasmídeos de expressão com as sequências de nucleotídeos verificadas por sequência foram utilizados para a transfecção e expressão da proteína no sistema de expressão FreeStyle 293 (Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemanha), de acordo com o protocolo do fabricante. Os sobrenadantes contendo as proteínas expressas foram obtidos, as células foram removidas por

centrifugação e os sobrenadantes foram armazenados a -20°C.

## 2.2 A expressão estável em células CHO

[0404] Os clones dos plasmídeos de expressão com as sequências de nucleotídeos verificadas por sequência foram transfectados em células CHO deficientes de DHFR para expressão eucariótica dos construtos. A expressão de proteína eucariótica em células CHO deficientes de DHFR foi realizada como descrito por Kaufman R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537 a 566. A amplificação genética das construções foi induzida por concentrações crescentes de metotrexato (MTX) até uma concentração final de 20 nM de MTX. Após duas passagens de cultura estacionária, as células foram cultivadas em frascos cilíndricos com meio de soja líquido isento de nucleosídeo HyQ PF CHO (com 4,0 mM de L-glutamina, com 0,1% de Pluronic F-68; HyClone) durante 7 dias antes da colheita. As células foram removidas por centrifugação e o sobrenadante contendo a proteína expressa foi armazenado a -20° C.

## 2.3 Purificação de Proteínas

[0405] A purificação de proteínas BCMA solúveis foi realizada como se segue: Äkta ® Explorer Sistem (GE Healthcare) e software Unicorn ® foram usados para cromatografia. Cromatografia de afinidade com metal immobilizado ("IMAC") foi realizada utilizando um Fractogel EMD ® quelato (Merck), que foi carregado com ZnCl<sub>2</sub> de acordo com o protocolo fornecido pelo fabricante. A coluna foi equilibrada com tampão A (20 mM de tampão de fosfato de sódio pH 7,2, 0,1 M de NaCl) e o sobrenadante da cultura celular filtrado (0,2 um) foi aplicado à coluna (10 ml) em uma taxa de fluxo de 3 ml/min. A coluna foi lavada com tampão A para remover a amostra não ligada. A proteína ligada foi eluída utilizando um gradiente de duas etapas de tampão B (20 mM de tampão de fosfato de sódio pH 7,2, 0,1 M de NaCl, 0,5 M de imidazol), de acordo com o procedimento seguinte:

- [0406] Etapa 1: 10% de tampão B, em 6 volumes de coluna
- [0407] Etapa 2: 100% de tampão B, em 6 volumes de coluna
- [0408] As frações de proteína eluídas a partir da etapa 2 foram agrupadas para posterior purificação. Todos os produtos químicos eram de grau de pesquisa e foram adquiridos a partir de Sigma (Deisenhofen) ou Merck (Darmstadt).
- [0409] A cromatografia de gel filtração foi realizada em uma coluna de grau preparativo HiLoad 16/60 Superdex 200 (GE/Amersham) equilibrada com Equi-tampão (10 mM de citrato, 25 mM de HCl de lisina, pH 7,2 para proteínas expressas em células HEK e PBS pH 7,4 para proteínas expressas em células CHO). As amostras de proteína eluídas (taxa de fluxo de 1 ml/min) foram submetidas a SDS-PAGE padrão e detecção Western Blot. As concentrações de proteína foram determinadas usando OD280 nm.
- [0410] As proteínas obtidas via expressão transiente em células HEK 293 foram utilizadas para imunizações. As proteínas obtidas via expressão estável em células CHO foram utilizadas para a seleção de ligantes e para a medição de ligação.

### Exemplo 3

#### Agrupamento de epítópos de fragmentos scFv murinos

- [0411] As células transfetadas com BCMA humana ou murina, ou com moléculas de BCMA quiméricas foram coloridas com extrato periplasmático não diluído cru contendo scFv se ligando a BCMA humano/macaco. scFv ligados foram detectados com 1 µg/ml de um anticorpo anti-FLAG (Sigma F1804) e um anticorpo anti-Fc gama específico de camundongo marcado com R-PE (1:100, Dianova # 115-116-071). Todos os anticorpos foram diluídos em PBS com 2% de FCS. Como controle negativo, as células foram incubadas com PBS/2% de FCS ao invés do extrato periplasmático. As amostras foram medidas por citometria de fluxo em um instrumento FACSCanto

II (Becton Dickinson) e analisadas pelo software FlowJo (Versão 7.6); ver Figura 3.

#### Exemplo 4

[0412] Aquisição de diferentes formas recombinantes de BCMA humana e de macaco solúvel

[0413] As sequências de codificação de BCMA humano e de rhesus (conforme publicada em GenBank, números de acesso NM\_0011192 [humano], XM\_0011106892 [rhesus], as sequências de codificação de albumina humana, Fcγ1 humano e albumina murina foram utilizadas para a construção de sequências de cDNA artificiais codificando proteínas de fusão solúveis de BCMA humana e de macaco, respectivamente, e albumina humana, Fc IgG1 humano e albumina murina, respectivamente, bem como as proteínas solúveis compreendendo apenas os domínios extracelulares de BCMA. Para gerar os construtos para a expressão das proteínas BCMA solúveis humanas e de macaco, fragmentos de cDNA foram obtidos por mutagênese PCR dos cDNAs de BCMA de comprimento total descritos acima e por clonagem molecular, de acordo com protocolos padrão.

[0414] Para as fusões com albumina humana, os fragmentos de cDNA modificados foram concebidos de modo a conter primeiro um sítio de Kozak para expressão eucariótica dos construtos seguido pela sequência de codificação das proteínas BCMA humanas e de Rhesus (ou *Macaca mulatta*), respectivamente, compreendendo os aminoácidos 1 a 54 e 1 a 53 correspondentes ao domínio extracelular de BCMA humana e de rhesus, respectivamente, seguido pela sequência de codificação de um Ser1-Gly4-Ser1-ligante artificial, seguido pela sequência de codificação de albumina do soro humano, seguida pela sequência de codificação de um marcador Flag, seguido pela sequência de codificação de um marcador de histidina modificado

(SGHHGGHHGGHH) e um códon de parada.

[0415] Para as fusões com IgG1 murino, os fragmentos de cDNA modificados foram concebidos de modo a conter primeiro um sítio de Kozak para a expressão eucariótica dos construtos seguida pela sequência de codificação das proteínas BCMA humanas e de macacos, respectivamente, compreendendo os aminoácidos 1 a 54 e 1 a 53 correspondentes ao domínio extracelular de BCMA humana e de rhesus, respectivamente, seguida pela sequência de codificação de um Ser1-Gly4-Ser1-ligante artificial, seguida pela sequência de codificação da dobradiça e porção Fc gama de IgG1 humana, seguida pela sequência de codificação de um marcador de hexa-histidina e um códon de parada.

[0416] Para as fusões com albumina murina, os fragmentos de cDNA modificados foram concebidos de modo a conter primeiro um sítio de Kozak para a expressão eucariótica dos construtos seguida pela sequência de codificação das proteínas BCMA humanas e de macacos, respectivamente, compreendendo os aminoácidos 1 a 54 e 1 a 53 correspondentes ao domínio extracelular de BCMA humano e de rhesus, respectivamente, seguida pela sequência de codificação de um Ser1-Gly4-Ser1-ligante artificial, seguida pela sequência de codificação de albumina de soro murino, seguida pela sequência de codificação de um marcador Flag, seguido pela sequência de codificação de um marcador de histidina modificado (SGHHGGHHGGHH) e um códon de parada.

[0417] Para os construtos de domínios extracelulares solúveis, os fragmentos de cDNA modificados foram concebidos de modo a conter primeiro um sítio de Kozak para a expressão eucariótica dos construtos seguida pela sequência de codificação das proteínas BCMA humanas e de macacos, respectivamente, compreendendo os aminoácidos 1 a 54 e 1 a 53 correspondentes ao domínio extracelular

de BCMA humana e de rhesus, respectivamente, seguida pela sequência de codificação de um Ser1-Gly1-ligante artificial, seguida pela sequência de codificação de um marcador Flag, seguida pela sequência de codificação de um marcador de histidina modificado (SGHHGGHHGGHH) e um códon de parada.

[0418] Os fragmentos de cDNA foram também concebidos para introduzir sítios de restrição no início e no final dos fragmentos. Os sítios de restrição introduzidos, EcoRI na extremidade 5' e Sall na extremidade 3', foram utilizados nos seguintes procedimentos de clonagem. Os fragmentos de cDNA foram clonados via EcoRI e Sall em um plasmídeo designado pEF-DHFR (pEF-DHFR é descrito em Raum e outros, Câncer Immunol Immunother 50 (2001) 141 a 150). Os procedimentos mencionados acima foram todos realizados de acordo com os protocolos-padrão (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3<sup>a</sup> edição, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nova Iorque (2001)).

[0419] B) As sequências de codificação de BCMA humana e de macaco como descrito acima, e as sequências de codificação de albumina humana, Fcγ1 humano, Fcγ1 murino, Fcγ2a murino, albumina murina, albumina de rato, Fcγ1 de rato e Fcγ2b de rato foram utilizadas para a construção de sequências de cDNA artificiais codificando proteínas de fusão solúveis de BCMA humana e de macaco, respectivamente, e albumina humana, Fc de IgG1 humano, Fc de IgG1 murino, Fc de IgG2a murino, albumina murina, Fc de IgG1 de rato, IgG2b de rato e de albumina de rato, respectivamente, bem como as proteínas solúveis compreendendo apenas os domínios extracelulares de BCMA. Para gerar os construtos para a expressão das proteínas BCMA solúveis humanas e de macacos, fragmentos de cDNA foram obtidos por mutagênese PCR dos cDNAs de BCMA de comprimento total descritos acima e por clonagem molecular, de

acordo com protocolos padrão.

[0420] Para as fusões com albuminas, os fragmentos de cDNA modificados foram concebidos de modo a conter primeiro um sítio de Kozak para a expressão eucariótica dos construtos e a sequência de codificação de um peptídeo líder de imunoglobulina de 19 aminoácidos, seguida pela sequência de codificação do domínio extracelular da respectiva proteína BCMA seguida pela sequência de codificação de um Ser1-Gly4-Ser1-ligante artificial, seguida pela sequência de codificação da respectiva albumina sérica, seguida pela sequência de codificação de um marcador Flag, seguida pela sequência de codificação de um marcador de histidina modificado (SGHHGGHHGGHH) e um códon de parada.

[0421] Para as fusões com Fcs de IgG, os fragmentos de cDNA modificados foram concebidos de modo a conter primeiro um sítio de Kozak para a expressão eucariótica dos construtos e a sequência de codificação de um peptídeo líder de imunoglobulina de 19 aminoácidos, seguida pela sequência de codificação do domínio extracelular da respectiva proteína BCMA seguida pela sequência de codificação de um Ser1-Gly4-Ser1-ligante artificial, com exceção de Fc de IgG1 humana onde foi usado um Ser1-Gly1-ligante artificial, seguido pela sequência codificadora da dobradiça e porção Fc gama da respectiva IgG, seguida pela sequência de codificação de um marcador Flag, seguida pela sequência de codificação de um marcador de histidina modificado (SGHHGGHHGGHH) e um códon de parada.

[0422] Para os construtos de domínio extracelular solúvel, os fragmentos de cDNA modificados foram concebidos de modo a conter primeiro um sítio de Kozak para a expressão eucariótica dos construtos e a sequência de codificação de um peptídeo líder de imunoglobulina de 19 aminoácidos, seguida pela sequência de codificação do domínio extracelular da respectiva proteína BCMA

seguida pela sequência de codificação de um Ser1-Gly1-ligante artificial, seguida pela sequência de codificação de um marcador Flag, seguida pela sequência de codificação de um marcador de histidina modificado (SGHHGGHHGGHH) e um códon de parada.

[0423] Para a clonagem dos construtos, sítios de restrição adequados foram introduzidos. Os fragmentos de cDNA foram todos clonados em um plasmídeo designado pEF-DHFR (pEF-DHFR é descrito em Raum e outros, 2001). Os procedimentos mencionados acima foram todos realizados de acordo com protocolos-padrão (Sambrook, 2001).

[0424] Os seguintes construtos foram concebidos para permitir posicionamento dirigido em epítopos distintos. A sequência de codificação de quimeras BCMA murina-humana, quimeras BCMA de murino-macaco (sequências de BCMA de rato, humanos e de macacos, tal como descrito acima) e as sequências de codificação de albumina murina e Fcγ1 murino foram utilizadas para a construção de sequências de cDNA artificiais que codificam proteínas de fusão solúveis de quimeras de BCMA murina-macaco e BCMA murina-humana, respectivamente, e Fc de IgG1 e albumina murina, respectivamente. Para gerar os construtos para a expressão dos fragmentos de cDNA de quimeras de BCMA de murina-macaco e murina-humana solúveis de BCMA murina (aminoácidos 1-49) com os respectivos domínios de epítopos mutados para a sequência humana e de macaco, respectivamente, foram obtidos por síntese de genes de acordo com os protocolos padrão. A clonagem de construtos foi realizada como descrito acima e de acordo com protocolos padrão (Sambrook, 2001).

[0425] As seguintes moléculas foram construídas:

[0426] - Fc de IgG1 humano, murino de aminoácido 1-4,

[0427] - Albumina humana, murina de aminoácido 1-4,

- [0428] - Fc de IgG1 murino, de rhesus de aminoácido 1-4,
- [0429] - Albumina murina, de rhesus de aminoácido 1-4,
- [0430] - Fc de IgG1 humano, murino de aminoácido 5-18,
- [0431] - Albumina humana, murina de aminoácido 5-18,
- [0432] - Fc de IgG1 murino, de rhesus de aminoácido 5-18,
- [0433] - Albumina murina, de rhesus de aminoácido 5-18,
- [0434] - Fc de IgG1 humano, murino de aminoácido 37-49,
- [0435] - Albumina humana, murina de aminoácido 37-49,
- [0436] - Fc de IgG1 murino, de rhesus de aminoácido 37-49,
- [0437] - Albumina murina, de rhesus de aminoácido 37-49,

#### Exemplo 5

- [0438] 5.1 Determinação baseada em Biacore de afinidade de anticorpo biespecífico a BCMA e CD3 humanos e de macaco
- [0439] Experimentos de análise Biacore foram realizados usando proteínas de fusão BCMA recombinantes com albumina do soro humano (ALB) para determinar a ligação alvo a BCMA. Para as medições de afinidade por CD3, foram usadas as proteínas de fusão recombinantes tendo os 27 aminoácidos N-terminal do CD3 epsilon (CD3e) fundida à porção Fc de anticorpo humano. Essa proteína recombinante existe uma versão CD3e1-27 humana e em uma versão CD3e cynomolgous, ambos dotados do epítopo do ligante CD3 nos anticorpos biespecíficos.
- [0440] Em detalhe, chips sensores CM5 (GE Healthcare) foram imobilizados com aproximadamente 100 a 150 RU do respectivo antígeno recombinante, utilizando tampão de acetato de pH 4,5 de acordo com o manual do fabricante. As amostras de anticorpos biespecíficos foram carregadas em cinco concentrações: 50 nm, 25 nm, 12,5 nM, 6,25 nm e 3,13 nM diluídas em tampão de corrida HBS-EP (GE Healthcare). A taxa de fluxo foi de 30 a 35 mL / min durante 3 min, então o tampão de corrida HBS-EP foi aplicado durante 8 min

novamente em uma taxa de fluxo de 30 a 35 µl / ml. A regeneração do chip foi realizada usando 10 mM de glicina, 0,5 M de NaCl pH 2,45. Os conjuntos de dados foram analisados usando Software BiaEval (ver Figura 4). Em geral, foram realizados dois experimentos independentes.

- [0441] 5.2 Afinidade de ligação a BCMA humano e de macaco
- [0442] As afinidades de ligação dos anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 a BCMA humana e de macaco foram determinadas por análise Biacore utilizando proteínas de fusão recombinantes BCMA com albumina de camundongo (ALB).
- [0443] Em detalhe, os chips sensores CM5 (GE Healthcare) foram imobilizados com aproximadamente 150 a 200 RU do respectivo antígeno recombinante, utilizando tampão de acetato pH 4,5 de acordo com o manual do fabricante. As amostras de anticorpos biespecíficos foram carregadas em cinco concentrações: 50 nm, 25 nm, 12,5 nM, 6,25 nm e 3,13 nM diluídas em tampão de corrida HBS-EP (GE Healthcare). Por determinações de afinidade a BCMA, a taxa de fluxo foi de 35 µl / min durante 3 min, então o tampão de corrida HBS-EP foi aplicado durante 10, 30 ou 60 minutos novamente em uma taxa de fluxo de 35 µl / ml. A regeneração do chip foi realizada usando um tampão consistindo de uma mistura 1:1 de 10 mM de glicina, 0,5 M de NaCl pH 1,5 e uma solução de cloreto de guanidina a 6 M. Os conjuntos de dados foram analisados usando Software BiaEval (ver Figura 6). Em geral, foram realizados dois experimentos independentes.
- [0444] A ligação confirmativa a CD3 epsilon humana e de macaco foi realizada em experimentos simples usando as mesmas concentrações aplicadas para a ligação a BCMA; a determinação de taxa de dissociação foi feita para o tempo dissociação de 10 min.
- [0445] Todos os anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 do

agrupamento E3 de epítopo apresentaram altas afinidades por BCMA humana na faixa sub-nanomolar até a faixa picomolar de 1 dígito. A ligação a BCMA de macaco foi equilibrada, mostrando também afinidades na faixa nanomolar de 1 dígito até a faixa sub-nanomolar. As afinidades e gaps de afinidade de anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 são mostrados na Tabela 2.

[0446] Tabela 2: Afinidades de anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 do agrupamento E3 de epítopo a BCMA humana e de macaco, como determinado por análise Biacore, e os gaps de afinidade calculados (ma BCMA : hu BCMA).

| <b><i>Anticorpo<br/>biespecífico<br/>para BCMA/CD3</i></b> | <b><i>hu BCMA<br/>[nM]</i></b> | <b><i>ma BCMA<br/>[nM]</i></b> | <b><i>Gap de afinidade<br/>ma<br/>BCMA : hu BCMA</i></b> |
|--|--------------------------------|--------------------------------|--|
| 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  |

[0447] 5.3 Determinação baseada em Biacore da afinidade do anticorpo biespecífico pela BCMA humana e de macaco.

[0448] As afinidades de anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 por BCMA solúvel recombinante em chips CM5 em medições Biacore foram repetidas para reconfirmar os KDs e, especialmente, as taxas de dissociação usando períodos de dissociação mais longos (60 min em vez de 10 min, como usado no experimento anterior). Todos os anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 testados foram submetidos a duas medições independentes de afinidade com cinco concentrações diferentes cada uma.

[0449] As afinidades dos anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3

do agrupamento E3 de epítopo foram claramente sub-nanomolar até picomolar de 1 dígito, ver exemplos na Tabela 3.

[0450] Tabela 3: Afinidades (KD) de anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 do agrupamento E3 de epítopo a partir de experimentos Biacore usando tempos de dissociação prolongados (dois experimentos independentes, cada um).

| <b>Anticorpo biespecífico para BCMA/CD3</b> | <b>KD [nM] por BCMA humana</b> | <b>KD [nM] por BCMA de macaco</b> |
|---|--------------------------------|-----------------------------------|
| 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                   |

#### Exemplo 6

[0451] Ligação biespecífica e reatividade cruzada entre espécies

[0452] Para a confirmação da ligação a BCMA e CD3 humana e de macaco, anticorpos biespecíficos foram testados por citometria de fluxo utilizando células CHO transfectadas com BCMA humana e de macaco, respectivamente, a linhagem de células de mieloma múltiplo humano NCI-H929 expressando BCMA nativa humana, a linhagem de células de leucemia de células T expressando CD3 HPB-ALL (DSMZ, Braunschweig, ACC483) e a linhagem de células T de macaco expressando CD3 4119LnPx (Knappe, A. e outros, Blood, 2000, 95, 3256 a 3261). Além disso, as células CHO não transfectadas foram usadas como controle negativo.

[0453] Para citometria de fluxo, 200.000 células das respectivas linhagens de células foram incubadas durante 30 min em gelo com 50 µl de anticorpo biespecífico purificado a uma concentração de 5 µg /

ml. As células foram lavadas duas vezes em PBS / 2% de FCS e a ligação dos construtos foi detectada com um anticorpo murino PentaHis (Qiagen; diluído a 1:20 em 50 µl de PBS / 2% de FCS). Após a lavagem, os anticorpos ligados PentaHis foram detectados com um anticorpo específico de Fc gama (Dianova) conjugado à ficoeritrina, diluído 1:100 em PBS / 2% FCS. As amostras foram medidas por citometria de fluxo em um instrumento FACSCanto II e analisadas por software FACSDiva (ambos da Becton Dickinson).

[0454] Os anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 de agrupamento E3 de epítopo coloriram células CHO transfectados com BCMA humana e de macaco, a linhagem de células de mieloma múltiplo humano expressando BCMA humana NCI-H929, bem como as T células humanas e de macaco. Além disso, não houve nenhuma coloração de células CHO não transfectadas (ver Figura 7).

#### Exemplo 7

[0455] Determinação baseada em Scatchard de afinidade do anticorpo biespecífico com BCMA humana e de macaco.

[0456] Para a análise de Scatchard, experimentos de ligação de saturação são realizados utilizando um sistema de detecção monovalente desenvolvido em Micromet (anti-His Fab / Alexa 488) para determinar precisamente a ligação monovalente dos anticorpos biespecíficos para a respectiva linhagem de células.

[0457]  $2 \times 10^4$  células da respectiva linhagem de células (linhagem de células CHO expressando de forma recombinante BCMA humana, a linhagem de células CHO expressando de forma recombinante BCMA de macaco) são incubadas com cada 50 µl de uma série de diluição tripleto (oito diluições a 1:2) do respectivo anticorpo biespecífico para BCMA começando em 100 nM, seguida de 16 horas de incubação a 4° C sob agitação e uma etapa de lavagem residual. Em seguida, as células são incubadas por mais 30 minutos com 30 µl

de uma solução anti-His Fab/Alexa488 (Micromet, 30 µg / ml). Após uma etapa de lavagem, as células são suspensas novamente em 150 µl de tampão FACS contendo 3,5% de formaldeído, incubadas durante mais 15 min, centrifugadas, suspensas novamente em tampão FACS e analisadas utilizando uma máquina de FACS Cantoll e software FACS Diva. Os dados são gerados a partir de dois conjuntos independentes de experimentos. Os valores são representados como curvas de ligação hiperbólicas. A respectiva análise de Scatchard é calculada para extrapolar a ligação máxima (Bmax). As concentrações de anticorpos biespecíficos na metade da ligação máxima são determinadas refletindo os respectivos KDs. Os valores das medições em triplicata são representados como curvas hiperbólicas. A ligação máxima é determinada usando avaliação de Scatchard e os respectivos KDs são calculados.

[0458] As afinidades de anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 com células CHO transfectadas com BCMA humana e de macaco foram determinadas por análise de Scatchard, como o método mais confiável para a medição dos potenciais gaps de afinidade entre BCMA humano e de macaco.

[0459] As células expressando o antígeno de BCMA foram incubadas com concentrações crescentes do respectivo anticorpo biespecífico para BCMA/CD3 monomérico até que a saturação foi atingida (16 h). O anticorpo biespecífico ligado foi detectado por citometria de fluxo. As concentrações de anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 na metade da ligação máxima foram determinadas refletindo os respectivos KDs.

[0460] Os valores de medições em triplicata foram representados como curvas hiperbólicas e como curvas em forma de S para demonstrar as faixas de concentração adequadas a partir de ligação mínima a ótima. A ligação máxima (Bmax) foi determinada (Figura 8)

utilizando a avaliação de Scatchard e os respectivos KDs foram calculados. Os valores representados na Tabela 4 foram derivados de dois experimentos independentes por anticorpo biespecífico para BCMA/CD3.

[0461] A análise de Scatchard baseada em células confirmou que os anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 do agrupamento E3 de epítopos são sub-nanomolares em afinidade com BCMA humano e presentes com um pequeno gap de afinidade com BCMA entre as espécies abaixo de cinco.

[0462] Tabela 4: Afinidades (KD) de anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 do agrupamento E3 de epítopo a partir da análise de Scatchard baseada em célula (dois experimentos independentes cada) com o gap de afinidade calculado KD com BCMA de macaco / KD com BCMA humana.

| <b>Anticorpo biespecífico para BCMA/CD3</b> | <b>KD [nM]<br/>BCMA humana</b> | <b>KD [nM]<br/>BCMA de macaco</b> | <b>Diferença de KD x-vezes<br/>KD ma vs. KD BCMA hu</b> |
|---|--------------------------------|-----------------------------------|---|
| BCMA-83                                     | $0,40 \pm 0,13$                | $1,22 \pm 0,25$                   | 3,1   |
| BCMA-98                                     | $0,74 \pm 0,02$                | $1,15 \pm 0,64$                   | 1,6   |
| BCMA-71                                     | $0,78 \pm 0,07$                | $3,12 \pm 0,26$                   | 4,0   |
| BCMA-34                                     | $0,77 \pm 0,11$                | $0,97 \pm 0,33$                   | 1,3   |
| BCMA-74                                     | $0,67 \pm 0,03$                | $0,95 \pm 0,06$                   | 1,4   |
| BCMA-20                                     | $0,78 \pm 0,10$                | $0,85 \pm 0,01$                   | 1,1   |

### Exemplo 8

#### Atividade citotóxica

##### 8.1 Ensaio de liberação de cromo com células T humanas estimuladas

[0463] As células T estimuladas enriquecidas para células T CD8<sup>+</sup> foram obtidas como descrito abaixo. Uma placa de Petri (145 mm de

diâmetro, Greiner bio-one GmbH, Kremsmünster) foi revestida com um anticorpo específico anti-CD3 disponíveis comercialmente (OKT3, Orthoclone) em uma concentração final de 1 µg/ml durante 1 hora a 37° C. A proteína não ligada foi removida por uma etapa de lavagem com PBS. 3-5 x 10<sup>7</sup> PBMC humanos foram adicionados à placa de Petri pré-revestida em 120 ml de RPMI 1640 com glutamina estabilizado/FCS a 10%/IL-2 20 U/ml (Proleukin ®, Chiron) e estimulados por 2 dias. No terceiro dia, as células foram coletadas e lavadas uma vez com RPMI 1640. IL-2 foi adicionada a uma concentração final de 20 U/ml e as células foram cultivadas novamente por um dia no mesmo meio de cultura de células do acima.

[0464] Linfócitos T citotóxicos CD8<sup>+</sup> (CTLs) foram enriquecidos por depleção de células T CD4<sup>+</sup> e células NK CD56<sup>+</sup>, utilizando-se Dynal-Beads de acordo com o protocolo do fabricante.

[0465] As células-alvo CHO transfetadas com BCMA humana ou de macaco foram lavadas duas vezes com PBS e marcadas com 11,1 MBq <sup>51</sup>Cr em um volume final de 100 µl de RPMI com 50% de FCS durante 60 minutos a 37° C. Subsequentemente, as células-alvo marcadas foram lavadas três vezes com 5 ml de RPMI e depois usadas no ensaio de citotoxicidade. O ensaio foi realizado em uma placa com 96 cavidades em um volume total de 200 µl de RPMI suplementado com uma relação E:T de 10:1. A concentração de partida de 0,01 - 1 mg/ml de anticorpo biespecífico purificado e três diluições suas foram usadas. O tempo de incubação para o ensaio foi de 18 horas. A citotoxicidade foi determinada como valores relativos de cromo liberado no sobrenadante em relação à diferença de lise máxima (adição de Triton-X) e lise espontânea (sem células efetoras). Todas as medições foram realizadas em quadruplicatas. A medição da atividade do cromo nos sobrenadantes foi realizada num contador gama Wizard 3" (Perkin Elmer Life Sciences GmbH, Köln, Alemanha).

A análise dos resultados foi realizada com Prism 5 para Windows (versão 5.0, GraphPad Software Inc., San Diego, Califórnia, EUA). Os valores de EC<sub>50</sub> calculados pelo programa de análise das curvas de dose-resposta sigmoides foram usados para comparação da atividade citotóxica (ver Figura 5).

### 8.2 Potência de redirecionar células T efetoras humanas estimuladas contra células CHO transfectadas com BCMA humana.

[0466] A atividade citotóxica dos anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 foi analisada em um ensaio de citotoxicidade de liberação de cromo-51 (<sup>51</sup>Cr) usando células CHO transfectadas com BCMA humana como células-alvo, e células T CD8 humanas enriquecidas estimuladas como células efetoras. O experimento foi realizado como descrito no Exemplo 8.1.

[0467] Todos os anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 de agrupamento E3 de epítopo mostraram atividade citotóxica muito potente contra células CHO transfectadas com BCMA humana com valores EC<sub>50</sub> na faixa de pg/ml de 1 dígito ou mesmo inferiores (Figura 9 e Tabela 5). Assim, o agrupamento E3 de epítopo apresenta uma relação de atividade de epítopo muito favorável suportando a atividade citotóxica mediada por anticorpo biespecífico muito potente.

[0468] Tabela 5: Valores de EC<sub>50</sub> [pg/ml] de anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 do agrupamento E3 de epítopo analisados em um ensaio de citotoxicidade de liberação de cromo-51 (<sup>51</sup>Cr) usando células CHO transfectadas com BCMA humana como células-alvo, e células T humanas CD8 estimuladas enriquecidas como células efetoras.

| <b>Anticorpo biespecífico para BCMA/CD3</b> | <b>EC<sub>50</sub> [pg/ml]</b> | <b>Valor R-quadrado</b> |
|---|--------------------------------|-------------------------|
| BCMA-83                                     | 0,38                           | 0,79                    |
| BCMA-98                                     | 0,27                           | 0,85                    |

| <b>Anticorpo biespecífico para BCMA/CD3</b> | <b>EC<sub>50</sub> [pg/ml]</b> | <b>Valor R-quadrado</b> |
|---|--------------------------------|-------------------------|
| 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 Ensaio de citotoxicidade baseado em FACS com PBMC humano não estimulado.

Isolamento de células efetoras

[0469] As células mononucleares de sangue periférico humano (PBMC) foram preparadas por centrifugação em gradiente de densidade Ficoll a partir de preparações de linfócitos enriquecidos (cremes leucocitários), um subproduto de bancos de sangue que coletam sangue para transfusões. Os cremes leucocitários foram fornecidos por um banco de sangue local e PBMC foram preparados no mesmo dia da coleta de sangue. Após a centrifugação de densidade de Ficoll e extensas lavagens com PBS de Dulbecco (Gibco), os eritrócitos restantes foram removidos do PBMC via incubação com um tampão de lise de eritrócitos (155 mM de NH<sub>4</sub>Cl, 10 mM de KHCO<sub>3</sub>, 100 mM EDTA). As plaquetas foram removidas através do sobrenadante mediante centrifugação de PBMC em 100 x g. Os linfócitos restantes abrangem principalmente linfócitos B e T, células NK e monócitos. PBMC foram mantidos em cultura a 37° C/5% de CO<sub>2</sub> em meio RPMI (Gibco) com 10% de FCS (Gibco).

Depleção de células CD56<sup>+</sup> e CD14<sup>+</sup>

[0470] Para a depleção de células CD14<sup>+</sup>, foram utilizadas microesferas de CD14 humano (Milteny Biotec, MACS, #130-050-201), para a depleção de células NK humanas foram utilizadas microesferas de CD56 (MACS, #130-050-401). PBMC foram contados e centrifugados durante 10 min em temperatura ambiente com 300 x g.

O sobrenadante foi descartado e o pelete celular ressuspenso em tampão de isolamento MACS [80 µL/10<sup>7</sup> células; PBS (Invitrogen, #20012-043), 0,5% (em volume) de FBS (Gibco, #10270-106), 2 mM de EDTA (Sigma - Aldrich, #E-6511)]. Microesferas de CD14 e CD56 (20 µL/10<sup>7</sup> células) foram adicionadas e incubadas durante 15 min a 4-8° C. As células foram lavadas com tampão de isolamento MACS (1-2 mL/10<sup>7</sup> células). Após centrifugação (ver acima), o sobrenadante foi descartado e as células ressuspensas em tampão de isolamento MACS (500 µL/10<sup>8</sup> células). As células negativas CD14/CD56 foram então isoladas utilizando colunas LS (Miltenyi Biotec, #130-042-401). PBMC sem células CD14+/CD56+ foram cultivados em meio RPMI completo, isto é, RPMI 1640 (Biochrom AG, #FG1215) suplementado com 10% FBS (Biochrom AG, #S0115), 1x aminoácidos não essenciais (Biochrom AG, #K0293), 10 mM de tampão Hepes (Biochrom AG, #L1613), 1 mM de piruvato de sódio (Biochrom AG, #L0473) e 100 U/mL de penicilina/estreptomicina (Biochrom AG, #A2213) a 37° C em uma incubadora até ser necessário.

#### Marcação de células-alvo

[0471] Para a análise da lise celular em ensaios de citometria de fluxo, o corante de membrana fluorescente DiOC<sub>18</sub> (DiO) (Molecular Probes, #V22886) foi utilizado para marcar as células CHO transfectadas com BCMA humana ou de macaco como células-alvo e distingui-las das células efetoras. Resumidamente, as células foram colhidas, lavadas uma vez com PBS e ajustadas para 10<sup>6</sup> células/mL em PBS contendo 2% (em volume) de FBS e o corante de membrana DiO (5 µL/10<sup>6</sup> células). Após a incubação durante 3 minutos a 37° C, as células foram lavadas duas vezes em meio RPMI completo e o número de células ajustado para 1,25 x 10<sup>5</sup> células/mL. A vitalidade das células foi determinada utilizando-se 0,5% (em volume) de solução isotônica EosinG (Roth, #45380).

### Análise baseada em citometria de fluxo

[0472] Esse ensaio foi concebido para quantificar a lise de células CHO transfectadas com BCMA humana ou de macaco na presença de diluições em série de anticorpos biespecíficos para BCMA.

[0473] Volumes iguais de células-alvo marcadas com DiO e células efetoras (isto é, PBMC sem células CD14<sup>+</sup>) foram misturados, resultando em uma relação E:T de 10:1. 160 µL dessa suspensão foram transferidos para cada cavidade da uma placa de 96 cavidades. Foram adicionados 40 µL de diluições em série dos anticorpos biespecíficos para BCMA e um controle negativo biespecífico (um anticorpo biespecífico para CD3 reconhecendo um antígeno alvo irrelevante) ou meio RPMI completo como um controle negativo adicional. A reação citotóxica mediada por anticorpo biespecífico prosseguiu por 48 horas em incubadora humidificada com 7% de CO<sub>2</sub>. Em seguida, as células foram transferidas para uma nova placa de 96 cavidades e a perda de integridade da membrana da célula alvo foi controlada através da adição de iodeto de propídio (PI) a uma concentração final de 1 µg/ml. PI é um corante de membrana impermeável que normalmente é excluído das células viáveis, enquanto as células mortas o absorvem e se tornam identificáveis por emissão fluorescente.

[0474] As amostras foram medidas por citometria de fluxo em um instrumento FACSCanto II e analisadas por software FACSDiva (ambos da Becton Dickinson).

[0475] As células-alvo foram identificadas como células DiO-positivas. As células-alvo PI-negativas foram classificadas como células-alvo vivas. A porcentagem de citotoxicidade foi calculada de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{Citotoxicidade [%]} = \frac{n_{\text{célulasalvomortas}}}{n_{\text{célulasalvo}}} \times 100$$

[0476] n = número de eventos

[0477] Usando o software GraphPad Prism5 (Graph Pad Software, San Diego), a porcentagem de citotoxicidade foi representada contra as concentrações de anticorpo biespecífico correspondentes. As curvas de dose-resposta foram analisadas com os quatro modelos de regressão logística paramétrica para a avaliação de curvas de dose-resposta sigmoides com inclinação fixa e os valores EC<sub>50</sub> foram calculados.

#### 8.4 PBMC humano não estimulado contra células-alvo transfectadas com BCMA humana.

[0478] A atividade citotóxica de anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 foi analisada em um ensaio de citotoxicidade baseado em FACS utilizando células CHO transfectadas com BCMA humano como células-alvo, e PBMC humanos não estimulados como células efetoras. O ensaio foi realizado como descrito acima (Exemplo 8.3).

[0479] Os resultados dos ensaios de citotoxicidade baseados em FACS com PBMC humanos não estimulados como células efetoras e células CHO transfectadas com BCMA humana como células-alvo são mostradas na Figura 10 e na Tabela 6.

[0480] Tabela 6: Valores EC<sub>50</sub> [pg/ml] de anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 de agrupamento E3 de epítopo medidos em um ensaio de citotoxicidade baseado em FACS de 48 horas com PBMC humanos não estimulados como células efetoras e células CHO transfectadas com BCMA humana como células-alvo.

| <b>Anticorpo biespecífico para BCMA/CD3</b> | <b>EC<sub>50</sub> [pg/ml]</b> | <b>Valor R-quadrado</b> |
|---|--------------------------------|-------------------------|
| BCMA-83                                     | 212                            | 0,97                    |
| BCMA-7                                      | 102                            | 0,97                    |
| BCMA-5                                      | 58,4                           | 0,94                    |
| BCMA-98                                     | 53,4                           | 0,95                    |

| <b>Anticorpo biespecífico para BCMA/CD3</b> | <b>EC<sub>50</sub> [pg/ml]</b> | <b>Valor quadrado</b> | <b>R-</b> |
|---|--------------------------------|-----------------------|-----------|
| BCMA-71                                     | 208                            | 0,94                  |           |
| BCMA-34                                     | 149                            | 0,94                  |           |
| BCMA-74                                     | 125                            | 0,97                  |           |
| BCMA-20                                     | 176                            | 0,98                  |           |

### Exemplo 9

#### 9.1 Exclusão de reatividade cruzada com receptor BAFF

[0481] Por citometria de fluxo, 200.000 células das respectivas linhagens de células foram incubadas durante 30 min em gelo com 50 µl de moléculas biespecíficas purificadas a uma concentração de 5 µg/ml. As células foram lavadas duas vezes em PBS com 2% de FCS e a ligação dos construtos foi detectada com um anticorpo murino PentaHis (Qiagen; diluído a 1:20 em 50 µl de PBS com 2% de FCS). Após a lavagem, os anticorpos PentaHis ligados foram detectados com um anticorpo específico de Fc gama (Dianova) conjugado à ficoeritrina, diluído a 1:100 em PBS com 2% de FCS. As amostras foram medidas por citometria de fluxo em um instrumento FACSCanto II e analisadas por software FACSDiva (ambos da Becton Dickinson). Os ligantes biespecíficos revelaram não ter reatividade cruzada com o receptor BAFF.

#### 9.2 Exclusão de reatividade cruzada de anticorpo biespecífico para BCMA/CD3 com o receptor BAFF (BAFF-R) humano e TACI

[0482] Para a exclusão de ligação a BAFF-R humano e TACI, os anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 foram testados por citometria de fluxo utilizando células CHO transfectadas com BAFF-R humano e TACI, respectivamente. Além disso, as células de mieloma múltiplo L363 foram utilizadas como controle positivo para a ligação a BCMA humana. A expressão de antígeno de BAFF-R e TACI em células CHO foi confirmada por dois anticorpos de controle positivo. A

citometria de fluxo foi realizada como descrito no exemplo anterior.

[0483] Análise por citometria de fluxo confirmou que nenhum dos anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 do agrupamento E3 de epítopo reage cruzado com BAFF-R ou TACI humana (ver Figura 11).

#### Exemplo 10

##### Atividade citotóxica

[0484] A potência de anticorpos biespecíficos para BCMA semelhante à humana em redirecionar células T efetoras contra células-alvo expressando BCMA é analisada em cinco ensaios de citotoxicidade *in vitro* adicionais:

[0485] A potência dos anticorpos biespecíficos para BCMA em redirecionar células T efetoras humanas estimuladas contra uma linhagem de células tumorais BCMA-positivas (humanas) é medida em um ensaio de liberação de cromo-51.

[0486] A potência de anticorpos biespecíficos para BCMA em redirecionar as células T em PBMC humano não estimulado contra células CHO transfectadas com BCMA humana é medida em um ensaio de citotoxicidade baseado em FACS.

[0487] A potência de anticorpos biespecíficos para BCMA em redirecionar as células T em PBMC humano não estimulado contra uma linhagem de células tumorais (humanas) BCMA-positivas é medida em um ensaio de citotoxicidade baseado em FACS.

[0488] Para a confirmação de que os anticorpos biespecíficos para BCMA com reatividade cruzada são capazes de redirecionar células T de macaco contra células CHO transfectadas com BCMA de macaco, um ensaio de citotoxicidade baseado em FACS é realizado com uma linhagem de células T de macaco como células T efetoras.

[0489] O gap de potência entre formas monoméricas e diméricas de anticorpos biespecíficos para BCMA é determinado em um ensaio de liberação de cromo-51 utilizando células CHO transfectadas com

BCMA humana as células-alvo e células T humanas estimuladas como células efetoras.

#### Exemplo 11

[0490] Células T humanas estimuladas contra a linhagem de células de mieloma múltiplo humanas BCMA-positivas L363.

[0491] A atividade citotóxica dos anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 foi analisada em um ensaio de citotoxicidade de liberação de cromo-51 ( $^{51}\text{Cr}$ ) usando a linhagem de células de mieloma múltiplo humanas BCMA-positivas L363 (DSMZ N° ACC49) como fonte de células-alvo, e células T CD8 humanas enriquecidas estimuladas como células efetoras. O ensaio foi realizado como descrito no Exemplo 8.1.

[0492] De acordo com os resultados dos ensaios de liberação de cromo-51 com linfócitos T CD8 humanos enriquecidos estimulados como células efetoras e células CHO transfectadas com BCMA humana como células-alvo, os anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 de agrupamento E3 de epítopo têm atividade citotóxica muito potente (Figura 12 e Tabela 7).

[0493] Outro grupo de anticorpos foi identificado durante o agrupamento de epítópos (ver Exemplos 1 e 3), que é capaz de se ligar a agrupamentos de epítópos 1 e 4 de BCMA ("E1/E4"). Inesperadamente, os anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 de agrupamentos E1/E4 de epítopo - embora a potente atividade citotóxica contra células CHO transfectadas com BCMA humano - provaram ser fracamente citotóxicos contra a linhagem de células de mieloma múltiplo humano L363 expressando BCMA nativa em uma densidade baixa na superfície celular (Figura 12 e Tabela 7). Sem pretender estar limitado à teoria, os inventores acreditam que o epítopo E1/E4 de BCMA humana pode ser menos bem acessível em expressoras de BCMA naturais do que em células transfectadas com

BCMA.

[0494] Tabela 7: Valores EC<sub>50</sub> [pg/ml] de anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 de agrupamentos de epítopos E1/E4 (linhagens 1 e 2) e E3 (linhagens 3 a 8) analisados em um ensaio de citotoxicidade de liberação de cromo-51 (<sup>51</sup>Cr) de 18 horas com a linhagem de células de mieloma múltiplo humanas BCMA-positivas L363 como fonte de células-alvo, e as células T CD8 humanas enriquecidas estimuladas como células efetoras.

|   | <b><i>Anticorpo biespecífico para BCMA/CD3</i></b> | <b>EC<sub>50</sub> [pg/ml]</b> | <b>Valor R-quadrado</b> |
|---|--|--------------------------------|-------------------------|
| 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                    |

#### Exemplo 12

[0495] PBMC humano não estimulado contra a linhagem de células de mieloma múltiplo humanas BCMA-positivas L363

[0496] A atividade citotóxica dos anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 foi ainda analisada em um ensaio de citotoxicidade baseado em FACS utilizando a linhagem de células de mieloma múltiplo humano BCMA-positivas L363 (DSMZ, ACC49) - mostrando a expressão de superfície mais fraca de BCMA nativa de todas as linhagens de células T alvo testadas - como fonte de células -alvo e não estimulada PBMC humano como células efetoras. O ensaio foi realizado como descrito acima (Exemplo 8.3).

[0497] Como observado no ensaio de liberação de cromo-51 com

linfócitos T CD8 humanos enriquecidos estimulados contra a linhagem de células de mieloma múltiplo humano L363, os anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 de agrupamentos epítopo E1/E4 - em contraste à sua potente atividade citotóxica contra células de CHO transfectadas com BCMA humano – provaram ser novamente menos potentes em redirecionar a atividade citotóxica de PBMC não estimulado contra a linhagem de células de mieloma múltiplo humano L363 expressando BCMA nativa em baixa densidade na superfície celular. Isso está de acordo com a teoria fornecida acima, isto é, o epítopo E1/E4 de BCMA humano pode ser menos acessível em expressoras naturais de BCMA do que em células transfectadas com BCMA. Os anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 do agrupamento de epítopo E3 apresentaram valores de EC<sub>50</sub> em pg/ml com 3 dígitos neste ensaio (ver Figura 13 e Tabela 8).

[0498] Tabela 8: Valores de EC<sub>50</sub> [pg/ml] de anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 de agrupamentos de epítopo E1/E4 (linhas 1 e 2) e E3 (linhas 3 a 8), como medido em um ensaio de citotoxicidade baseado em FACS de 48 horas com PBMC humanos não estimulados como células efetoras e a linhagem de células de mieloma múltiplo humano L363 como fonte de células-alvo.

|   | <b>Anticorpo biespecífico para BCMA/CD3</b> | <b>EC<sub>50</sub> [pg/ml]</b> | <b>Valor R-quadrado</b> |
|---|---|--------------------------------|-------------------------|
| 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                    |

[0499] Esperadamente, os valores de EC<sub>50</sub> foram mais altos em ensaios de citotoxicidade com PBMC não estimulado como células efetoras do que em ensaios de citotoxicidade usando células T CD8 humanas estimuladas enriquecidas.

#### Exemplo 13

PBMC humano não estimulado contra a linhagem de células de mieloma múltiplo humano BCMA-positivas NCI-H929

[0500] A atividade citotóxica dos anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 foi analisada em um ensaio de citotoxicidade baseado em FACS utilizando a linhagem de células de mieloma múltiplo humano BCMA-positivas NCI- H929 (ATCC CRL-9068) como fonte de células-alvo e PBMC humanos não estimulados como células efetoras. O ensaio foi realizado como descrito acima (Exemplo 8.3).

[0501] Os resultados deste ensaio com outra linhagem de células de mieloma múltiplo humano (isto é, NCI-H929) expressando BCMA nativa na superfície celular confirmam os obtidos com a linhagem de células de mieloma múltiplo humano L363. Novamente, anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 de agrupamentos de epítopo E1/E4 - em contraste à sua potente atividade citotóxica contra células CHO transfectadas com BCMA humano - provaram ser menos potente em redirecionar a atividade citotóxica de PBMC não estimulados contra as células de mieloma múltiplo humano, confirmando a teoria de que o epítopo E1/E4 de BCMA humano pode ser bem menos acessível em expressoras naturais de BCMA do que em células transfectadas com BCMA. Tal gap de atividade entre as células-alvo transfectadas com BCMA e expressoras naturais como visto para os ligantes E1/E4 não foi encontrado para E3. Os anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 de agrupamento de epítopo E3 apresentaram valores de EC<sub>50</sub> ml/pg de 2 a 3 dígitos e, portanto, PBMC não estimulado redirecionado contra células-alvo NCI-H929 com valores de EC<sub>50</sub> muito bons (ver

Figura 14 e Tabela 9).

[0502] Tabela 9: Valores de EC<sub>50</sub> [pg/ml] de anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 de agrupamentos de epítopo E1/E4 (linhas 1 e 2) e E3 (linhas 3 a 8), como medido em um ensaio de citotoxicidade baseado em FACS de 48 horas com PBMC humanos não estimulados como células efetoras e a linhagem de células de mieloma múltiplo humano NCI-H929 como fonte de células-alvo.

|   | <b>Anticorpo biespecífico para BCMA/CD3</b> | <b>EC<sub>50</sub> [pg/ml]</b> | <b>Valor R-quadrado</b> |
|---|---|--------------------------------|-------------------------|
| 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                    |

[0503] Como esperado, os valores EC<sub>50</sub> foram menores com a linhagem de células de mieloma múltiplo humano NCI-H929, que expressa níveis mais altos de BCMA na superfície celular comparada a L363

#### Exemplo 14

Células T de macaco contra células-alvo expressando BCMA de macaco

[0504] Finalmente, a atividade citotóxica de anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 foi analisada em um ensaio de citotoxicidade baseado em FACS utilizando células CHO transfectadas com BCMA de macaco como células-alvo, e uma linhagem de células T de macaco como fonte de células efetoras.

[0505] A linhagem de células T de macaco 4119LnPx (Knappe e

outros, Blood 95:3256-61 (2000) foi utilizada como fonte de células efetoras. A marcação de células-alvo de células CHO transfectadas com BCMA de macacos e a análise baseada em citometria de fluxo da atividade citotóxica foram realizadas como descrito acima.

[0506] As células T de macaco a partir da linhagem celular 4119LnPx foram induzidas a matar eficientemente as células CHO transfectadas com BCMA macacos por anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 do agrupamento de epítopo E3. Os anticorpos apresentaram valores EC<sub>50</sub> muito potentes com pg/ml de 1 dígito a 2 dígitos neste ensaio, confirmando que esses anticorpos são muito ativos no sistema de macaco. Por outro lado, os anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 do agrupamento de epítopo E1/E4 mostraram uma potência significativamente mais fraca com EC<sub>50</sub> valores na faixa de pg/ml com 2 dígitos a 3 dígitos (ver Figura 15 e Tabela 10). Os anticorpos específicos de E3 são, portanto, aproximadamente 3 a quase 100 vezes mais potentes no sistema de macacos.

[0507] Tabela 10: Valores EC<sub>50</sub> [pg/ml] de anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 de agrupamentos de epítopo E1/E4 (linhas 1 e 2) e E3 (linhas 3 a 8), como medido em um ensaio de citotoxicidade baseado em FACS de 48 horas com a linhagem de células T de macaco 4119LnPx como células efetoras e células CHO transfectadas com BCMA de macaco como células-alvo.

|   | <b>Anticorpo<br/>biespecífico<br/>para BCMA/CD3</b> | <b>EC<sub>50</sub> [pg/ml]</b> | <b>Valor R-quadrado</b> |
|---|---|--------------------------------|-------------------------|
| 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 |

Exemplo 15Gap de potência entre monômero e dímero de anticorpo biespecífico para BCMA/CD3

[0508] De modo a determinar a diferença na atividade citotóxica entre a isoforma monomérica e dimérica de anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 individuais (chamada de gap de potência), um ensaio de citotoxicidade de liberação de cromo-51 como descrito anteriormente (Exemplo 8.1) foi realizado com monômero e dímero de anticorpo biespecífico para BCMA/CD3 purificado. O gap de potência foi calculado como a relação entre os valores EC<sub>50</sub> do monômero e dímero do anticorpo biespecífico. Os gaps de potência dos anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 testados do agrupamento de epítopo E3 foram entre 0,03 e 1,2. Não há, portanto, nenhum dímero substancialmente mais ativo em relação ao seu respectivo monômero.

Exemplo 16Conversão monômero em dímero após três ciclos de congelamento/descongelamento

[0509] Os monômeros de anticorpo biespecífico para BCMA/CD3 foram submetidos a três ciclos de congelamento/descongelamento seguidos por SEC de alto desempenho para determinar a porcentagem de anticorpo inicialmente monomérico, que foi convertido em dímero de anticorpo.

[0510] 15 µg de anticorpo monomérico foram ajustados a uma concentração de 250 µg/ml com tampão genérico e, em seguida, congelados a -80° C durante 30 minutos, seguido de descongelamento durante 30 min à temperatura ambiente. Após três ciclos de congelamento/descongelamento, o teor de dímero foi determinado por

HP-SEC. Para este fim, a 15 µg de alíquotas das isoformas monoméricas dos anticorpos foram descongelados e equalizados a uma concentração de 250 µg/ml no tampão de SEC original (10 mM de ácido cítrico - 75 mM de HCl de lisina - 4% trealose - pH 7,2) seguido de incubação a 37° C durante 7 dias. Uma coluna SEC de alta resolução TSK Gel G3000 SWXL (Tosoh, Tóquio, Japão) foi conectada a um Purificador Äkta 10 FPLC (GE Lifesciences) equipado com um Autoamostrador A905. A coluna de equilíbrio e o tampão de corrida constituído de 100 mM de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> - 200 mM de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ajustado para pH 6,6. Após 7 dias de incubação, a solução de anticorpo (15 µg de proteína) foi aplicada à coluna equilibrada e a eluição foi realizada a uma taxa de fluxo de 0,75 ml/min em uma pressão máxima de 7 MPa. Todo o ensaio foi monitorado em 280, 254 e 210 nm de absorbância óptica. A análise foi feita por integração de pico do sinal de 210 nm registrado na ficha de avaliação executada em software Äkta Unicorn. O teor de dímero foi calculado dividindo-se a área do pico de dímero pela área total do monômero mais pico de dímero.

[0511] Os anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 do agrupamento de epítopo E3 apresentaram percentagens de dímero de 0,7 a 1,1%, depois de três ciclos de congelamento/descongelamento, o que é considerado bom. Entretanto, as taxas de conversão de dímero de anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 do agrupamento de epítopo E1/E4 atingiu valores desfavoravelmente elevados, excedendo o limite de valores de dímero desvantajosos de ≥ 2,5 % (4,7% e 3,8%, respectivamente), ver Tabela 11.

[0512] Tabela 11: Porcentagem de anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 monoméricos contra diméricos de agrupamentos de epítopo E1/E4 (linhas 1 e 2) e E3 (linhas 3 a 8), depois de três ciclos de congelamento/descongelamento, como determinado por cromatografia por exclusão de tamanho de alto desempenho (HP-SEC).

|   | <b>Anticorpo<br/>biespecífico<br/>para BCMA/CD3</b> | <b>Monômero [%]</b> | <b>Dímero [%]</b> |
|---|---|---------------------|-------------------|
| 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               |

Exemplo 17Termoestabilidade

[0513] As curvas de temperatura de fusão foram determinadas por Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC) para determinar as estabilidades de proteína biofísicas intrínsecas dos anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3. Esses experimentos foram realizados usando um dispositivo VP- DSC MicroCal LLC (Northampton, MA, EUA). A absorção de energia de uma amostra contendo o anticorpo biespecífico para BCMA/CD3 foi registrada de 20 a 90° C em comparação com uma amostra que somente continha o tampão de formulação do anticorpo.

[0514] Em detalhe, os anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 foram ajustados a uma concentração final de 250 µg/ml em tampão de armazenamento. 300 µl de soluções de proteína preparadas foram transferidos para uma placa de cavidade profunda e colocados na posição na prateleira de autoamostrador refrigerado do dispositivo DSC. Cavidades adicionais foram preenchidas com o tampão de corrida SEC como o material de referência para a medição. Para o processo de medição, a solução de proteína foi transferida pelo

autoamostrador para um capilar. Um capilar adicional foi preenchido com o tampão de corrida SEC como referência. O aquecimento e o registro da energia de aquecimento necessária para aquecer ambos os capilares na mesma temperatura que varia de 20 a 90° C foram feitos para todas as amostras.

[0515] Para o registro da respectiva curva de fusão, a temperatura da amostra geral foi aumentada gradualmente. Em cada temperatura T, a absorção de energia da amostra e o tampão de formulação de referência foram registados. A diferença na absorção de energia Cp (kcal/mole/° C) da amostra menos a referência foi representada graficamente contra a respectiva temperatura. A temperatura de fusão é definida como a temperatura no primeiro máximo de absorção de energia.

[0516] Todos os anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 testados do agrupamento de epítopo E3 mostraram termoestabilidade favorável com temperaturas de fusão superiores a 60° C, mais precisamente entre 61,62° C e 63,05° C.

### Exemplo 18

#### Exclusão de interferência plasmática por citometria de fluxo

[0517] Para determinar a potencial interação de anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 com proteínas plasmáticas humanas, foi estabelecido um teste de interferência plasmática. Para esse fim, 10 µg/ml dos respectivos anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 foram incubados durante uma hora a 37° C em 90% de plasma humano. Subsequentemente, a ligação a células CHO expressando BCMA humana foi determinada por citometria de fluxo.

[0518] Para citometria de fluxo, 200.000 células das respectivas linhagens de células foram incubadas durante 30 min em gelo com 50 µl de anticorpo purificado em uma concentração de 5 µg/ml. As células foram lavadas duas vezes em PBS/2% de FCS e a ligação dos

contrutos foi detectada com um anticorpo murino PentaHis (Qiagen; diluído 1:20 em 50 µl de PBS/2% de FCS). Após lavagem, os anticorpos PentaHis ligados foram detectados com um anticorpo específico de Fc gama (Dianova) conjugado à ficoeritrina, diluído 1:100 em PBS/2% de FCS. As amostras foram medidas por citometria de fluxo em um instrumento FACSCanto II e analisadas por software FACSDiva (ambos da Becton Dickinson).

[0519] Os dados obtidos foram comparados com um ensaio de controle utilizando PBS em vez de plasma humano. A ligação relativa foi calculada como segue:

[0520] (amostra de PBS sinal /sinal sem agente de detecção)/(amostra de plasma sinal/sinal sem agente de detecção).

[0521] Neste experimento, tornou-se óbvio que não houve redução significativa de ligação alvo dos respectivos anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 do agrupamento de epítopo E3 mediada por proteínas plasmáticas. O valor de interferência plasmática relativa estava abaixo de um valor de 2 em todos os casos, mais precisamente entre  $1,29 \pm 0,25$  e  $1,70 \pm 0,26$  (com um valor de "2" sendo considerado como limite inferior para os sinais de interferência).

### Exemplo 19

#### Eficácia terapêutica dos anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 em modelos de xenoenxerto de tumores humanos

[0522] No dia 1 do estudo,  $5 \times 10^6$  células da linhagem de células de câncer humano NCI-H929 foram subcutaneamente injetadas no flanco dorsal direito de camundongos fêmeas NOD/SCID.

[0523] No dia 9, quando o volume médio do tumor alcança aproximadamente  $100 \text{ mm}^3$ , as células T CD3<sup>+</sup> humanas expandidas *in vitro* foram transplantadas para os camundongos por injeção de aproximadamente  $2 \times 10^7$  células para a cavidade peritoneal dos animais. Os camundongos do grupo de controle com veículo 1 ( $n = 5$ )

não receberam células efetoras e foram usados como um controle não transplantado para comparação com o grupo de controle com veículo 2 ( $n = 10$ , células efetoras receptoras) para monitorar o impacto das células T sozinhas no crescimento do tumor.

[0524] O tratamento com o anticorpo começou no dia 13, quando o volume médio do tumor atingiu aproximadamente  $200 \text{ mm}^3$ . O tamanho médio do tumor de cada grupo de tratamento, no dia do início do tratamento, não foi estatisticamente diferente de qualquer outro grupo (análise de variância). Os camundongos foram tratados com 0,5 mg/kg/dia dos anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 BCMA-98 x CD3 (grupo 3,  $n = 7$ ) ou BCMA-34 x CD3 (grupo 4,  $n = 6$ ) por injeção intravenosa em bolus de 17 dias.

[0525] Os tumores foram medidos com um paquímetro durante o estudo e o progresso avaliado por comparação entre os grupos de volume de tumor (TV). A inibição do crescimento do tumor T/C [%] foi determinada através do cálculo de TV como  $T/C\% = 100 \times (TV \text{ médio do grupo analisado})/(TV \text{ médio do grupo de controle 2})$ . Os resultados são mostrados na Tabela 12 e na Figura 16.

[0526] Tabela 12: Volume médio do tumor (TV) e inibição do crescimento do tumor (T/C) nos dias 13 a 30.

| Do se gru po               | Dado s                    | d13 | d14 | d15 | d16 | d18 | d19 | d21 | d23  | d26  | d28  | d30  |
|----------------------------|---------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|
| 1<br>Veí culo              | TV med [mm <sup>3</sup> ] | 238 | 288 | 395 | 425 | 543 | 632 | 863 | 1067 | 1116 | 1396 | 2023 |
| control e se m cél ula s T | T/C [%]                   | 120 | 123 | 127 | 118 | 104 | 114 | 122 | 113  | 87   | 85   | 110  |
| 2<br>Veí culo              | TV med [mm <sup>3</sup> ] | 198 | 235 | 310 | 361 | 525 | 553 | 706 | 942  | 1290 | 1636 | 1839 |

| Do se gru po       | Dado s                          | d13 | d14  | d15  | d16  | d18  | d19  | d21  | d23  | d26  | d28 | d30 |
|--------------------|---------------------------------|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|
| con trole          | T/C [%]                         | 100 | 100  | 100  | 100  | 100  | 100  | 100  | 100  | 100  | 100 | 100 |
| <u>3 BC MA -98</u> | <b>TV med [mm<sup>3</sup> ]</b> | 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 BC MA -34</u> | <b>TV med [mm<sup>3</sup> ]</b> | 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 |

### Exemplo 20

#### Exclusão de lise de células negativas alvo

[0527] Um ensaio de lise *in vitro* foi realizado utilizando a linhagem de células de mieloma múltiplo humano BCMA-positivas NCI-H929 e células T purificadas em uma relação de células efetoras para células-alvo de 5:1 e com um tempo de incubação de 24 horas. Os anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 de agrupamento de epítopo E3 (BCMA-34 e BCMA-98) mostraram alta potência e eficácia na lise de NCI-H929. Entretanto, nenhuma lise foi detectada nas linhagens de células BCMA-negativas HL60 (AML/morfologia do mieloblasto), MES-SA (sarcoma uterino, morfologia de fibroblastos), e SNU-16 (carcinoma do estômago, morfologia epitelial) para até 500 nM do respectivo anticorpo.

### Exemplo 21

#### Indução da ativação das células T de subconjuntos PBMC diferentes

[0528] Um ensaio de citotoxicidade baseado em FACS (48h; E:T = 10:1) foi realizado usando várias linhagens de células de mieloma múltiplo humano NCI-H929, L-363 e OPM-2 como células-alvo e diferentes subconjuntos de PBMC humano (células T CD4<sup>+</sup> / CD8<sup>+</sup> / CD25<sup>+</sup> / CD69<sup>+</sup>) como células efetoras. Os resultados (ver Tabela 13) mostram que o grau de ativação, medido pelo valor EC<sub>50</sub>, está

essencialmente na mesma faixa para os diferentes subconjuntos de PBMC analisados.

[0529] Tabela 13: Valores EC<sub>50</sub> [ng/ml] de anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 de agrupamento de epítopo E3 como medido em um ensaio de citotoxicidade baseado em FACS de 48 horas com diferentes subconjuntos de PBMC humanos como as células efetoras e as várias linhagens diferentes de células de mieloma múltiplo humano como células-alvo.

|                     |                                      | EC <sub>50</sub> [ng/ml] |               |
|---------------------|--------------------------------------|--------------------------|---------------|
| Linhagem de células | PBMC                                 | BCMA-98 x CD3            | BCMA-34 x CD3 |
| NCI-H929            | CD4 <sup>+</sup> / CD25 <sup>+</sup> | 1,46                     | 1,20          |
|                     | CD8 <sup>+</sup> / CD25 <sup>+</sup> | 0,53                     | 0,49          |
|                     | CD4 <sup>+</sup> / CD69 <sup>+</sup> | 0,59                     | 0,47          |
|                     | CD8 <sup>+</sup> / CD69 <sup>+</sup> | 0,21                     | 0,21          |
| OPM-2               | CD4 <sup>+</sup> / CD25 <sup>+</sup> | 2,52                     | 4,88          |
|                     | CD8 <sup>+</sup> / CD25 <sup>+</sup> | 1,00                     | 1,20          |
|                     | CD4 <sup>+</sup> / CD69 <sup>+</sup> | 1,65                     | 2,27          |
|                     | CD8 <sup>+</sup> / CD69 <sup>+</sup> | 0,48                     | 0,42          |
| L-363               | CD4 <sup>+</sup> / CD25 <sup>+</sup> | 0,54                     | 0,62          |
|                     | CD8 <sup>+</sup> / CD25 <sup>+</sup> | 0,24                     | 0,28          |
|                     | CD4 <sup>+</sup> / CD69 <sup>+</sup> | 0,35                     | 0,34          |
|                     | CD8 <sup>+</sup> / CD69 <sup>+</sup> | 0,12                     | 0,11          |

### Exemplo 22

#### Indução de liberação de citocinas

[0530] Um ensaio de citotoxicidade baseado em FACS (48h; E:T = 10:1) foi realizado usando várias linhagens de células de mieloma múltiplo humano NCI-H929, L-363 e OPM-2, como as células-alvo e de PBMC humano como células efetoras. Os níveis de liberação de citocinas [pg/ml] foram determinados em concentrações crescentes de

anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 de agrupamento de epítopo E3. As seguintes citocinas foram analisadas: IL-2, IL-6, IL-10, TNF e IFN-gama. Os resultados são mostrados na Tabela 14 e na Figura 17.

[0531] Tabela 14: Liberação de IL-2, IL-6, IL-10, TNF e IFN-gama [pg/ml] induzida por 2,5 µg/ml de anticorpos biespecíficos para BCMA/CD3 de agrupamento de epítopo E3 (BCMA-98 e BCMA 34) em um ensaio de citotoxicidade baseado em FACS de 48 horas com PBMC humanos como células efetoras e diferentes linhagens de células de mieloma múltiplo humano como as células-alvo (E:T = 10:1).

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

| <b>SEQ ID NO</b> | <b>Designação</b> | <b>Formato/ fonte</b> | <b>Tipo</b> | <b>Sequência</b> |
|------------------|-------------------|-----------------------|-------------|------------------|
| <b>1</b>         | BCMA-1            | BC 5G9 91-C7-B10      | VH CDR1     | aa NYDMA         |

|          |        |                  |         |    |   |
|----------|--------|------------------|---------|----|---|
| <b>2</b> | BCMA-1 | BC 5G9 91-C7-B10 | VH CDR2 | aa | SIITSGDATYYRDS<br>VKG   |
| <b>3</b> | BCMA-1 | BC 5G9 91-C7-B10 | VH CDR3 | aa | HDYYDGSYGFAY  |
| <b>4</b> | BCMA-1 | BC 5G9 91-C7-B10 | VL CDR1 | aa | KASQSVGINVD   |
| <b>5</b> | BCMA-1 | BC 5G9 91-C7-B10 | VL CDR2 | aa | GASNRHT   |
| <b>6</b> | BCMA-1 | BC 5G9 91-C7-B10 | VL CDR3 | aa | LQYGSIPFT   |
| <b>7</b> | BCMA-1 | BC 5G9 91-C7-B10 | VH      | aa | QVQLVESGGGVV<br>QPGRSLRLSCAAS<br>GFTFSNYDMAWV<br>RQAPGKGLEWVA<br>SIITSGDATYYRDS<br>VKGRFTISRDNSK<br>NTLYLQMNSLRAE<br>DTAVYYCVRHDYY<br>DGSYGFAYWGQG<br>TLTVSS  |
| <b>8</b> | BCMA-1 | BC 5G9 91-C7-B10 | VL      | aa | EIVMTQSPATLSVS<br>PGERVTLSCKASQ<br>SVGINVWDWYQQKPG<br>GQAPRLLIYGASN<br>RHTGIPARFSGSG<br>SGREFTLTSSLQS<br>EDFAVYYCLQYGS<br>IPFTFGPGTKVDIK  |
| <b>9</b> | BCMA-1 | BC 5G9 91-C7-B10 | scFv    | aa | QVQLVESGGGVV<br>QPGRSLRLSCAAS<br>GFTFSNYDMAWV<br>RQAPGKGLEWVA<br>SIITSGDATYYRDS<br>VKGRFTISRDNSK<br>NTLYLQMNSLRAE<br>DTAVYYCVRHDYY<br>DGSYGFAYWGQG<br>TLTVSSGGGGSG<br>GGGSGGGGSEIV<br>MTQSPATLSVSPG<br>ERVTLSCKASQSV<br>GINVDWYQQKPG<br>QAPRLLIYGASN<br>HTGIPARFSGSGS<br>GREFTLTSSLQSE<br>DFAVYYCLQYGS<br>PFTFGPGTKVDIK |

Continuação

|           |                          |                                  |                       |    |   |
|-----------|--------------------------|----------------------------------|-----------------------|----|---|
| <b>10</b> | BCMA-1<br>HL x<br>CD3 HL | BC 5G9 91-C7-<br>B10 HL x CD3 HL | Molécula biespecífica | aa | QVQLVESGGGV<br>VQPGRSLRLSCA<br>ASGFTFSNYDMA<br>WVRQAPGKGLE<br>WVASIITSGDATY<br>YRDSVKGRFTIS<br>RDNSKNTLYLQM<br>NSLRAEDTAVYY<br>CVRHDYYDGSY<br>GFAYWGQQGTLV<br>TVSSGGGGSGG<br>GGSGGGGSEIV<br>MTQSPATLSVSP<br>GERVTLSCKASQ<br>SVGINVWDWYQQK<br>PGQAPRLLIYGA<br>SNRHTGIPARFS<br>GSGSGREFTLTI<br>SSLQSEDFAVYY<br>CLQYGSIPFTFG<br>PGTKVDIKSGGG<br>GSEVQLVESGG<br>GLVQPGGSLKLS<br>CAASGFTFNKYA<br>MNWVRQAPGKG<br>LEWVARIRSKYN<br>NYATYYADSVKD<br>RFTISRDDSKNT<br>AYLQMNNLKTED<br>TAVYYCVRHGNF<br>GNSYISYWAYW<br>GQQGTLVTVSSGG<br>GGSGGGGSGGG<br>GSQTVVTQEPLS<br>TVSPGGTVTLTC<br>GSSTGAVTSGNY<br>PNWVQQKPGQA<br>PRGLIGGTKFLAP<br>GTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQP<br>EDEAEYYCVLWY<br>SNRWVFGGGTK<br>LTVL |
| <b>11</b> | BCMA-2                   | BC 5G9 91-C7-D8                  | VH CDR1               | aa | NYDMA   |
| <b>12</b> | BCMA-2                   | BC 5G9 91-C7-D8                  | VH CDR2               | aa | SIITSGDMTYYRD<br>SVKG   |
| <b>13</b> | BCMA-2                   | BC 5G9 91-C7-D8                  | VH CDR3               | aa | HDYYDGSYGFAY  |
| <b>14</b> | BCMA-2                   | BC 5G9 91-C7-D8                  | VL CDR1               | aa | KASQSVGINVD   |
| <b>15</b> | BCMA-2                   | BC 5G9 91-C7-                    | VL CDR2               | aa | GASNRHT   |

|           |        |                 |         |    |           |
|-----------|--------|-----------------|---------|----|-----------|
|           |        | D8              |         |    |           |
| <b>16</b> | BCMA-2 | BC 5G9 91-C7-D8 | VL CDR3 | aa | LQYGSIPFT |

Continuação

|           |                          |                                |                              |    |   |
|-----------|--------------------------|--------------------------------|------------------------------|----|---|
| <b>17</b> | BCMA-2                   | BC 5G9 91-C7-D8                | VH                           | aa | QVQLVESGGGV<br>VQPGRSLRLSCA<br>ASGFTFSNYDMA<br>WVRQAPGKGLE<br>WVASIITSGDMT<br>YYRDSVKGRFTI<br>SRDNSKNLTYLQ<br>MNSLRaedtavy<br>YCVRHDYYDGS<br>YGFAYWGQGTL<br>VTvss   |
| <b>18</b> | BCMA-2                   | BC 5G9 91-C7-D8                | VL                           | aa | EIVMTQSPATLSV<br>SPGERVTLSCKA<br>SQSVGINVDWYQ<br>QKPGQAPRLLIY<br>GASNRHTGIPAR<br>FSGSGSGREFTL<br>TISSLQSEDFAVY<br>YCLQYGSIPFTF<br>GPGTKVDIK   |
| <b>19</b> | BCMA-2                   | BC 5G9 91-C7-D8                | scFv                         | aa | QVQLVESGGGV<br>VQPGRSLRLSCA<br>ASGFTFSNYDMA<br>WVRQAPGKGLE<br>WVASIITSGDMT<br>YYRDSVKGRFTI<br>SRDNSKNLTYLQ<br>MNSLRaedtavy<br>YCVRHDYYDGS<br>YGFAYWGQGTL<br>VTvssGGGGSG<br>GGGSGGGGSEI<br>VMTQSPATLSVS<br>PGERVTLSCKAS<br>QSVGINVDWYQ<br>QKPGQAPRLLIY<br>GASNRHTGIPAR<br>FSGSGSGREFTL<br>TISSLQSEDFAVY<br>YCLQYGSIPFTF<br>GPGTKVDIK |
| <b>20</b> | BCMA-2<br>HL x<br>CD3 HL | BC 5G9 91-C7-D8 HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecífic<br>a | aa | QVQLVESGGGV<br>VQPGRSLRLSCA<br>ASGFTFSNYDMA<br>WVRQAPGKGLE<br>WVASIITSGDMT<br>YYRDSVKGRFTI<br>SRDNSKNLTYLQ  |

|           |        |                  |         |    |   |
|-----------|--------|------------------|---------|----|---|
|           |        |                  |         |    | MNSLRRAEDTAVY<br>YCVRHDYYDGS<br>YGFAYWGQGTL<br>VTVSSGGGGSG<br>GGGSGGGGSEI<br>VMTQSPATLSVS<br>PGERVTLSCKAS<br>QSVGINVDWYQ<br>QKPGQAPRLLIY<br>GASN RHTGIPAR<br>FSGSGSGREFTL<br>TISSLQSEDFAVY<br>YCLQYGSIPFTF<br>GPGTKVDIKSGG<br>GGSEVQLVESG<br>GGLVQPGGSLKL<br>SCAASGFTFNKY<br>AMNWVRQAPGK<br>GLEWVARIRSKY<br>NNYATYYADSVK<br>DRFTISRDDSKN<br>TAYLQMNNLKTE<br>DTAVYYCVRHGN<br>FGNSYISYWAYW<br>GQGTLTVSSGG<br>GGSGGGGGSGGG<br>GSQTVVTQEPL<br>TVSPGGTVTLTC<br>GSSTGAVTSGNY<br>PNWVQQKPGQA<br>PRGLIGGTKFLAP<br>GTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQP<br>EDEAEYYCVLWY<br>SNRWVFGGGTK<br>LTVL |
| <b>21</b> | BCMA-3 | BC 5G9 91-E4-B10 | VH CDR1 | aa | NYDMA   |
| <b>22</b> | BCMA-3 | BC 5G9 91-E4-B10 | VH CDR2 | aa | SIITSGDATYYRD<br>SVKG   |
| <b>23</b> | BCMA-3 | BC 5G9 91-E4-B10 | VH CDR3 | aa | HDYYDGSYGFAY  |
| <b>24</b> | BCMA-3 | BC 5G9 91-E4-B10 | VL CDR1 | aa | KASQSVGINVD   |
| <b>25</b> | BCMA-3 | BC 5G9 91-E4-B10 | VL CDR2 | aa | GASN RHT  |
| <b>26</b> | BCMA-3 | BC 5G9 91-E4-B10 | VL CDR3 | aa | LQYGSIPFT   |
| <b>27</b> | BCMA-3 | BC 5G9 91-E4-B10 | VH      | aa | QVQLVESGGGV<br>VQPGRSLRLSCA<br>ASGFTFSNYDMA<br>WVRQAPGKGLE<br>WVASIITSGDATY   |

|           |                          |                                 |                          |    |  |
|-----------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------|----|--|
|           |                          |                                 |                          |    | YRDSVKGRFTIS<br>RDNSKNTLYLQM<br>NSLRSEDTAVYY<br>CVRHDYYDGSY<br>GFAYWGQQGTLV<br>TVSS  |
| <b>28</b> | BCMA-3                   | BC 5G9 91-E4-B10                | VL                       | aa | EIVMTQSPATLSV<br>SPGERVTLSCKA<br>SQSVGINVDWYQ<br>QKPGQAPRLLIY<br>GASNRHTGIPAR<br>FSGSGSGTEFTL<br>TISSLQSEDFAVY<br>YCLQYGSIPFTF<br>GPGTKVDIK  |
| <b>29</b> | BCMA-3                   | BC 5G9 91-E4-B10                | scFv                     | aa | QVQLVESGGGV<br>VQPGRSLRLSCA<br>ASGFTFSNYDMA<br>WVRQAPGKGLE<br>WVASIITSGDATY<br>YRDSVKGRFTIS<br>RDNSKNTLYLQM<br>NSLRSEDTAVYY<br>CVRHDYYDGSY<br>GFAYWGQQGTLV<br>TVSSGGGGSGG<br>GGSGGGGSEIV<br>MTQSPATLSVSP<br>GERVTLSCKASQ<br>SVGINVDWYQQK<br>PGQAPRLLIYGA<br>SNRHTGIPARFS<br>GSGSGTEFTLTIS<br>SLQSEDFAVYYC<br>LQYGSIPFTFGP<br>GTKVDIK |
| <b>30</b> | BCMA-3<br>HL x<br>CD3 HL | BC 5G9 91-E4-B10 HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecífica | aa | QVQLVESGGGV<br>VQPGRSLRLSCA<br>ASGFTFSNYDMA<br>WVRQAPGKGLE<br>WVASIITSGDATY<br>YRDSVKGRFTIS<br>RDNSKNTLYLQM<br>NSLRSEDTAVYY<br>CVRHDYYDGSY<br>GFAYWGQQGTLV<br>TVSSGGGGSGG<br>GGSGGGGSEIV<br>MTQSPATLSVSP<br>GERVTLSCKASQ<br>SVGINVDWYQQK<br>PGQAPRLLIYGA<br>SNRHTGIPARFS<br>GSGSGTEFTLTIS  |

|           |        |                 |         |    |  |
|-----------|--------|-----------------|---------|----|--|
|           |        |                 |         |    | SLQSEDFAVYYC<br>LQYGSIPFTFGP<br>GTKVDIKSGGGG<br>SEVQLVESGGGL<br>VQPAGSLKLSCA<br>ASGFTFNKYAMN<br>WVRQAPGKGLE<br>WVARIRSKYNYY<br>ATYYADSVKDRF<br>TISRDDSKNTAYL<br>QMNNLKTEDTAV<br>YYCVRHGNFGN<br>SYISYWAWGQ<br>GTLTVSSGGGG<br>SGGGGSGGGGS<br>QTVVTQEPESLTV<br>SPGGTVTLTCGS<br>STGAUTSGNYPN<br>WVQQKPGQAPR<br>GLIGGTFKFLAPGT<br>PARFSGSLLGGK<br>AALTLSGVQPED<br>EAEEYCVLWYSN<br>RWVFGGGTKLT<br>VL |
| <b>31</b> | BCMA-4 | BC 5G9 91-E4-D8 | VH CDR1 | aa | NYDMA  |
| <b>32</b> | BCMA-4 | BC 5G9 91-E4-D8 | VH CDR2 | aa | SIITSGDMTYYRD<br>SVKG  |
| <b>33</b> | BCMA-4 | BC 5G9 91-E4-D8 | VH CDR3 | aa | HDYYDGSYGFAY   |
| <b>34</b> | BCMA-4 | BC 5G9 91-E4-D8 | VL CDR1 | aa | KASQSVGINVD  |
| <b>35</b> | BCMA-4 | BC 5G9 91-E4-D8 | VL CDR2 | aa | GASNRHT  |
| <b>36</b> | BCMA-4 | BC 5G9 91-E4-D8 | VL CDR3 | aa | LQYGSIPFT  |
| <b>37</b> | BCMA-4 | BC 5G9 91-E4-D8 | VH      | aa | QVQLVESGGGV<br>VQPGRSLRLSCA<br>ASGFTFSNYDMA<br>WVRQAPGKGLE<br>WVASIITSGDMT<br>YYRDSVKGRFTI<br>SRDNSKNTLYLQ<br>MNSLRSEDTAVY<br>YCVRHDYYDGS<br>YGFAYWGQGTL<br>VTVSS  |
| <b>38</b> | BCMA-4 | BC 5G9 91-E4-D8 | VL      | aa | EIVMTQSPTLSV<br>SPGERVTLSCKA<br>SQSVGINVDWYQ<br>QKPGQAPRLLIY<br>GASNRHTGIPAR   |

|           |                    |                             |                       |    |  |
|-----------|--------------------|-----------------------------|-----------------------|----|--|
|           |                    |                             |                       |    | FSGSGSGTEFTL<br>TISSLQSEDFAVY<br>YCLQYGSIPFTF<br>GPGTKVDIK   |
| <b>39</b> | BCMA-4             | BC 5G9 91-E4-D8             | scFv                  | aa | QVQLVESGGGV<br>VQPGRSLRLSCA<br>ASGFTFSNYDMA<br>WVRQAPGKGLE<br>WVASIITSGDMT<br>YYRDSVKGRFTI<br>SRDNSKNTLYLQ<br>MNSLRSEDTAVY<br>YCVRHDYYDGS<br>YGFAYWGQGTL<br>VTVSSGGGGSG<br>GGGSGGGGSEI<br>VMTQSPATLSVS<br>PGERVTLSCAKS<br>QSVGINVDWYQ<br>QKPGQAPRLLIY<br>GASNRHTGIPAR<br>FSGSGSGTEFTL<br>TISSLQSEDFAVY<br>YCLQYGSIPFTF<br>GPGTKVDIK  |
| <b>40</b> | BCMA-4 HL x CD3 HL | BC 5G9 91-E4-D8 HL x CD3 HL | Molécula biespecífica | aa | QVQLVESGGGV<br>VQPGRSLRLSCA<br>ASGFTFSNYDMA<br>WVRQAPGKGLE<br>WVASIITSGDMT<br>YYRDSVKGRFTI<br>SRDNSKNTLYLQ<br>MNSLRSEDTAVY<br>YCVRHDYYDGS<br>YGFAYWGQGTL<br>VTVSSGGGGSG<br>GGGSGGGGSEI<br>VMTQSPATLSVS<br>PGERVTLSCAKS<br>QSVGINVDWYQ<br>QKPGQAPRLLIY<br>GASNRHTGIPAR<br>FSGSGSGTEFTL<br>TISSLQSEDFAVY<br>YCLQYGSIPFTF<br>GPGTKVDIKSGG<br>GGSEVQLVESG<br>GGLVQPGGSLKL<br>SCAASGFTFNKY<br>AMNWVRQAPGK<br>GLEWVARIRSKY<br>NNYATYYADSVK<br>DRFTISRDDSKN<br>TAYLQMNNLKTE |

|           |        |                  |         |    |  |
|-----------|--------|------------------|---------|----|--|
|           |        |                  |         |    | DTAVYYCVRHGN<br>FGNSYISYWAYW<br>GQGTLVTVSSGG<br>GSGGGGSGGG<br>GSQTVVTQEPL<br>TVSPGGTVTLC<br>GSSTGAVTSGNY<br>PNWVQQKPGQA<br>PRGLIGGTKFLAP<br>GTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQP<br>EDEAEYYCVLWY<br>SNRWVFGGTK<br>LTVL |
| <b>41</b> | BCMA-5 | BC 5G9 91-D2-B10 | VH CDR1 | aa | NYDMA  |
| <b>42</b> | BCMA-5 | BC 5G9 91-D2-B10 | VH CDR2 | aa | SIITSGDATYYRD<br>SVKG  |
| <b>43</b> | BCMA-5 | BC 5G9 91-D2-B10 | VH CDR3 | aa | HDYYDGSYGFAY   |
| <b>44</b> | BCMA-5 | BC 5G9 91-D2-B10 | VL CDR1 | aa | KASQSVGINVD  |
| <b>45</b> | BCMA-5 | BC 5G9 91-D2-B10 | VL CDR2 | aa | GASNRHT  |
| <b>46</b> | BCMA-5 | BC 5G9 91-D2-B10 | VL CDR3 | aa | LQYGSIPFT  |
| <b>47</b> | BCMA-5 | BC 5G9 91-D2-B10 | VH      | aa | QVQLVESGGGV<br>VQPGRSLRLSCA<br>ASGFTFSNYDMA<br>WVRQAPGKGLE<br>WVASIITSGDATY<br>YRDSVKGRFTIS<br>RDNAKNTLYLQM<br>NSLRAEDTAVYY<br>CVRHDYYDGSY<br>GFAYWGQGTLV<br>TVSS  |
| <b>48</b> | BCMA-5 | BC 5G9 91-D2-B10 | VL      | aa | EIVMTQSPASMS<br>VSPGERATLSCK<br>ASQSVGINVDWY<br>QQKPGQAPRLLI<br>YGASNRTGIPA<br>RFSGSGSGTEFT<br>LTSSLQSEDFAV<br>YYCLQYGSIPFTF<br>GPGTKVDIK  |
| <b>49</b> | BCMA-5 | BC 5G9 91-D2-B10 | scFv    | aa | QVQLVESGGGV<br>VQPGRSLRLSCA<br>ASGFTFSNYDMA<br>WVRQAPGKGLE<br>WVASIITSGDATY<br>YRDSVKGRFTIS<br>RDNAKNTLYLQM  |

|           |                               |                                     |                              |    |  |
|-----------|-------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|----|--|
|           |                               |                                     |                              |    | NSLRAEDTAVYY<br>CVRHDYYDGSY<br>GFAYWGQGTLV<br>TVSSGGGGSGG<br>GGSGGGGSEIV<br>MTQSPASMSVS<br>PGERATLSCKAS<br>QSVGINVDWYQ<br>QKPGQAPRLLIY<br>GASNRHTGIPAR<br>FSGSGSGTEFTL<br>TISSLQSEDFAVY<br>YCLQYGSIPFTF<br>GPGTKVDIK   |
| <b>50</b> | BCMA-5<br>HL      x<br>CD3 HL | BC 5G9 91-D2-<br>B10 HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | QVQLVESGGGV<br>VQPGRSLRLSCA<br>ASGFTFSNYDMA<br>WVRQAPGKGLE<br>WVASIITSGDATY<br>YRDSVKGRFTIS<br>RDNAKNTLYLQM<br>NSLRAEDTAVYY<br>CVRHDYYDGSY<br>GFAYWGQGTLV<br>TVSSGGGGSGG<br>GGSGGGGSEIV<br>MTQSPASMSVS<br>PGERATLSCKAS<br>QSVGINVDWYQ<br>QKPGQAPRLLIY<br>GASNRHTGIPAR<br>FSGSGSGTEFTL<br>TISSLQSEDFAVY<br>YCLQYGSIPFTF<br>GPGTKVDIKSGG<br>GGSEVQLVESG<br>GGLVQPGGSLKL<br>SCAASGFTFNKY<br>AMNWVRQAPGK<br>GLEWVARIRSKY<br>NNYATYYADSVK<br>DRFTISRDDSKN<br>TAYLQMNNLKTE<br>DTAVYYCVRHGN<br>FGNSYISYWAW<br>GQGTLVTVSSGG<br>GGSGGGGSGGG<br>GSQTVVTQEPL<br>TVSPGGTVTLTC<br>GSSTGAVTSGNY<br>PNWVQQKPGQA<br>PRGLIGGKFLAP<br>GTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQP |

|           |        |                 |         |    |   |
|-----------|--------|-----------------|---------|----|---|
|           |        |                 |         |    | EDEAEYYCVLWY<br>SNRWVFGGGTK<br>LTVL   |
| <b>51</b> | BCMA-6 | BC 5G9 91-D2-D8 | VH CDR1 | aa | NYDMA   |
| <b>52</b> | BCMA-6 | BC 5G9 91-D2-D8 | VH CDR2 | aa | SIITSGDMTYYRD<br>SVKG   |
| <b>53</b> | BCMA-6 | BC 5G9 91-D2-D8 | VH CDR3 | aa | HDYYDGSYGFAY  |
| <b>54</b> | BCMA-6 | BC 5G9 91-D2-D8 | VL CDR1 | aa | KASQSVGINVD   |
| <b>55</b> | BCMA-6 | BC 5G9 91-D2-D8 | VL CDR2 | aa | GASNRHT   |
| <b>56</b> | BCMA-6 | BC 5G9 91-D2-D8 | VL CDR3 | aa | LQYGSIPFT   |
| <b>57</b> | BCMA-6 | BC 5G9 91-D2-D8 | VH      | aa | QVQLVESGGGV<br>VQPGRSLRLSCA<br>ASGFTFSNYDMA<br>WVRQAPGKGLE<br>WVASIITSGDMT<br>YYRDSVKGRFTI<br>SRDNAKNTLYLQ<br>MNSLRAEDTAVY<br>YCVRHDYYDGS<br>YGFAYWGQGTL<br>VTVSS |
| <b>58</b> | BCMA-6 | BC 5G9 91-D2-D8 | VL      | aa | EIVMTQSPASMS<br>VSPGERATLSCK<br>ASQSVGINVDWY<br>QQKPGQAPRLLI<br>YGASNRTGIPA<br>RFSGSGSGTEFT<br>LTSSLQSEDFAV<br>YYCLQYGSIPFTF<br>GPGTKVDIK                         |

Continuação

|           |        |                 |      |    |  |
|-----------|--------|-----------------|------|----|--|
| <b>59</b> | BCMA-6 | BC 5G9 91-D2-D8 | scFv | aa | QVQLVESGGGV<br>QPGRSLRLSCAAS<br>GFTFSNYDMAWV<br>RQAPGKGLEWVA<br>SIITSGDMTYYRDS<br>VKGRFTISRDNAK<br>NTLYLQMNSLRAE<br>DTAVYYCVRHDYY<br>DGSYGFAYWGQG<br>TLTVSSGGGGSG<br>GGGSGGGGSEIV<br>MTQSPASMSVSP<br>GERATLSCKASQS<br>VGINVDWYQQKP<br>GQAPRLLIYGASN<br>RHTGIPARFSGSG |
|-----------|--------|-----------------|------|----|--|

|           |                          |                                    |                              |    |   |
|-----------|--------------------------|------------------------------------|------------------------------|----|---|
|           |                          |                                    |                              |    | SGTEFTLTSSLQS<br>EDFAVYYCLQYGS<br>IPFTFGPGTKVDIK  |
| <b>60</b> | BCMA-6<br>HL x CD3<br>HL | BC 5G9 91-D2-<br>D8 HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | QVQLVESGGGVV<br>QPGRSLRLSCAAS<br>GFTFSNYDMAWV<br>RQAPGKGLEWVA<br>SIITSGDMTYYRDS<br>VKGRFTISRDNAK<br>NTLYLQMNSLRAE<br>DTAVYYCVRHDYY<br>DGSYGFAYWGQG<br>TLVTVSSGGGGSG<br>GGGSGGGGSEIV<br>MTQSPASMSVSP<br>GERATLSCKASQS<br>VGINVWDWYQQKP<br>GQAPRLLIYGASN<br>RHTGIPARFSGSG<br>SGTEFTLTSSLQS<br>EDFAVYYCLQYGS<br>IPFTFGPGTKVDIK<br>SGGGGSEVQLVE<br>SGGGLVQPGGSL<br>KLSCAA SGFTFNK<br>YAMNWVRQAPGK<br>GLEWVARIRSKYN<br>NYATYYADSVKDR<br>FTISRDDSKNTAYL<br>QMNNLKTEDTAVY<br>YCVRHGNFGNSYI<br>SYWAYWGQGTLV<br>TVSSGGGGSGGG<br>GSGGGGSQTVVT<br>QEPLSTVSPGGTV<br>TLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTKFL<br>APGTPARFSGSLL<br>GGKAALTLSGVQP<br>EDEAEYYCVLWYS<br>NRWVFGGGTKLT<br>VL |
| <b>61</b> | BCMA-7                   | BC 5G9 92-E10-<br>B10              | VH CDR1                      | aa | NYDMA   |
| <b>62</b> | BCMA-7                   | BC 5G9 92-E10-<br>B10              | VH CDR2                      | aa | SIITSGDATYYRDS<br>VKG   |
| <b>63</b> | BCMA-7                   | BC 5G9 92-E10-<br>B10              | VH CDR3                      | aa | HDYYDGSYGFAY  |
| <b>64</b> | BCMA-7                   | BC 5G9 92-E10-<br>B10              | VL CDR1                      | aa | KASQSVGINVD   |
| <b>65</b> | BCMA-7                   | BC 5G9 92-E10-<br>B10              | VL CDR2                      | aa | GASNRHT   |

|           |                          |                              |                       |    |   |
|-----------|--------------------------|------------------------------|-----------------------|----|---|
| <b>66</b> | BCMA-7                   | BC 5G9 92-E10-B10            | VL CDR3               | aa | LQYGSIPFT   |
| <b>67</b> | BCMA-7                   | BC 5G9 92-E10-B10            | VH                    | aa | QVQLVESGGGVV<br>QPGRSLRLSCAAS<br>GFTFSNYDMAWV<br>RQAPGKGLEWVA<br>SIITSGDATYYRDS<br>VKGRFTVSRDNSK<br>NTLYLQMNSLRAE<br>DTAVYYCVRHDYY<br>DGSYGFAYWGQG<br>TLTVSS  |
| <b>68</b> | BCMA-7                   | BC 5G9 92-E10-B10            | VL                    | aa | EIVMTQSPATLSVS<br>PGERATLSCKASQ<br>SVGINVWDWYQQKPG<br>GQAPRLLIYGASN<br>RHTGIPARFSGSG<br>SGTEFTLTSSLQA<br>EDFAVYYCLQYGS<br>IPFTFGPGTKVDIK  |
| <b>69</b> | BCMA-7                   | BC 5G9 92-E10-B10            | scFv                  | aa | QVQLVESGGGVV<br>QPGRSLRLSCAAS<br>GFTFSNYDMAWV<br>RQAPGKGLEWVA<br>SIITSGDATYYRDS<br>VKGRFTVSRDNSK<br>NTLYLQMNSLRAE<br>DTAVYYCVRHDYY<br>DGSYGFAYWGQG<br>TLTVSSGGGGSG<br>GGGSGGGGSEIV<br>MTQSPATLSVSPG<br>ERATLSCKASQSV<br>GINVDWYQQKPG<br>QAPRLLIYGASN<br>HTGIPARFSGSGS<br>GTEFTLTSSLQAE<br>DFAVYYCLQYGS<br>PFTFGPGTKVDIK |
| <b>70</b> | BCMA-7<br>HL x CD3<br>HL | BC 5G9 92-E10B10 HL x CD3 HL | Molécula biespecífica | aa | QVQLVESGGGVV<br>QPGRSLRLSCAAS<br>GFTFSNYDMAWV<br>RQAPGKGLEWVA<br>SIITSGDATYYRDS<br>VKGRFTVSRDNSK<br>NTLYLQMNSLRAE<br>DTAVYYCVRHDYY<br>DGSYGFAYWGQG<br>TLTVSSGGGGSG<br>GGGSGGGGSEIV<br>MTQSPATLSVSPG<br>ERATLSCKASQSV<br>GINVDWYQQKPG  |

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  | QAPRLLIYGASNR<br>HTGIPARFSGSGS<br>GTEFTLTISQLQAE<br>DFAVYYCLQYGSI<br>PFTFGPGTKVDIKS<br>GGGGSEVQLVES<br>GGGLVQPQGSLKL<br>SCAASGFTFNKYA<br>MNWVRQAPGKGL<br>EWVARIRSKYNNY<br>ATYYADSVKDRFTI<br>SRDDSKNTAYLQM<br>NNLKTEDTAVYYC<br>VRHGNFGNSYISY<br>WAYWGQGTLTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSQTVTQE<br>PSLTVPAGGTVTL<br>TCGSSTGAVTSGN<br>YPNWVQQKPGQA<br>PRGLIGGTKFLAP<br>GTPARFSGSLLGG<br>KAALTSGVQPED<br>EAEYYCVLWYSNR<br>WVFGGGTKLTVL |
|--|--|--|--|--|--|

Continuação

|           |        |                  |         |    |  |
|-----------|--------|------------------|---------|----|--|
| <b>71</b> | BCMA-8 | BC 5G9 92-E10-D8 | VH CDR1 | aa | NYDMA  |
| <b>72</b> | BCMA-8 | BC 5G9 92-E10-D8 | VH CDR2 | aa | SIITSGDMTYYRDS<br>VKG  |
| <b>73</b> | BCMA-8 | BC 5G9 92-E10-D8 | VH CDR3 | aa | HDYYDGSYGFAY   |
| <b>74</b> | BCMA-8 | BC 5G9 92-E10-D8 | VL CDR1 | aa | KASQSVGINVD  |
| <b>75</b> | BCMA-8 | BC 5G9 92-E10-D8 | VL CDR2 | aa | GASNRHT  |
| <b>76</b> | BCMA-8 | BC 5G9 92-E10-D8 | VL CDR3 | aa | LQYGSIPFT  |
| <b>77</b> | BCMA-8 | BC 5G9 92-E10-D8 | VH      | aa | QVQLVESGGVV<br>QPGRSLRLSCAAS<br>GFTFSNYDMAWV<br>RQAPGKGLEWVA<br>SIITSGDMTYYRDS<br>VKGRFTVSRDNSK<br>NTLYLQMNSLRAE<br>DTAV<br>YYCVRHDYYDGS<br>YGFAYWGQGTLV<br>TVSS |
| <b>78</b> | BCMA-8 | BC 5G9 92-E10-D8 | VL      | aa | EIVMTQSPATLSVS<br>PGERATLSCKASQ<br>SVGINVDWYQQKP   |

|           |        |                  |      |    |  |
|-----------|--------|------------------|------|----|--|
|           |        |                  |      |    | GQAPRLLIYGASN<br>RHTGIPARFSGSG<br>SGTEFTLTSSLQA<br>EDFAVYYCLQYGS<br>IP FTFGPGTKVDIK  |
| <b>79</b> | BCMA-8 | BC 5G9 92-E10-D8 | scFv | aa | QVQLVESGGGVV<br>QPGRSLRLSCAAS<br>GFTFSNYDMAWV<br>RQAPGKGLE<br>WVASIITSGDMTY<br>YRD<br>SVKGRFTVSRDNS<br>KNTLYLQMNSLRA<br>EDTAVYYCVRHDY<br>YDGSYGFAYWGQ<br>GTLTVSSGGGGS<br>GGGGSGGGGSEI<br>VMTQSPATLSVSP<br>GERATLSCKASQS<br>VGINVWDYQQKPK<br>GQAPRL<br>LIYGASN RHTGIPA<br>R<br>FSGSGSGTEFTLT<br>SLQAEDFAVYYCL<br>QYGSIPFTFGPGT<br>KVDIK |

Continuação

|           |                          |                              |                              |    |  |
|-----------|--------------------------|------------------------------|------------------------------|----|--|
| <b>80</b> | BCMA-8<br>HL x CD3<br>HL | BC 5G9 92-E10-D8 HL x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | QVQLVESGGGVVQ<br>PGRSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAVRQ<br>APGKGL<br>EWVASIITSGDMTY<br>Y<br>RDSVKGRFTVSRD<br>NSKNTLYLQMNSL<br>RAEDT<br>AVYYCVRHDYYDG<br>S<br>YGFAYWGQQGTLVT<br>VS<br>SGGGGSGGGGSG<br>GGGSEIVMTQSPA<br>TLSVSPGERATLSC<br>KASQSV<br>GINVDWYQQKPGQ<br>A<br>PRLLIYGASN RHTG<br>IP<br>ARFSGSGSGTEFT<br>LTIS<br>SLQAEDFAVYYCL<br>QYGSIPFTFGPGT<br>K |
|-----------|--------------------------|------------------------------|------------------------------|----|--|

|    |        |                |         |    |  |
|----|--------|----------------|---------|----|--|
|    |        |                |         |    | VDIKSGGGGSEVQ<br>LVESGGGLVQPQGG<br>SLKLSCAASGFTFN<br>KYAMNWVRQAPG<br>KGLEWVARIRSKY<br>NNYATYYADSVKD<br>RFTISRDDSKNTAY<br>LQMNNLKTEDTAV<br>YYCVRHGNFGNSY<br>ISYWAYWGQGTLV<br>TVSSGGGGSGGG<br>GSGGGGSQTVVT<br>QEPLSTVSPGGTV<br>TLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTKFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWWFGGGTKLTVL |
| 81 | BCMA-9 | BC H1 38-D2-A4 | VH CDR1 | aa | NYWIH  |
| 82 | BCMA-9 | BC H1 38-D2-A4 | VH CDR2 | aa | AIYPGNSDTHYNQ<br>K FQG   |
| 83 | BCMA-9 | BC H1 38-D2-A4 | VH CDR3 | aa | SSYYYDGSLFAS   |
| 84 | BCMA-9 | BC H1 38-D2-A4 | VL CDR1 | aa | RSSQSIVHSNGNT<br>YLY   |
| 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 | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNYWIHWVKQ<br>APGQRLEWIGAIYP<br>GNSDTHYNQKFQG<br>KVTITRDTSASTAY<br>MELSSLTSEDTAV<br>YYCTRSSYYYDGS<br>LF<br>ASWGQGTLTVSS   |
| 88 | BCMA-9 | BC H1 38-D2-A4 | VL      | aa | DIVMTQTPLSLSVS<br>PGQPASISCRSSQ<br>SIVHSNGNTYLYW<br>YLQKPGQPPQLLIY<br>RVSNRFSGVPDRF<br>SGSGSGTDFTLKIS<br>RVEAEDVGVYYCF<br>QGSTLPFTFGQGT<br>KLEIK   |
| 89 | BCMA-9 | BC H1 38-D2-A4 | scFv    | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNYWIHWVKQ<br>APGQRLEWIGAIYP<br>GNSDTHYNQKFQG<br>KVTITRDTSASTAY   |

|           |                          |                                  |                              |    |   |
|-----------|--------------------------|----------------------------------|------------------------------|----|---|
|           |                          |                                  |                              |    | MELSSLTSEDTAVY<br>YCTRSSYYDGSL<br>FASWGQGTLVTVS<br>SGGGGSGGGGSG<br>GGGSDIVMTQTPL<br>SLSVSPGQPASISC<br>RSSQSIVHSNGNT<br>YLYWYLQKPGQPP<br>QLLIYRVSNRFSGV<br>PDRFSGSGSGTDF<br>TLKISRVEAEDVGV<br>YYCFQGSTLPFTF<br>GQGTKEIK  |
| <b>90</b> | BCMA-9<br>HL x CD3<br>HL | BC H1 38-D2-A4<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecífi<br>ca | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNYWIHWVKQ<br>APGQRLEWIGAIYP<br>GNSDTHYNQKFQG<br>KVTITRDTASTAY<br>MELSSLTSEDTAVY<br>YCTRSSYYDGSL<br>FASWGQGTLVTVS<br>SGGGGSGGGGSG<br>GGGSDIVMTQTPL<br>SLSVSPGQPASISC<br>RSSQSIVHSNGNT<br>YLYWYLQKPGQPP<br>QLLIYRVSNRFSGV<br>PDRFSGSGSGTDF<br>TLKISRVEAEDVGV<br>YYCFQGSTLPFTF<br>GQGTKEIKSGGG<br>GSEVQLVESGGGL<br>VQPGGSLKLSCAA<br>SGFTFNKYAMNWV<br>RQAPGKGLEWVAR<br>IRSKNNYATYYAD<br>SVKDRFTISRDDSK<br>NTAYLQMNNLKTE<br>DTAVYYCVRHGNF<br>GNSYISYWAYWGQ<br>GTLVTVSSGGGS<br>GGGGSGGGGSQT<br>VVTQEPLTVSPG<br>GTVTLTCGSSTGA<br>VTSGNYPNWVQQ<br>KPGQAPRGLIGGT<br>KFLAPGTPARFSG<br>SLLGGKAALTLSGV<br>QPEDEAEYYCVLW<br>YSNRWVFGGGTLK<br>TVL |
| <b>91</b> | BCMA-10                  | BC H1 38-D2-F12                  | VH CDR1                      | aa | NYWIH   |
| <b>92</b> | BCMA-10                  | BC H1 38-D2-F12                  | VH CDR2                      | aa | AIYPGNSDTHYNQ   |

|            |                           |                                   |                              |    |  |
|------------|---------------------------|-----------------------------------|------------------------------|----|--|
|            |                           |                                   |                              |    | KFQG   |
| <b>93</b>  | BCMA-10                   | BC H1 38-D2-F12                   | VH CDR3                      | aa | SSYYYDGSLFAS   |
| <b>94</b>  | BCMA-10                   | BC H1 38-D2-F12                   | VL CDR1                      | aa | RSSQSIVHSNGNT<br>YLY   |
| <b>95</b>  | BCMA-10                   | BC H1 38-D2-F12                   | VL CDR2                      | aa | RVSNRFS  |
| <b>96</b>  | BCMA-10                   | BC H1 38-D2-F12                   | VL CDR3                      | aa | FQGSHLPFT  |
| <b>97</b>  | BCMA-10                   | BC H1 38-D2-F12                   | VH                           | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNYWIHWVKQ<br>APGQRLEWIGAIYP<br>GNSDTHYNQKFQG<br>KVTITRDTASTAY<br>MELSSLTSEDTAVY<br>Y<br>CTRSSYYYDGSLF<br>AS<br>WGQGTLTVSS  |
| <b>98</b>  | BCMA-10                   | BC H1 38-D2-F12                   | VL                           | aa | DIVMTQTPLSLSVS<br>PGQPASISCRSSQ<br>SIVHSNGNTYLYW<br>YLQKPGQPPQLLIY<br>RVSNRFSGVPDRF<br>SGSGSGTDFTLKIS<br>RVEAEDVGVYYCF<br>QGSHPFTFGQGT<br>KL EIK   |
| <b>99</b>  | BCMA-10                   | BC H1 38-D2-F12                   | scFv                         | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNYWIHWVKQ<br>APGQRLEWIGAIYP<br>GNSDTHYNQKFQG<br>KVTITRDTASTAY<br>MELSSLTSEDTAVY<br>YCTRSSYYYDGSL<br>FASWGQGTLTVS<br>SGGGGSGGGGSG<br>GGGSDIVMTQTPL<br>SLSVSPGQPASISC<br>RSSQSIVHSNGNT<br>YLYWYLQKPGQPP<br>QLLIYRVSNRFSGV<br>PDRFSGSGSGTDF<br>TLKISRVEAEDGVV<br>YYCFQGSHLPFTF<br>GQGTKLEIK |
| <b>100</b> | BCMA-10<br>HL x CD3<br>HL | BC H1 38-D2-F12<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNYWIHWVKQ<br>APGQRLEWIGAIYP<br>GNSDTHYNQKFQG<br>KVTITRDTASTAY<br>MELSSLTSEDTAVY<br>YCTRSSYYYDGSL   |

|            |         |                |         |    |   |
|------------|---------|----------------|---------|----|---|
|            |         |                |         |    | FASWGQQGTLVTVS<br>SGGGGSGGGGSG<br>GGGSDIVMTQTPL<br>SLSVSPGQPASISC<br>RSSQSIVHSNGNT<br>YLYWYLQKPGQPP<br>QLLIYRVSNRFSGV<br>PDRFSGSGSGTDF<br>TLKISRVEAEDVGV<br>YYCFQGSHLPFTF<br>GQGTKLEIKSGGG<br>GSEVQLVESGGGL<br>VQPGGSLKLSCAA<br>SGFTFNKYAMNWV<br>RQAPGKGLEWVAR<br>IRSKYNNYATYYAD<br>SVKDRFTISRDDSK<br>NTAYLQMNNLKTE<br>DTAVYYCVRHGNF<br>GNSYISYWAYWGQ<br>GTLTVSSGGGGS<br>GGGGSGGGGSQT<br>VVTQEPLTVSPG<br>GTVTLTCGSSTGA<br>VTSGNYPNWVQQ<br>KPGQAPRGLIGGT<br>KFLAPGTPARFSG<br>SLLGGKAALTLSGV<br>QPEDEAEYYCVLW<br>YSNRWFGGTKL<br>TVL |
| <b>101</b> | BCMA-11 | BC H1 38-C1-A4 | VH CDR1 | aa | NYWIH   |
| <b>102</b> | BCMA-11 | BC H1 38-C1-A4 | VH CDR2 | aa | AIYPGNSDTHYNQ<br>KFQG   |
| <b>103</b> | BCMA-11 | BC H1 38-C1-A4 | VH CDR3 | aa | SSYYYDGSLFAS  |
| <b>104</b> | BCMA-11 | BC H1 38-C1-A4 | VL CDR1 | aa | KSSQSIVHSNGNTY<br>LY  |
| <b>105</b> | BCMA-11 | BC H1 38-C1-A4 | VL CDR2 | aa | RVSNRFS   |
| <b>106</b> | BCMA-11 | BC H1 38-C1-A4 | VL CDR3 | aa | FQGSTLPFT   |
| <b>107</b> | BCMA-11 | BC H1 38-C1-A4 | VH      | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNYWIHWVKQ<br>APGQRLEWIGAIYP<br>GNSDTHYNQKFQG<br>KVTITRDTASTAY<br>MELSSLTSEDTAVY<br>YCTRSSYYYDGSL<br>F<br>ASWGQQGTLVTVSS   |
| <b>108</b> | BCMA-11 | BC H1 38-C1-A4 | VL      | aa | DIVMTQTPLSLSVT<br>PGQQQASISCKSSQ<br>SIVHSNGNTYLYW<br>YLQKPGQPPQLLIY   |

|            |                           |                                  |                              |    |   |
|------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------------|----|---|
|            |                           |                                  |                              |    | RVSNRFSGVPDRF<br>SGSGSGTDFTLKIS<br>RVEAEDVGVYYCF<br>QGSTLPFTFGQGT<br>KL EIK   |
| <b>109</b> | BCMA-11                   | BC H1 38-C1-A4                   | scFv                         | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNYWIHWVKQ<br>APGQRLEWIGAIYP<br>GNSDTHYNQKFQG<br>KVTITRDTSASTAY<br>MELSSLTSEDTAVY<br>YCTRSSYYYDGSL<br>FASWGQGTLVTVS<br>SGGGGSGGGGSG<br>GGGSDIVMTQTPL<br>SLSVTPGQQASISC<br>KSSQSIVHSNGNTY<br>LYWYLQKPGQPPQ<br>LLIYRVSNRFSGVP<br>DRFSGSGSGTDFT<br>LKISRVEAEDVGVY<br>YCFQGST<br>LPFTFGQGTKLEIK  |
| <b>110</b> | BCMA-11<br>HL x CD3<br>HL | BC H1 38-C1-A4<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNYWIHWVKQ<br>APGQRLEWIGAIYP<br>GNSDTHYNQKFQG<br>KVTITRDTSASTAY<br>MELSSLTSEDTAVY<br>YCTRSSYYYDGSL<br>FASWGQGTLVTVS<br>SGGGGSGGGGSG<br>GGGSDIVMTQTPL<br>SLSVTPGQQASISC<br>KSSQSIVHSNGNTY<br>LYWYLQKPGQPPQ<br>LLIYRVSNRFSGVP<br>DRFSGSGSGTDFT<br>LKISRVEAEDVGVY<br>YCFQGSTLPFTFG<br>QGTKLEIKSGGGG<br>SEVQLVESGGGLV<br>QPGGSLKLSCAA<br>GFTFNKYAMNWVR<br>QAPGKGLEWVARI<br>RSKYNNYATYYAD<br>SVKDRFTISRDDSK<br>NTAYLQMNNLKTE<br>DTAVYYCVRHGNF<br>GNSYISYWAYWGQ<br>GTLTVSSGGGG<br>GGGGSGGGGSQT |

|            |         |                 |         |    |  |
|------------|---------|-----------------|---------|----|--|
|            |         |                 |         |    | VVTQEPLTVSPG<br>GTVTLTCGSSTGA<br>VTSGNYPNWVQQ<br>KPGQAPRGLIGGT<br>KFLAPGTPARFSG<br>SLLGGKAALTSGV<br>QPEDEAEYYCVLW<br>YSNRWVFGGGTLK<br>TVL  |
| <b>111</b> | BCMA-12 | BC H1 38-C1-F12 | VH CDR1 | aa | NYWIH  |
| <b>112</b> | BCMA-12 | BC H1 38-C1-F12 | VH CDR2 | aa | AIYPGNSDTHYNQ<br>KFQG  |
| <b>113</b> | BCMA-12 | BC H1 38-C1-F12 | VH CDR3 | aa | SSYYYDGSLFAS   |
| <b>114</b> | BCMA-12 | BC H1 38-C1-F12 | VL CDR1 | aa | KSSQSIVHSNGNTY<br>LY   |
| <b>115</b> | BCMA-12 | BC H1 38-C1-F12 | VL CDR2 | aa | RVSNRFS  |
| <b>116</b> | BCMA-12 | BC H1 38-C1-F12 | VL CDR3 | aa | FQGSHLPFT  |
| <b>117</b> | BCMA-12 | BC H1 38-C1-F12 | VH      | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNYWIHWVKQ<br>APGQRLEWIGAIYP<br>GNSDTHYNQKFQG<br>KVTITRDTASTAY<br>MELSSLTSEDTA<br>VYYCTRSSYYY<br>DGSLFA<br>SWGQGTLTVSS  |
| <b>118</b> | BCMA-12 | BC H1 38-C1-F12 | VL      | aa | DIVMTQTPLSLSVT<br>PGQQASISCKSSQ<br>SIVHSNGNTYLYW<br>YLQKPGQPPQLLIY<br>RVSNRFSGPDRF<br>SGSGSGTDFTLKIS<br>RVEAEDVGVYYCF<br>QGSHLPFTFGQGT<br>K LEIK   |
| <b>119</b> | BCMA-12 | BC H1 38-C1-F12 | scFv    | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNYWIHWVKQ<br>APGQRLEWIGAIYP<br>GNSDTHYNQKFQG<br>KVTITRDTASTAY<br>MELSSLTSEDTAVY<br>YCTRSSYYYDGSL<br>FASWGQGTLTVS<br>SGGGGSGGGGSG<br>GGGSDIVMTQTPL<br>SLSVTPGQQASISC<br>KSSQSIVHSNGNTY<br>LYWYLQKPGQPPQ<br>LLIYRVSNRFSGP<br>DRFSGSGSGTDFT<br>LKISRVEAEDVGVY |

|            |                           |                                   |                              |    |  |
|------------|---------------------------|-----------------------------------|------------------------------|----|--|
|            |                           |                                   |                              |    | YCFQGSHPFTFG<br>QGTKLEIK   |
| <b>120</b> | BCMA-12<br>HL x CD3<br>HL | BC H1 38-C1-F12<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNYWIHWVKQ<br>APGQRLEWIGAIYP<br>GNSDTHYNQKFQG<br>KVTITRDTASTAY<br>MELSSLTSEDTAVY<br>YCTRSSYYYDGSL<br>FASWGQGTLVTVS<br>SGGGGSGGGGSG<br>GGGSDIVMTQTPL<br>SLSVTPGQQASISC<br>KSSQSIVHSNGNTY<br>LYWYLQKPGQPPQ<br>LLIYRVSNRFSGVP<br>DRFSGSGSGTDFT<br>LKISRVEAEDVGVY<br>YCFQGSHPFTFG<br>QGTKLEIKSGGGG<br>SEVQLVESGGLV<br>QPGGSLKLSCAAS<br>GFTFNKYAMNWVR<br>QAPGKGLEWVARI<br>RSKYNNYATYYAD<br>SVKDRFTISRDDSK<br>NTAYLQMNNLKTE<br>DTAVYYCVRHGNF<br>GNSYISYWAYWGQ<br>GTLTVSSGGGGS<br>GGGGSGGGGSQT<br>VVTQEPLTVSPG<br>GTVTLTCGSSTGA<br>VTSGNYPNWVQQ<br>KPGQAPRGLIGGT<br>KFLAPGTPARFSG<br>SLLGGKAALTLSGV<br>QPEDEAEYYCV<br>LWYSNRWVFGGG<br>TKLTVL |
| <b>121</b> | BCMA-13                   | BC H1 39-B2-A4                    | VH CDR1                      | aa | NYWIH  |
| <b>122</b> | BCMA-13                   | BC H1 39-B2-A4                    | VH CDR2                      | aa | AIYPGNSDTHYNQ<br>K FQG   |
| <b>123</b> | BCMA-13                   | BC H1 39-B2-A4                    | VH CDR3                      | aa | SSYYYDGSLFAS   |
| <b>124</b> | BCMA-13                   | BC H1 39-B2-A4                    | VL CDR1                      | aa | KSSQSIVHSNGNTY<br>LY   |
| <b>125</b> | BCMA-13                   | BC H1 39-B2-A4                    | VL CDR2                      | aa | RVSNRFS  |
| <b>126</b> | BCMA-13                   | BC H1 39-B2-A4                    | VL CDR3                      | aa | FQGSTLPFT  |
| <b>127</b> | BCMA-13                   | BC H1 39-B2-A4                    | VH                           | aa | QVQLVQSGAVVAK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNYWIHWVKQ<br>APGQRLEWMGAIY   |

|            |                           |                                  |                              |    |   |
|------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------------|----|---|
|            |                           |                                  |                              |    | PGNSDTHYNQKFQ<br>GRVTLTTDTSASTA<br>YMELESSLRNEDTA<br>VYYCTRSSYYYDG<br>SLF<br>ASWGQGTLTVSS   |
| <b>128</b> | BCMA-13                   | BC H1 39-B2-A4                   | VL                           | aa | DIVMTQTPLSLSVT<br>PGQQQASISCKSSQ<br>SIVHSNGNTYLYW<br>YLQKPGQPPQLLIY<br>RVSNRFSGVPDFR<br>SGSGSGTDFTLKIS<br>RVEAEDVGVYYCF<br>QGSTLPFTFGQGT<br>K LEIK  |
| <b>129</b> | BCMA-13                   | BC H1 39-B2-A4                   | scFv                         | aa | QVQLVQSGAVVAK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNYWIHWVKQ<br>APGQRLEWMGAIY<br>PGNSDTHYNQKFQ<br>GRVTLTTDTSASTA<br>YMELESSLRNEDTA<br>VYYCTRSSYYYDG<br>SLFASWGQGTLVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGSDIVMTQT<br>PLSLSVTGQQASI<br>SCKSSQSIVHSNG<br>NTYLYWYLQKPGQ<br>PPQLLIYRVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKISRVEAEDV<br>GVYYCFQGSTL<br>PFTFGQGTKLEIK                  |
| <b>130</b> | BCMA-13<br>HL x CD3<br>HL | BC H1 39-B2-A4<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | QVQLVQSGAVVAK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNYWIHWVKQ<br>APGQRLEWMGAIY<br>PGNSDTHYNQKFQ<br>GRVTLTTDTSASTA<br>YMELESSLRNEDTA<br>VYYCTRSSYYYDG<br>SLFASWGQGTLVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGSDIVMTQT<br>PLSLSVTGQQASI<br>SCKSSQSIVHSNG<br>NTYLYWYLQKPGQ<br>PPQLLIYRVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKISRVEAEDV<br>GVYYCFQGSTL<br>PFTFGQGTKLEIK<br>GGSEVQLVESGGG |

|            |         |                 |         |    |  |
|------------|---------|-----------------|---------|----|--|
|            |         |                 |         |    | LVQPGGSLKLS<br>ASGFTFNKYAMNW<br>VRQAPGKGLEWVA<br>RIRSKYNNYATYYA<br>DSVKDRFTISRDDS<br>KNTAYLQMNNLKT<br>EDTAVYYCVRHGN<br>FGNSYISYWAYWG<br>QGTLVTVSSGGGG<br>SGGGGSGGGGSQ<br>TVVTQEPLTVSPG<br>GTVTLCGSSTGA<br>VTSGNYPNWVQQ<br>KPGQAPRGLIGGT<br>KFLAPGTPARFSG<br>SLLGGKAALTLSGV<br>QPEDEAEYYCV<br>LWYSNRWVFGGG<br>TK LTVL |
| <b>131</b> | BCMA-14 | BC H1 39-B2-F12 | VH CDR1 | aa | NYWIH  |
| <b>132</b> | BCMA-14 | BC H1 39-B2-F12 | VH CDR2 | aa | AIYPGNSDTHYNQ<br>KFQG  |
| <b>133</b> | BCMA-14 | BC H1 39-B2-F12 | VH CDR3 | aa | SSYYYDGSLFAS   |
| <b>134</b> | BCMA-14 | BC H1 39-B2-F12 | VL CDR1 | aa | KSSQSIVHSNGNTY<br>LY   |
| <b>135</b> | BCMA-14 | BC H1 39-B2-F12 | VL CDR2 | aa | RVSNRFS  |
| <b>136</b> | BCMA-14 | BC H1 39-B2-F12 | VL CDR3 | aa | FQGSHLPFT  |
| <b>137</b> | BCMA-14 | BC H1 39-B2-F12 | VH      | aa | QVQLVQSGAVVAK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNYWIHWVKQ<br>APGQRLEWMGAIY<br>PGNSDTHYNQKFQ<br>GRVTLTTDTSASTA<br>YMELSSLRNEDTA<br>VYYCTRSSYYDG<br>SLFASWGQGTLVT<br>VSS   |
| <b>138</b> | BCMA-14 | BC H1 39-B2-F12 | VL      | aa | DIVMTQTPLSLSVT<br>PGQQASISCKSSQ<br>SIVHSNGNTYLYW<br>YLQKPGQPPQLLIY<br>RVSNRFSGVPDRF<br>SGSGSGTDFTLKIS<br>RVEAEDVGVYYCF<br>Q<br>GSHLPFTFGQGTK<br>LEIK   |
| <b>139</b> | BCMA-14 | BC H1 39-B2-F12 | scFv    | aa | QVQLVQSGAVVAK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNYWIHWVKQ<br>APGQRLEWMGAIY<br>PGNSDTHYNQKFQ<br>GRVTLTTDTSASTA  |

|            |                           |                                   |                              |    |   |
|------------|---------------------------|-----------------------------------|------------------------------|----|---|
|            |                           |                                   |                              |    | YME <del>LSSLRNEDTA</del><br>VYYCTRSSYYDG<br>SLFASWGQGTLVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGS <del>DIVMTQT</del><br>PLSLSVTPGQQASI<br>SCKSSQSIVHSNG<br>NTYLYWYLQKPGQ<br>PPQLLIYRVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKISRVEAEDV<br>GVYYCFQGSH<br>LPFTFGQGT <del>KLEIK</del>  |
| <b>140</b> | BCMA-14<br>HL x CD3<br>HL | BC H1 39-B2-F12<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | QVQLVQSGAVVAK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNYWIHWVVKQ<br>APGQRLEWMGAIY<br>PGNSDTHYNQKFQ<br>GRVTLTTDTSASTA<br>YME <del>LSSLRNEDTA</del><br>VYYCTRSSYYDG<br>SLFASWGQGTLVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGS <del>DIVMTQT</del><br>PLSLSVTPGQQASI<br>SCKSSQSIVHSNG<br>NTYLYWYLQKPGQ<br>PPQLLIYRVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKISRVEAEDV<br>GVYYCFQGSHLPF<br>TFGQGT <del>KLEIKSGG</del><br>GGSEVQLVESGGG<br>LVQPGGSLKLSCA<br>ASGFTFNKYAMNW<br>VRQAPGKGLEWVA<br>RIRSKYNNYATYYA<br>DSVKDRFTISRDDS<br>KNTAYLQMNNLKT<br>EDTAVYYCVRHGN<br>FGNSYISYWAYWG<br>QGTLTVSSGGGG<br>SGGGGS <del>GGGGSQ</del><br>TVVTQEPLSTVSPG<br>GTVTLTCGSSTGA<br>VTSGNYPNWVQQ<br>KPGQAPRGLIGGT<br>KFLAPGTPARFSG<br>SLLGGKAALTLSGV<br>QPEDEAEYYCV<br>LWYSNRWVFGGG<br>TK LTVL |
| <b>141</b> | BCMA-15                   | BC H1 39-C9-A4                    | VH CDR1                      | aa | SYWIH   |
| <b>142</b> | BCMA-15                   | BC H1 39-C9-A4                    | VH CDR2                      | aa | AIYPGNSDTHYN  |

|            |                           |                                  |                          |    |  |
|------------|---------------------------|----------------------------------|--------------------------|----|--|
|            |                           |                                  |                          |    | QKFQG  |
| <b>143</b> | BCMA-15                   | BC H1 39-C9-A4                   | VH CDR3                  | aa | SSYYYDGSLFAD   |
| <b>144</b> | BCMA-15                   | BC H1 39-C9-A4                   | VL CDR1                  | aa | KSSQSIVHSNGNTLY  |
| <b>145</b> | BCMA-15                   | BC H1 39-C9-A4                   | VL CDR2                  | aa | RVSNRFS  |
| <b>146</b> | BCMA-15                   | BC H1 39-C9-A4                   | VL CDR3                  | aa | FQGSTLPFT  |
| <b>147</b> | BCMA-15                   | BC H1 39-C9-A4                   | VH                       | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGTSVKVSCKASG<br>YTFTSYWIHWVKQ<br>APGQRLEWIGAIYP<br>GNSDTHYNQKFQG<br>RVTLTRDTSASTAY<br>MELSSLRSEDSA<br>VYYCTRSSYYYDG<br>SLF<br>ADWGQGTLTVSS   |
| <b>148</b> | BCMA-15                   | BC H1 39-C9-A4                   | VL                       | aa | DIVMTQTPLSLSVT<br>PG<br>QPASISCKSSQSIV<br>HSNGNTLYWYLNQ<br>KPGQPPQLIYRVS<br>NRFSGVPDRFSGS<br>GSGTDFTLKISRVE<br>AEDVGVYYCF<br>QGSTLPFTFGQGT<br>K LEIK   |
| <b>149</b> | BCMA-15                   | BC H1 39-C9-A4                   | scFv                     | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGTSVKVSCKASG<br>YTFTSYWIHWVKQ<br>APGQRLEWIGAIYP<br>GNSDTHYNQKFQG<br>RVTLTRDTSASTAY<br>MELSSLRSEDSA<br>YYCTRSSYYYDGS<br>LFADWGQGTLTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIVMTQTP<br>LSLSVTPGQPASIS<br>CKSSQSIVHSNGN<br>TYLYWYLQKPGQP<br>PQLLIYRVSNRFSG<br>VPDRFSGSGSGTD<br>FTLKISRVEAEDVG<br>VYYCFQGST<br>LPFTFGQGTKLEIK |
| <b>150</b> | BCMA-15<br>HL x CD3<br>HL | BC H1 39-C9-A4<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecífica | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGTSVKVSCKASG<br>YTFTSYWIHWVKQ<br>APGQRLEWIGAIYP<br>GNSDTHYNQKFQG<br>RVTLTRDTSASTAY<br>MELSSLRSEDSA<br>YYCTRSSYYYDGS  |

|            |         |                 |         |    |  |
|------------|---------|-----------------|---------|----|--|
|            |         |                 |         |    | LFADWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIVMTQTP<br>LSLSVTGQPASIS<br>CKSSQSIVHSNGN<br>TYLYWYLQKPGQP<br>PQLLIYRVSNRFSG<br>VPDRFSGSGSGTD<br>FTLKISRVEAEDVG<br>VYYCFQGSTLPFTF<br>GQGTKLEIKSGGG<br>GSEVQLVESGGGL<br>VQPGGSLKLSCAA<br>SGFTFNKYAMNWV<br>RQAPGKGLEWVAR<br>IRSKYNNYATYYAD<br>SVKDRFTISRDDSK<br>NTAYLQMNNLKTE<br>DTAVYYCVRHGNF<br>GNSYISYWAWGQ<br>GTLTVSSGGGGS<br>GGGGSGGGGSQT<br>VVTQEPLTVSPG<br>GTVTLTCGSSTGA<br>VTSGNYPNWVQQ<br>KPGQAPRGLIGGT<br>KFLAPGTPARFSG<br>SLLGGKAALTLSGV<br>QPEDEAEYYCV<br>LWYSNRWVFGGG<br>TK LTVL |
| <b>151</b> | BCMA-16 | BC H1 39-C9-F12 | VH CDR1 | aa | SYWIH  |
| <b>152</b> | BCMA-16 | BC H1 39-C9-F12 | VH CDR2 | aa | AIYPGNSDTHYNQ<br>KFQG  |
| <b>153</b> | BCMA-16 | BC H1 39-C9-F12 | VH CDR3 | aa | SSYYYDGSLFAD   |
| <b>154</b> | BCMA-16 | BC H1 39-C9-F12 | VL CDR1 | aa | KSSQSIVHSNGNTY<br>LY   |
| <b>155</b> | BCMA-16 | BC H1 39-C9-F12 | VL CDR2 | aa | RVSNRFS  |
| <b>156</b> | BCMA-16 | BC H1 39-C9-F12 | VL CDR3 | aa | FQGSHLPFT  |
| <b>157</b> | BCMA-16 | BC H1 39-C9-F12 | VH      | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGTSVKVSCKASG<br>YTFTSYWIHWVKQ<br>APGQRLEWIGAIYP<br>GNSDTHYNQKFQG<br>RVTLTRDTSASTAY<br>MELSSLRSEDSAV<br>YYCTRSSYYYDGS<br>LF<br>ADWGQGTLTVSS   |
| <b>158</b> | BCMA-16 | BC H1 39-C9-F12 | VL      | aa | DIVMTQTPLSLSVT<br>PGQPASISCKSSQ<br>SIVHSNGNTYLYW<br>YLQKPGQPPQLIY  |

|            |                           |                                   |                              |    |   |
|------------|---------------------------|-----------------------------------|------------------------------|----|---|
|            |                           |                                   |                              |    | RVSNRFSGVPDRF<br>SGSGSGTDFTLKIS<br>RVEAEDVGVYYCF<br>QGSHLPFTFGQGT<br>K LEIK   |
| <b>159</b> | BCMA-16                   | BC H1 39-C9-F12                   | scFv                         | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGTSVKVSCKASG<br>YTFTSYWIHWVKQ<br>APGQRLEWIGAIYP<br>GNSDTHYNQKFQG<br>RVTLTRDTSASTAY<br>MELSSLRSEDSAV<br>YYCTRSSYYYDGS<br>LFADWGQGTLTVT<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIVMTQTP<br>LSLSVTPGQPASIS<br>CKSSQSIVHSNGN<br>TYLYWYLQKPGQP<br>PQLLIYRVSNRFSG<br>VPDRFSGSGSGTD<br>FTLKISRVEAEDVG<br>VYYCFQGSH<br>LPFTFGQGTKLEIK  |
| <b>160</b> | BCMA-16<br>HL x CD3<br>HL | BC H1 39-C9-F12<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGTSVKVSCKASG<br>YTFTSYWIHWVKQ<br>APGQRLEWIGAIYP<br>GNSDTHYNQKFQG<br>RVTLTRDTSASTAY<br>MELSSLRSEDSAV<br>YYCTRSSYYYDGS<br>LFADWGQGTLTVT<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIVMTQTP<br>LSLSVTPGQPASIS<br>CKSSQSIVHSNGN<br>TYLYWYLQKPGQP<br>PQLLIYRVSNRFSG<br>VPDRFSGSGSGTD<br>FTLKISRVEAEDVG<br>VYYCFQGSHLPFT<br>FGQGTKLEIKSGG<br>GGSEVQLVESGGG<br>LVQPGGSLKLSCA<br>ASGFTFNKYAMNW<br>VRQAPGKGLEWVA<br>RIRSKYNNYATYYA<br>DSVKDRFTISRDDS<br>KNTAYLQMNNLKT<br>EDTAVYYCVRHGN<br>FGNSYISYWAYWG<br>QGTLVTVSSGGGG<br>SGGGGSGGGGSQ |

|            |         |                |         |    |   |
|------------|---------|----------------|---------|----|---|
|            |         |                |         |    | TVVTQEPLSTVSPG<br>GTVTLTCGSSTGA<br>VTSGNYPNWVQQ<br>KPGQAPRGLIGGT<br>KFLAPGTPARFSG<br>SLLGGKAALTLSGV<br>QPEDEAEYYCV<br>LWYSNRWVFGGG<br>TK LTVL   |
| <b>161</b> | BCMA-17 | BC C3 33-D7-E6 | VH CDR1 | aa | NFDMA   |
| <b>162</b> | BCMA-17 | BC C3 33-D7-E6 | VH CDR2 | aa | SITTGADHAIYADS<br>VKG   |
| <b>163</b> | BCMA-17 | BC C3 33-D7-E6 | VH CDR3 | aa | HGYYDGYHLFDY  |
| <b>164</b> | BCMA-17 | BC C3 33-D7-E6 | VL CDR1 | aa | RASQGISNYLN   |
| <b>165</b> | BCMA-17 | BC C3 33-D7-E6 | VL CDR2 | aa | YTSNLQS   |
| <b>166</b> | BCMA-17 | BC C3 33-D7-E6 | VL CDR3 | aa | QQYDISSYT   |
| <b>167</b> | BCMA-17 | BC C3 33-D7-E6 | VH      | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GADHAIYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMDSLRAEDTAV<br>Y<br>YCVRHGYYDGYHL<br>F<br>DYWGQGTLTVSS  |
| <b>168</b> | BCMA-17 | BC C3 33-D7-E6 | VL      | aa | DIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVTTICRASQ<br>GISNYLNWYQQKQP<br>GKAPKPLIYYTSNL<br>QSGVPSRFSGSGS<br>GTDYTLTISSLQPE<br>DFATYYCQQYDISS<br>Y TFGQGTKLEIK   |
| <b>169</b> | BCMA-17 | BC C3 33-D7-E6 | scFv    | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GADHAIYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMDSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWQGQGTLTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSL SASVGDRVTT<br>CRASQGISNYLNW<br>YQQKPGKAPKPLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDF<br>ATYYCQQYDISSYT |

|            |                           |                                  |                       |    | FGQGTKLEIK   |
|------------|---------------------------|----------------------------------|-----------------------|----|--|
| <b>170</b> | BCMA-17<br>HL x CD3<br>HL | BC C3 33-D7-E6<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula biespecífica | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GADHAIYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMDSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSL SASVGDRVTIT<br>CRASQGISNYLNW<br>YQQKPGKAPKPLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDFATYYCQ<br>QYDISSYTFGQGTK<br>LEIKSGGGSEVQL<br>VESGGGLVQPGGS<br>LKLSCAASGFTFNK<br>YAMNWVRQAPGK<br>GLEWVARIRSKYN<br>NYATYYADSVKDR<br>FTISRDDSKNTAYL<br>QMNNLKTEDTAVY<br>YCVRHGNFGNSYI<br>SYWAYWGQGTLV<br>TVSSGGGGSGGG<br>GSGGGGSQTVVT<br>QEPLSTVSPGGTV<br>TLTCGSSTGAVENTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWVFGGGTKLTVL |
| <b>171</b> | BCMA-18                   | BC C3 33-D7-E6B1                 | VH CDR1               | aa | NFDMA  |
| <b>172</b> | BCMA-18                   | BC C3 33-D7-E6B1                 | VH CDR2               | aa | SITTGADHAIYADS<br>VKG  |
| <b>173</b> | BCMA-18                   | BC C3 33-D7-E6B1                 | VH CDR3               | aa | HGYYDGYHLFDY   |
| <b>174</b> | BCMA-18                   | BC C3 33-D7-E6B1                 | VL CDR1               | aa | RASQGISNYLN  |
| <b>175</b> | BCMA-18                   | BC C3 33-D7-E6B1                 | VL CDR2               | aa | YTSNLQS  |
| <b>176</b> | BCMA-18                   | BC C3 33-D7-E6B1                 | VL CDR3               | aa | MGQTISSYT  |
| <b>177</b> | BCMA-18                   | BC C3 33-D7-E6B1                 | VH                    | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG   |

|            |                           |                                 |                       |    |  |
|------------|---------------------------|---------------------------------|-----------------------|----|--|
|            |                           |                                 |                       |    | FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GADHAIYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMDSLRAEDTAV<br>Y<br>YCVRHGYYDGYHL<br>FD<br>YWGQGTLTVSS   |
| <b>178</b> | BCMA-18                   | BC C3 33-D7-E6B1                | VL                    | aa | DIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVITCRASQ<br>GISNYLNWYQQKP<br>GKAPKPLIYYTSNL<br>QSGVPSRFSGSGS<br>GTDYTLTISSLQPE<br>DFATYYCMGQTIISS<br>Y TFGQGKTLEIK   |
| <b>179</b> | BCMA-18                   | BC C3 33-D7-E6B1                | scFv                  | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GADHAIYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMDSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSL SASVGDRVTIT<br>CRASQGISNYLNW<br>YQQKPGKAPKPLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDFATYYCM<br>GQTISSYTF<br>GQGTKEIK |
| <b>180</b> | BCMA-18<br>HL x CD3<br>HL | BC C3 33-D7-E6B1<br>HL x CD3 HL | Molécula biespecífica | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GADHAIYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMDSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSL SASVGDRVTIT<br>CRASQGISNYLNW<br>YQQKPGKAPKPLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDFATYYCM<br>GQTISSYTFGQGTK        |

|            |         |                |         |    |  |
|------------|---------|----------------|---------|----|--|
|            |         |                |         |    | LEIKSGGGGSEVQL<br>VESGGGLVQPGGS<br>LKLSCAASGFTFNK<br>YAMNWVRQAPGK<br>GLEWVARIRSKYN<br>NYATYYADSVKDR<br>FTISRDDSKNTAYL<br>QMNNLKTEDTAVY<br>YCVRHGNFGNSYI<br>SYWAYWGQGTLV<br>TVSSGGGGSGGG<br>GSGGGGSQTVVT<br>QEPLSTVSPGGTV<br>TLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTKFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RW VFGGGTKLTVL |
| <b>181</b> | BCMA-19 | BC C3 33-F8-E6 | VH CDR1 | aa | NFDMA  |
| <b>182</b> | BCMA-19 | BC C3 33-F8-E6 | VH CDR2 | aa | SITTGADHAIYADS<br>VKG  |
| <b>183</b> | BCMA-19 | BC C3 33-F8-E6 | VH CDR3 | aa | HGYYDGYHLFDY   |
| <b>184</b> | BCMA-19 | BC C3 33-F8-E6 | VL CDR1 | aa | RASQGISNYLN  |
| <b>185</b> | BCMA-19 | BC C3 33-F8-E6 | VL CDR2 | aa | YTSLNQSL   |
| <b>186</b> | BCMA-19 | BC C3 33-F8-E6 | VL CDR3 | aa | QQYDISSY   |
| <b>187</b> | BCMA-19 | BC C3 33-F8-E6 | VH      | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GADHAIYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>Y<br>YCVRHGYGDGYHL<br>F<br>DYWGQGTLTVSS   |
| <b>188</b> | BCMA-19 | BC C3 33-F8-E6 | VL      | aa | DIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVTITCRASQ<br>GISNYLNWYQQKPG<br>GKAPKPLIYYTSNL<br>QSGVPSRFGS<br>GSGTDYTLTISSLQ<br>PE<br>DFATYYCQQYDISS<br>YTFGQGTTKLEIK   |
| <b>189</b> | BCMA-19 | BC C3 33-F8-E6 | scFv    | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GADHAIYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY   |

|            |                           |                                  |                              |    |   |
|------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------------|----|---|
|            |                           |                                  |                              |    | LQMNSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLTVT<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSLSASVGDRVTIT<br>CRASQGISNYLNW<br>YQQKPGKAPKPLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDFATYYCQ<br>QYDISSYTF<br>GQGTKEIK  |
| <b>190</b> | BCMA-19<br>HL x CD3<br>HL | BC C3 33-F8-E6<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PG GSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GADHAIYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLTVT<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSLSASVGDRVTIT<br>CRASQGISNYLNW<br>YQQKPGKAPKPLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDFATYYCQ<br>QYDISSYTFGQGTK<br>LEIKSGGGGSEVQL<br>VESGGGLVQPGGS<br>LKLSCAASGFTFNK<br>YAMNWVRQAPGK<br>GLEWVARIRSKYN<br>NYATYYADSVKDR<br>FTISRDDSKNTAYL<br>QMNNLKTEDTAVY<br>YCVRHGNFGNSYI<br>SYWAYWGQGTLV<br>TVSSGGGGSGGG<br>GSGGGGSQTVVT<br>QEPLSTVSPGGTV<br>TLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTKFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQP<br>EDEAEYYCVLWYS<br>N<br>RWVFGGGTKLTVL |
| <b>191</b> | BCMA-20                   | BC C3 33-F8-<br>E6B1             | VH CDR1                      | aa | NFDMA   |

|            |                           |                                 |                              |    |  |
|------------|---------------------------|---------------------------------|------------------------------|----|--|
| <b>192</b> | BCMA-20                   | BC C3 33-F8-E6B1                | VH CDR2                      | aa | SITTGADHAIYADS<br>VKG  |
| <b>193</b> | BCMA-20                   | BC C3 33-F8-E6B1                | VH CDR3                      | aa | HGYYDGYHLFDY   |
| <b>194</b> | BCMA-20                   | BC C3 33-F8-E6B1                | VL CDR1                      | aa | RASQGISNYLN  |
| <b>195</b> | BCMA-20                   | BC C3 33-F8-E6B1                | VL CDR2                      | aa | YTSNLQS  |
| <b>196</b> | BCMA-20                   | BC C3 33-F8-E6B1                | VL CDR3                      | aa | MGQTISSYT  |
| <b>197</b> | BCMA-20                   | BC C3 33-F8-E6B1                | VH                           | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GADHAIYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YY<br>CVRHGYYDGYHLF<br>DY<br>WGQGTLTVSS   |
| <b>198</b> | BCMA-20                   | BC C3 33-F8-E6B1                | VL                           | aa | DIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVTITCRASQ<br>GISNYLNWYQQKP<br>GKAPKPLIYYTSNL<br>QSGVPSRFSGSGS<br>GTDYTLTISSLQPE<br>DFATYYCMGQTSS<br>Y TFGQGTKLEIK  |
| <b>199</b> | BCMA-20                   | BC C3 33-F8-E6B1                | scFv                         | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GADHAIYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLTV<br>SSGGGGSSGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSLSASVGDRVTIT<br>CRASQGISNYLNW<br>YQQKPGKAPKPLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDFATYYCM<br>GQTISSYTFGQGTK<br>LEIK |
| <b>200</b> | BCMA-20<br>HL x CD3<br>HL | BC C3 33-F8-E6B1<br>HL x CD3 HL | Molécula<br>biespecífic<br>a | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GADHAIYADSVKG   |

|     |         |                |         |    |   |
|-----|---------|----------------|---------|----|---|
|     |         |                |         |    | RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLVT<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSL SASVGDRVTIT<br>CRASQGISNYLNW<br>YQQKPGKAPKPLIY<br>YTSLNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDFATYYCM<br>GQTISSYTFGQGTK<br>LEIKSGGGGSEVQL<br>VESGGGLVQPGGS<br>LKLSCAASGFTFNK<br>YAMNWVRQAPGK<br>GLEWVARIRSKYN<br>NYATYYADSVKDR<br>FTISRDDSNTAYL<br>QMNNLKTEDTAVY<br>YCVRHGNFGNSYI<br>SYWAYWGQGTLV<br>TVSSGGGGSGGG<br>GSGGGGSQTVVT<br>QEPLSTVSPGGTV<br>TLTCGSSTGAVENT<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTFLA<br>PGTPARFSG<br>SLLGGKAALTLSGV<br>QP<br>EDEAEYYCVLWYS<br>NR W<br>VFGGGTKLTVL |
| 201 | BCMA-21 | BC C3 33-F9-E6 | VH CDR1 | aa | NFDMA   |
| 202 | BCMA-21 | BC C3 33-F9-E6 | VH CDR2 | aa | SITTGADHAIYADS<br>VKG   |
| 203 | BCMA-21 | BC C3 33-F9-E6 | VH CDR3 | aa | HGYYDGYHLFDY  |
| 204 | BCMA-21 | BC C3 33-F9-E6 | VL CDR1 | aa | RASQGISNYLN   |
| 205 | BCMA-21 | BC C3 33-F9-E6 | VL CDR2 | aa | YTSLNQS   |
| 206 | BCMA-21 | BC C3 33-F9-E6 | VL CDR3 | aa | QQYDISSYT   |
| 207 | BCMA-21 | BC C3 33-F9-E6 | VH      | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GADHAIYADS<br>VKGRFTISRDNAKN<br>T<br>LYLQMDSLRSEDT<br>AV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>L   |

|            |                           |                                  |                              |    |  |
|------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------------|----|--|
|            |                           |                                  |                              |    | FDYWGQGTLVTVS<br>S   |
| <b>208</b> | BCMA-21                   | BC C3 33-F9-E6                   | VL                           | aa | DIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVTCRASQ<br>GISNYLNWYQQKP<br>GKAPKPLIYYTSNL<br>QSGVPSRFSG<br>SGSGTDYTLTISSL<br>QPE<br>DFATYYCQQYDISS<br>YTFGQGTKEIK   |
| <b>209</b> | BCMA-21                   | BC C3 33-F9-E6                   | scFv                         | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GADHAIYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMDSLRSEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSLSASVGDRVTIS<br>CRASQGISNYLNW<br>YQQKPGKAPKPLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDFA<br>TYYCQQYDISSYTF<br>GQ GTKLEIK   |
| <b>210</b> | BCMA-21<br>HL x CD3<br>HL | BC C3 33-F9-E6<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GADHAIYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMDSLRSEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSLSASVGDRVTIS<br>CRASQGISNYLNW<br>YQQKPGKAPKPLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDFATYYCQ<br>QYDISSYTFGQGTK<br>LEIKSGGGGSEVQL<br>VESGGGLVQPGGS<br>LKLSCAASGFTFNK<br>YAMNWVRQAPGK<br>GLEWVARIRSKYN<br>NYATYYADSVKDR |

|            |         |                    |         |    |   |
|------------|---------|--------------------|---------|----|---|
|            |         |                    |         |    | FTISRDDSKNTAYL<br>QMNNLKTEDTAVY<br>YCVRHGNFGNSYI<br>SYWAYWGQGTLV<br>TVSSGGGGSGGG<br>GSGGGGSQTVVT<br>QEPLSLTVSPGGTV<br>TLTCGSSTGAVENTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RW VFGGGTKLTVL |
| <b>211</b> | BCMA-22 | BC C3 33-F9-E6B1-E | VH CDR1 | aa | NFDMA   |
| <b>212</b> | BCMA-22 | BC C3 33-F9-E6B1-E | VH CDR2 | aa | SITTGADHAIYAES<br>VKG   |
| <b>213</b> | BCMA-22 | BC C3 33-F9-E6B1-E | VH CDR3 | aa | HGYYDGYHLFDY  |
| <b>214</b> | BCMA-22 | BC C3 33-F9-E6B1-E | VL CDR1 | aa | RASQGISNYLN   |
| <b>215</b> | BCMA-22 | BC C3 33-F9-E6B1-E | VL CDR2 | aa | YTSNLQS   |
| <b>216</b> | BCMA-22 | BC C3 33-F9-E6B1-E | VL CDR3 | aa | MGQTISSYT   |
| <b>217</b> | BCMA-22 | BC C3 33-F9-E6B1-E | VH      | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GADHAIYAESVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMDSLRSEDTAV<br>Y<br>YCVRHGYDGYHL<br>FD<br>YWGQGTLTVSS   |
| <b>218</b> | BCMA-22 | BC C3 33-F9-E6B1-E | VL      | aa | DIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVTISCRASQ<br>GISNYLNWYQQKPG<br>GKAPKPLIYYTSNL<br>QSGVPSRFSGSGS<br>GTDYTLTISSLQPE<br>DFATYYCMGQTII<br>Y TFGQGTLKLEIK   |
| <b>219</b> | BCMA-22 | BC C3 33-F9-E6B1-E | scFv    | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GADHAIYAESVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMDSLRSEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH  |

|            |                           |                                       |                              |    |  |
|------------|---------------------------|---------------------------------------|------------------------------|----|--|
|            |                           |                                       |                              |    | LFDYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSL SASVGDRVTIS<br>CRASQGISNYLNW<br>YQQKPGKAPKPLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPED<br>FATYYCMGQTSS<br>YTFGQGTKEIK   |
| <b>220</b> | BCMA-22<br>HL x CD3<br>HL | BC C3 33-F9-<br>E6B1-E<br>HL x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GADHAIYAESVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMDSLRSEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSL SASVGDRVTIS<br>CRASQGISNYLNW<br>YQQKPGKAPKPLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDFATYYCM<br>GQTISSYTFGQGTK<br>LEIKSGGGGSEVQL<br>VESGGGLVQPGGS<br>LKLSCAASGFTFNK<br>YAMNWVRQAPGK<br>GLEWVARIRSKYN<br>NYATYYADSVKDR<br>FTISRDDSKNTAYL<br>QMNNLKTEDTAVY<br>YCVRHGNFGNSYI<br>SYWAYWGQGTLV<br>TVSSGGGGSGGG<br>GSGGGGSQTVVT<br>QEPLSTVSPGGTV<br>TLTCGSSTGAVENTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTSGVQP<br>EDEAEYYCWLWS<br>N<br>RWVFGGGTKLTVL |
| <b>221</b> | BCMA-23                   | BC C3 33-F10-<br>E6B1                 | VH CDR1                      | aa | NFDMA  |
| <b>222</b> | BCMA-23                   | BC C3 33-F10-<br>E6B1                 | VH CDR2                      | aa | SITTGADHAIYADS<br>VKG  |

|            |                           |                                  |                       |    |   |
|------------|---------------------------|----------------------------------|-----------------------|----|---|
| <b>223</b> | BCMA-23                   | BC C3 33-F10-E6B1                | VH CDR3               | aa | HGYYDGYHLFDY  |
| <b>224</b> | BCMA-23                   | BC C3 33-F10-E6B1                | VL CDR1               | aa | RASQGISNYLN   |
| <b>225</b> | BCMA-23                   | BC C3 33-F10-E6B1                | VL CDR2               | aa | YTSNLQS   |
| <b>226</b> | BCMA-23                   | BC C3 33-F10-E6B1                | VL CDR3               | aa | MGQTISSYT   |
| <b>227</b> | BCMA-23                   | BC C3 33-F10-E6B1                | VH                    | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGRSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APAKGLEWVSSITT<br>GADHAIYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRAEDTA<br>VYYCVRHGYYDGY<br>H<br>LFDYWGQGTLVTV<br>SS   |
| <b>228</b> | BCMA-23                   | BC C3 33-F10-E6B1                | VL                    | aa | DIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVITCRASQ<br>GISNYLNWYQQKP<br>GKAPKPLIYYTSNL<br>QSGVPSRFSGSGS<br>GTDFTLTSSLQPE<br>DFATYYCMGQTSS<br>YTFGQGTKLEIK  |
| <b>229</b> | BCMA-23                   | BC C3 33-F10-E6B1                | scFv                  | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGRSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APAKGLEWVSSITT<br>GADHAIYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSLSASVGDRVIT<br>CRASQGISNYLNW<br>YQQKPGKAPKLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDFTLTIS<br>SLQPED<br>FATYYCMGQTSSY<br>T FGQGTKLEIK |
| <b>230</b> | BCMA-23<br>HL x CD3<br>HL | BC C3 33-F10-E6B1<br>HL x CD3 HL | Molécula biespecífica | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGRSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APAKGLEWVSSITT<br>GADHAIYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV   |

|            |         |                |         |    |   |
|------------|---------|----------------|---------|----|---|
|            |         |                |         |    | YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWQGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSL SASVGDRV TIT<br>CRAS QGIS NYLNW<br>YQQKPGKAPKPLIY<br>YT S NLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDFTLTIS<br>SLQPEDFATYYCM<br>GQTISSYTFGQGTK<br>LEIKSGGGSEVQL<br>VESGGGLVQPGGS<br>LKLS CAA SGFTFNK<br>YAM NWVRQAPGK<br>GLEW VARIRSKYN<br>NYAT YYADSVKDR<br>FT ISR DDSKNTAYL<br>QMNN LKTEDTAVY<br>YCV RHGNFGNSYI<br>SYWAYWGQGTLV<br>TVSS GGGGSQTVVT<br>QE PSL TVSPGGTV<br>TL TCGS STGA VTS<br>GN YPNWV QQKPG<br>QA PRGLIGGT KFLA<br>PGT PARFS<br>GSLL GGKA ALTLSG<br>VQ<br>PEDE AE YYC VLWY<br>S<br>NRW VFGGGT KLT<br>L |
| <b>231</b> | BCMA-24 | BC B6 64-H5-A4 | VH CDR1 | aa | DYYIN   |
| <b>232</b> | BCMA-24 | BC B6 64-H5-A4 | VH CDR2 | aa | WIYFASGNSEYNQ<br>KFTG   |
| <b>233</b> | BCMA-24 | BC B6 64-H5-A4 | VH CDR3 | aa | LYDYDWYFDV  |
| <b>234</b> | BCMA-24 | BC B6 64-H5-A4 | VL CDR1 | aa | KSSQSLVHSNGNT<br>YLH  |
| <b>235</b> | BCMA-24 | BC B6 64-H5-A4 | VL CDR2 | aa | KVSNRFS   |
| <b>236</b> | BCMA-24 | BC B6 64-H5-A4 | VL CDR3 | aa | AETSHVPWT   |
| <b>237</b> | BCMA-24 | BC B6 64-H5-A4 | VH      | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGW<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSSS<br>TAYMELSSLRSEDT<br>AV<br>YFCASLYDYDWYF<br>DVWGQGTMVTVS<br>S  |

|            |                           |                                  |                              |    |   |
|------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------------|----|---|
| <b>238</b> | BCMA-24                   | BC B6 64-H5-A4                   | VL                           | aa | DIVMTQTPLSLSVT<br>PGQPASISCKSSQ<br>SLVHSNGNTYLHW<br>YLQKPGQSPQLLIY<br>KVSNRFSGVPDRF<br>SGSGSGTDFTLKIN<br>RVEAEDVGVYYCA<br>ETSHVPWTFGQGT<br>KLEIK  |
| <b>239</b> | BCMA-24                   | BC B6 64-H5-A4                   | scFv                         | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGW<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSSS<br>TAYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGSDIVMTQT<br>PLSLSVTPGQPASI<br>SCKSSQSLVHSNG<br>NTYLHWYLQKPGQ<br>SPQLLIYKVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKINRVEAEDV<br>GVYYCAETSHVPW<br>TFGQGTKLEIK   |
| <b>240</b> | BCMA-24<br>HL x CD3<br>HL | BC B6 64-H5-A4<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecífic<br>a | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGW<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSSS<br>TAYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGSDIVMTQT<br>PLSLSVTPGQPASI<br>SCKSSQSLVHSNG<br>NTYLHWYLQKPGQ<br>SPQLLIYKVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKINRVEAEDV<br>GVYYCAETSHVPW<br>TFGQGTKLEIKSGG<br>GGSEVQLVESGGG<br>LVQPGGSLKLSCA<br>ASGFTFNKYAMNW<br>VRQAPGKGLEWVA<br>RIRSKYNNYATYYA<br>DSVKDRFTISRDDS<br>KNTAYLQMNNLKT |

|            |         |                |         |    |  |
|------------|---------|----------------|---------|----|--|
|            |         |                |         |    | EDTAVYYCVRHGN<br>FGNSYISYWAWWG<br>QGTLTVSSGGGG<br>SGGGGSGGGGSQ<br>TVVTQEPLSTVSPG<br>GTVTLTCGSSTGA<br>VTSGNYPNWVQQ<br>KPGQAPRGLIGGT<br>KFLAPGTPARFSG<br>SLLGGKAALTLSGV<br>QPEDEAEYYCVLW<br>YSNRWVFGGGT<br>KLTVL |
| <b>241</b> | BCMA-25 | BC B6 64-H5-H9 | VH CDR1 | aa | DYYIN  |
| <b>242</b> | BCMA-25 | BC B6 64-H5-H9 | VH CDR2 | aa | WIYFASGNSEYNQ<br>KFTG  |
| <b>243</b> | BCMA-25 | BC B6 64-H5-H9 | VH CDR3 | aa | LYDYDWYFDV   |
| <b>244</b> | BCMA-25 | BC B6 64-H5-H9 | VL CDR1 | aa | KSSQLVHSNGNT<br>YLH  |
| <b>245</b> | BCMA-25 | BC B6 64-H5-H9 | VL CDR2 | aa | KVSNRFS  |
| <b>246</b> | BCMA-25 | BC B6 64-H5-H9 | VL CDR3 | aa | LTTSHVPWT  |
| <b>247</b> | BCMA-25 | BC B6 64-H5-H9 | VH      | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSSS<br>TAYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YF<br>DVWGQGTMVTVS<br>S  |
| <b>248</b> | BCMA-25 | BC B6 64-H5-H9 | VL      | aa | DIVMTQTPLSLSVT<br>PGQPASISCKSSQ<br>SLVHSNGNTYLHW<br>YLQKPGQSPQLLIY<br>KVSNRFSGVPDRF<br>SGSGSGTDFTLKIN<br>RVEAEDVGVYYCL<br>TTSHVPWTFGQGBT<br>KLEIK  |
| <b>249</b> | BCMA-25 | BC B6 64-H5-H9 | scFv    | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSSS<br>TAYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGSDIVMTQT<br>PLSLSVTPGQPASI        |

|            |                           |                                  |                              |    |  |
|------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------------|----|--|
|            |                           |                                  |                              |    | SCKSSQSLVHSNG<br>NTYLHWYLQKPGQ<br>SPQLLIYKVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKINRVEAEDV<br>GVYYCLTTS<br>HVPWTFGQQGTKE<br>IK  |
| <b>250</b> | BCMA-25<br>HL x CD3<br>HL | BC B6 64-H5-H9<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSSS<br>TAYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGS DIVMTQT<br>PLSLSVT PGQPASI<br>SCKSSQSLVHSNG<br>NTYLHWYLQKPGQ<br>SPQLLIYKVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKINRVEAEDV<br>GVYYCLTTSHVPW<br>TFGQGTKEIKSGG<br>GGSEVQLVESGGG<br>LVQPGGSLKLSCA<br>ASGFTFNKYAMNW<br>VRQAPGKGLEWVA<br>RIRSKYNNYATYYA<br>DSVKDRFTISRDDS<br>KNTAYLQMNNLKT<br>EDTAVYYCVRHGN<br>FGNSYISYWAWWG<br>QGTLTVSSGGGG<br>SGGGGS GGGGSQ<br>TVVTQEPLSTVSPG<br>GTVTLTCGSSTGA<br>VTSGNYPNWVQQ<br>KPGQAPRGLIGGT<br>KFLAPGTPARFSG<br>SLLGGKAAL<br>TLSGVQPEDEAEY<br>YC<br>VLWYSNRWVF GG<br>GT KLTVL |
| <b>251</b> | BCMA-26                   | BC B6 65-B5-A4                   | VH CDR1                      | aa | DYYIN  |
| <b>252</b> | BCMA-26                   | BC B6 65-B5-A4                   | VH CDR2                      | aa | WIYFASGNSEYNQ<br>KFTG  |
| <b>253</b> | BCMA-26                   | BC B6 65-B5-A4                   | VH CDR3                      | aa | LYDYDWYFDV   |
| <b>254</b> | BCMA-26                   | BC B6 65-B5-A4                   | VL CDR1                      | aa | KSSQSLVHSNGNT  |

|            |                           |                                  |                              |    | YLH   |
|------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------------|----|---|
| <b>255</b> | BCMA-26                   | BC B6 65-B5-A4                   | VL CDR2                      | aa | KVSNRFS   |
| <b>256</b> | BCMA-26                   | BC B6 65-B5-A4                   | VL CDR3                      | aa | AETSHVPWT   |
| <b>257</b> | BCMA-26                   | BC B6 65-B5-A4                   | VH                           | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSSS<br>TAYMELSSLRSEDT<br>A<br>VYFCASLYDYDWY<br>FDVWGQGTMVTV<br>SS   |
| <b>258</b> | BCMA-26                   | BC B6 65-B5-A4                   | VL                           | aa | DIVMTQTPLSLSVT<br>PGQPASISCKSSQ<br>SLVHSNGNTYLHW<br>YLQKPGQSPQLLIY<br>KVSNRFSGVPDRF<br>SGSGSGTDFTLKIS<br>RVEAEDVGVYYCA<br>ETSHVPWTFGQGT<br>KLEIK  |
| <b>259</b> | BCMA-26                   | BC B6 65-B5-A4                   | scFv                         | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSSS<br>TAYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGSDIVMTQT<br>PLSLSVTPGQPASI<br>SCKSSQSLVHSNG<br>NTYLHWYLQKPGQ<br>SPQLIYK<br>VSNRFSGVPDRFS<br>GSG<br>SGTDFTLKISRVEA<br>E<br>DVGVYYCAETSHV<br>P WTFGQGTTKLEIK |
| <b>260</b> | BCMA-26<br>HL x CD3<br>HL | BC B6 65-B5-A4<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSSS<br>TAYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT  |

|     |         |                |         |    |  |
|-----|---------|----------------|---------|----|--|
|     |         |                |         |    | VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGSDIVMTQT<br>PLSLSVTPGQPASI<br>SCKSSQSLVHSNG<br>NTYLHWYLQKPGQ<br>SPQLLIYKVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKISRVEAEDV<br>GVYYCAETSHVPW<br>TFGQGTKLEIKSGG<br>GGSEVQLVESGGG<br>LVQPGGSLKLSCA<br>ASGFTFNKYAMNW<br>VRQAPGKGLEWVA<br>RIRSKYNNYATYYA<br>DSVKDRFTISRDDS<br>KNTAYLQMNNLKT<br>EDTAVYYCVRHGN<br>FGNSYISYWAYWG<br>QGTLTVSSGGGG<br>SGGGGSGGGGSQ<br>TVVTQEPLTVSPG<br>GTVTLTCGSSTGA<br>VTSGNYPNWVQQ<br>KPGQAPRGLIGGT<br>KFLAPGTPARFSG<br>SLLGGKAALTLSGV<br>QPEDEAEYYC<br>VLWYSNRWVFGG<br>GT KLTVL |
| 261 | BCMA-27 | BC B6 65-B5-H9 | VH CDR1 | aa | DYYIN  |
| 262 | BCMA-27 | BC B6 65-B5-H9 | VH CDR2 | aa | WIYFASGNSEY<br>NQKFTG  |
| 263 | BCMA-27 | BC B6 65-B5-H9 | VH CDR3 | aa | LYDYDWYFDV   |
| 264 | BCMA-27 | BC B6 65-B5-H9 | VL CDR1 | aa | KSSQSLVHSNGNT<br>YLH   |
| 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 | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSSS<br>TAYMELSSLRSEDT<br>AVYF<br>CASLYDYDWYFDV<br>WG QGTMVTVSS   |
| 268 | BCMA-27 | BC B6 65-B5-H9 | VL      | aa | DIVMTQTPLSLSVT<br>PGQPASISCKSSQ<br>SLVHSNGNTYLHW<br>YLQKPGQSPQLLIY<br>KVSNRFSGVPDRF  |

|            |                           |                                  |                              |    |  |
|------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------------|----|--|
|            |                           |                                  |                              |    | SGSGSGTDFTLKIS<br>RVEAEDVGVYYCL<br>TTSHPWTFGQGT<br>KLEIK   |
| <b>269</b> | BCMA-27                   | BC B6 65-B5-H9                   | scFv                         | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSSS<br>TAYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGSDIVMTQT<br>PLSLSVTPGQPASI<br>SCKSSQSLVHSNG<br>NTYLHWYLQKPGQ<br>SPQLLIYKVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKISRVEAEDV<br>GVY<br>YCLTTSHVPWTFG<br>Q GTKLEIK  |
| <b>270</b> | BCMA-27<br>HL x CD3<br>HL | BC B6 65-B5-H9<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSSS<br>TAYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGSDIVMTQT<br>PLSLSVTPGQPASI<br>SCKSSQSLVHSNG<br>NTYLHWYLQKPGQ<br>SPQLLIYKVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKISRVEAEDV<br>GVY CLTTSHVPW<br>TFGQGTKLEIKSGG<br>GGSEVQLVESGGG<br>LVQPGGSLKLSCA<br>ASGFTFNKYAMNW<br>VRQAPGKGLEWVA<br>RIRSKYNNYATYYA<br>DSVKDRFTISRDDS<br>KNTAYLQMNNLKT<br>EDTAVYYCVRHGN<br>FGNSYISYWAYWG<br>QGTLTVSSGGGG<br>SGGGGSGGGGSQ |

|     |         |                |         |    |  |
|-----|---------|----------------|---------|----|--|
|     |         |                |         |    | TVVTQEPLSTVSPG<br>GTVTLTCGSSTGA<br>VTSGNYPNWVQQ<br>KPGQAPRGLIGGT<br>KFLAPGTPARFSG<br>SLLGGKAALTLSGV<br>QPEDEAEYYCV<br>LWYSNRWVFGGG<br>TK LTVL  |
| 271 | BCMA-28 | BC B6 65-H7-A4 | VH CDR1 | aa | DYYIN  |
| 272 | BCMA-28 | BC B6 65-H7-A4 | VH CDR2 | aa | WIYFASGNSEYNQ<br>KFTG  |
| 273 | BCMA-28 | BC B6 65-H7-A4 | VH CDR3 | aa | LYDYDWDYFDV  |
| 274 | BCMA-28 | BC B6 65-H7-A4 | VL CDR1 | aa | KSSQLVHSNGNT<br>YLH  |
| 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 | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSSS<br>TAYMELSSLRSEDT<br>AVYF<br>CASLYDYDWDYFDV<br>WG QGTMVTVSS  |
| 278 | BCMA-28 | BC B6 65-H7-A4 | VL      | aa | DIVMTQTPLSLSVS<br>PGQPASISCKSSQ<br>SLVHSNGNTYLHW<br>YLQKPGQSPQLLIY<br>KVSNRFSGPDRF<br>SGSGSGTDFTLKIS<br>RVEAEDVGVYYCA<br>ETSHVPWTFGQGT<br>KLEIK  |
| 279 | BCMA-28 | BC B6 65-H7-A4 | scFv    | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSSS<br>TAYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGSDIVMTQT<br>PLSLSVSPGQPASI<br>SCKSSQSLVHSNG<br>NTYLHWYLQKPGQ<br>SPQLLIYKVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKISRVEAEDV |

|            |                           |                                  |                            |    |   |
|------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------|----|---|
|            |                           |                                  |                            |    | GVY<br>YCAETSHVPWTFG<br>Q GTKLEIK   |
| <b>280</b> | BCMA-28<br>HL x CD3<br>HL | BC B6 65-H7-A4<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>a | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSSS<br>TAYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGSDIVMTQT<br>PLSLSVSPGQPASI<br>SCKSSQSLVHSNG<br>NTYLHWYLQKPGQ<br>SPQLLIYKVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKISRVEAEDV<br>GVYYCAETSHVPW<br>TFGQGTKLEIKSGG<br>GGSEVQLVESGGG<br>LVQPGGSLKLSCA<br>ASGFTFNKYAMNW<br>VRQAPGKGLEWVA<br>RIRSKYNNYATYYA<br>DSVKDRFTISRDDS<br>KNTAYLQMNNLKT<br>EDTAVYYCVRHGN<br>FGNSYISYWAWWG<br>QGTLTVSSGGGG<br>SGGGSGGGGSQ<br>TVVTQEPLSTVSPG<br>GTVTLCGSSTGA<br>VTSGNYPNWVQQ<br>KPGQAPRGLIGGT<br>KFLAPGTPARFSG<br>SLLGGKAALTLSGV<br>QPEDEAEYYCV<br>LWYSNRWVFGGG<br>T KLTVL |
| <b>281</b> | BCMA-29                   | BC B6 65-H7-H9                   | VH CDR1                    | aa | DYYIN   |
| <b>282</b> | BCMA-29                   | BC B6 65-H7-H9                   | VH CDR2                    | aa | WIYFASGNSEYNQ<br>KFTG   |
| <b>283</b> | BCMA-29                   | BC B6 65-H7-H9                   | VH CDR3                    | aa | LYDYDWYFDV  |
| <b>284</b> | BCMA-29                   | BC B6 65-H7-H9                   | VL CDR1                    | aa | KSSQSLVHSNGNT<br>YLH  |
| <b>285</b> | BCMA-29                   | BC B6 65-H7-H9                   | VL CDR2                    | aa | KVSNRFS   |
| <b>286</b> | BCMA-29                   | BC B6 65-H7-H9                   | VL CDR3                    | aa | LTTSHVPWT   |
| <b>287</b> | BCMA-29                   | BC B6 65-H7-H9                   | VH                         | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ   |

|            |                           |                                  |                              |    |   |
|------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------------|----|---|
|            |                           |                                  |                              |    | APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSSS<br>TAYMELSSLRSEDT<br>AVYF<br>CASLYDYDWYFDV<br>W GQGTMVTVSS   |
| <b>288</b> | BCMA-29                   | BC B6 65-H7-H9                   | VL                           | aa | DIVMTQTPLSLSVS<br>PGQPASISCKSSQ<br>SLVHSNGNTYLHW<br>YLQKPGQSPQLLIY<br>KVSNRFSGVPDRF<br>SGSGSGTDFTLKIS<br>RVEAEDVGVYYCL<br>TTSH<br>VPWTFGQQGTKLEIK   |
| <b>289</b> | BCMA-29                   | BC B6 65-H7-H9                   | scFv                         | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSSS<br>TAYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGSDIVMTQT<br>PLSLSVSPGQPASI<br>SCKSSQSLVHSNG<br>NTYLHWYLQKPGQ<br>SPQLLIYKVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKISRVEAEDV<br>GV<br>YYCLTTSHVPWTF<br>GQ GTKLEIK |
| <b>290</b> | BCMA-29<br>HL x CD3<br>HL | BC B6 65-H7-H9<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecífic<br>a | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSSS<br>TAYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGSDIVMTQT<br>PLSLSVSPGQPASI<br>SCKSSQSLVHSNG<br>NTYLHWYLQKPGQ<br>SPQLLIYKVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKISRVEAEDV<br>GVYYCLTTSHVPW                     |

|     |         |                |         |    |   |
|-----|---------|----------------|---------|----|---|
|     |         |                |         |    | TFGQGTKLEIKSGG<br>GGSEVQLVESGGG<br>LVQPGGSLKLSCA<br>ASGFTFNKYAMNW<br>VRQAPGKGLEWVA<br>RIRSKYNNYATYYA<br>DSVKDRFTISRDDS<br>KNTAYLQMNNLKT<br>EDTAVYYCVRHGN<br>FGNSYISYWAWWG<br>QGTLTVSSGGGG<br>SGGGGSGGGGSQ<br>TVVTQEPLTVSPG<br>GTVTLTCGSSTGA<br>VTSGNYPNWVQQ<br>KPGQAPRGLIGGT<br>KFLAPGTPARFSG<br>SLLGGKAALTLSGV<br>QPEDEAEYYCV<br>LWYSNRWVFGGG<br>T KLTVL |
| 291 | BCMA-30 | BC B6 65-H8-A4 | VH CDR1 | aa | DYYIN   |
| 292 | BCMA-30 | BC B6 65-H8-A4 | VH CDR2 | aa | WIYFASGNSEYNQ<br>KFTG   |
| 293 | BCMA-30 | BC B6 65-H8-A4 | VH CDR3 | aa | LYDYDWYFDV  |
| 294 | BCMA-30 | BC B6 65-H8-A4 | VL CDR1 | aa | KSSQLVHSNGNT<br>YLH   |
| 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 | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSSS<br>TAYMELSSLRSEDT<br>AVYF<br>CASLYDYDWYFD<br>VVGQGTMVTVSS   |
| 298 | BCMA-30 | BC B6 65-H8-A4 | VL      | aa | DIVMTQTPLSLSVT<br>PGEPASISCKSSQS<br>LVHSNGNTYLHWY<br>LQKPGQSPQLIYK<br>VSNRFSGVPDRFS<br>GSGSGADFTLKISR<br>VEAEDVGVYYCAE<br>TSH<br>VPWTFGQGTTKLEIK  |
| 299 | BCMA-30 | BC B6 65-H8-A4 | scFv    | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF  |

|     |                           |                                  |                              |    |  |
|-----|---------------------------|----------------------------------|------------------------------|----|--|
|     |                           |                                  |                              |    | TGRVTMTRDTSSS<br>TAYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGSDIVMTQT<br>PLSLSVTPGEPASI<br>SCKSSQSLVHSNG<br>NTYLHWYLQKPGQ<br>SPQLLIYKVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGA<br>DFTLKISRVEAEDV<br>GV<br>YYCAETSHVPWTF<br>GQGTKLEIK   |
| 300 | BCMA-30<br>HL x CD3<br>HL | BC B6 65-H8-A4<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSSS<br>TAYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGSDIVMTQT<br>PLSLSVTPGEPASI<br>SCKSSQSLVHSNG<br>NTYLHWYLQKPGQ<br>SPQLLIYKVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGA<br>DFTLKISRVEAEDV<br>GVYYCAETSHVPW<br>TFQQGTKLEIKSGG<br>GGSEVQLVESGGG<br>LVQPGGSLKLSCA<br>ASGFTFNKYAMNW<br>VRQAPGKGLEWVA<br>RIRSKYNNYATYYA<br>DSVKDRFTISRDDS<br>KNTAYLQMNNLKT<br>EDTAVYYCVRHGN<br>FGNSYISYWAWG<br>QGTLTVSSGGGG<br>SGGGGSGGGGSQ<br>TVVTQEPLSTVSPG<br>GTVTLTCGSSTGA<br>VTSGNYPNWVQQ<br>KPGQAPRGLIGGT<br>KFLAPGTPARFSG<br>SLLGGKAALTLSGV<br>QPEDEAEYYC<br>VLWYSNRWVFGG<br>GT KLTVL |

|            |                           |                                  |                       |    |   |
|------------|---------------------------|----------------------------------|-----------------------|----|---|
| <b>301</b> | BCMA-31                   | BC B6 65-H8-H9                   | VH CDR1               | aa | DYYIN   |
| <b>302</b> | BCMA-31                   | BC B6 65-H8-H9                   | VH CDR2               | aa | WIYFASGNSEYNQKFTG   |
| <b>303</b> | BCMA-31                   | BC B6 65-H8-H9                   | VH CDR3               | aa | LYDYDWFYFDV   |
| <b>304</b> | BCMA-31                   | BC B6 65-H8-H9                   | VL CDR1               | aa | KSSQSLVHSNGNTYLH  |
| <b>305</b> | BCMA-31                   | BC B6 65-H8-H9                   | VL CDR2               | aa | KVSNRFS   |
| <b>306</b> | BCMA-31                   | BC B6 65-H8-H9                   | VL CDR3               | aa | LTTSHVPWT   |
| <b>307</b> | BCMA-31                   | BC B6 65-H8-H9                   | VH                    | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSSS<br>TAYMELSSLRSEDTA<br>VYFCASLYDYDWY<br>FDVWGQGTMVTVSS   |
| <b>308</b> | BCMA-31                   | BC B6 65-H8-H9                   | VL                    | aa | DIVMTQTPLSLSVT<br>PGEPASISCKSSQS<br>LVHSNGNTYLHWY<br>LQKPGQSPQLLIYK<br>VSNRFSGVPDRFS<br>GSGSGADFTLKISR<br>VEAEDVGVYYCLTT<br>TSH<br>VPWTFGQGQTKLEIK  |
| <b>309</b> | BCMA-31                   | BC B6 65-H8-H9                   | scFv                  | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSSS<br>TAYMELSSLRSEDTA<br>AVYFCASLYDYDWY<br>YFDVWGQGTMVTVSS<br>GGGGSDIVMTQT<br>PLSLSVTPGEPASI<br>SCKSSQSLVHSNG<br>NTYLHWYLQKPGQ<br>SPQLLIYKVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGA<br>DFTLKISRVEAEDV<br>GVYYCLTTSHVPW<br>TFGQGQTKLEIK |
| <b>310</b> | BCMA-31<br>HL x CD3<br>HL | BC B6 65-H8-H9<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula biespecífica | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSSS   |

|            |         |                |         |    |   |
|------------|---------|----------------|---------|----|---|
|            |         |                |         |    | TAYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGS DIVMTQT<br>PLSLSVT PGE PASI<br>SCKSSQSLVHSNG<br>NTYLHWYLQKPGQ<br>SPQLLIYKVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGA<br>DFTLKISRVEAEDV<br>GVYYCLTTSHVPW<br>TFGQGT KLEIKSGG<br>GGSEVQLVESGGG<br>LVQPGGSLKLSCA<br>ASGFTFNKYAMNW<br>VRQAPGKGLEWVA<br>RIRSKYNNYATYYA<br>DSVKDRFTISRDDS<br>KNTAYLQMNNLKT<br>EDTAVYYCVRHGN<br>FGNSYISYWAYWG<br>QGTLTVSSGGGG<br>SGGGGS GGGGSQ<br>TVVTQEPLTVSPG<br>GTVTLTCGSSTGA<br>VTSGNYPNWVQQ<br>KPGQAPRGLIGGT<br>KFLAPGTPARFSG<br>SLLGGKAALTSGV<br>QPEDEAEYYCVL<br>WYSNRWVFGGGT<br>KLT VL |
| <b>311</b> | BCMA-32 | BC A7 27-A6-G7 | VH CDR1 | aa | NHHIH   |
| <b>312</b> | BCMA-32 | BC A7 27-A6-G7 | VH CDR2 | aa | YINPYPGYHAYNEK<br>FQG   |
| <b>313</b> | BCMA-32 | BC A7 27-A6-G7 | VH CDR3 | aa | DGYYRDTDVL DY   |
| <b>314</b> | BCMA-32 | BC A7 27-A6-G7 | VL CDR1 | aa | QASQDISNYLN   |
| <b>315</b> | BCMA-32 | BC A7 27-A6-G7 | VL CDR2 | aa | YT SRLHT  |
| <b>316</b> | BCMA-32 | BC A7 27-A6-G7 | VL CDR3 | aa | QQGNTLPWT   |
| <b>317</b> | BCMA-32 | BC A7 27-A6-G7 | VH      | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSKASG<br>YTFTNHIIHWVRQA<br>PGQGLEWMGYINP<br>YPGYHAYNEKFQG<br>RATMTSDTSTSTV<br>YMELSSLRSEDTA<br>VYYCARD<br>GYYRDTDVL DWG<br>QG TLTVSS  |
| <b>318</b> | BCMA-32 | BC A7 27-A6-G7 | VL      | aa | DIQMTQSPSSLSAS<br>LGDRV TITCQASQD<br>ISNYLNWYQQKPG  |

|            |                           |                                  |                              |    |  |
|------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------------|----|--|
|            |                           |                                  |                              |    | KAPKLLIYYTSRLHT<br>GVPSRFSGSGSGT<br>DFTFTISSLQQEDIA<br>TYYCQQGNTLPW<br>TFGQGTKVEIK   |
| <b>319</b> | BCMA-32                   | BC A7 27-A6-G7                   | scFv                         | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNHIIHWVRQA<br>PGQGLEWMGYINP<br>YPGYHAYNEKFQG<br>RATMTSDTSTSTV<br>YMELSSLRSEDTA<br>VYYCARDGYYRDT<br>DVLDYWGQQGTLVT<br>VSSGGGGSGGGGG<br>SGGGGSIDIQMTQS<br>PSSL SASLGDRV<br>TCQASQDISNYLN<br>WYQQKPGKAPKLL<br>IYYTSRLHTGVPSR<br>FSGSGSGTDFTFTI<br>SSLQQEDIATYYCQ<br>QGNT<br>LPWTFGQQGTLKVEIK  |
| <b>320</b> | BCMA-32<br>HL x CD3<br>HL | BC A7 27-A6-G7<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNHIIHWVRQA<br>PGQGLEWMGYINP<br>YPGYHAYNEKFQG<br>RATMTSDTSTSTV<br>YMELSSLRSEDTA<br>VYYCARDGYYRDT<br>DVLDYWGQQGTLVT<br>VSSGGGGSGGGGG<br>SGGGGSIDIQMTQS<br>PSSL SASLGDRV<br>TCQASQDISNYLN<br>WYQQKPGKAPKLL<br>IYYTSRLHTGVPSR<br>FSGSGSGTDFTFTI<br>SSLQQEDIATYYCQ<br>QGNTLPWTFGQGT<br>KVEIKSGGGGSEV<br>QLVESGGGLVQPG<br>GSLKLSCAASGFTF<br>NKYAMNWVRQAP<br>GKGLEWVARIRSK<br>YNNYATYYADSVK<br>DRFTISRDDSKNTA<br>YLQMNNLKTEDTA<br>VYYCVRHGNFGNS<br>YISYWAYWGQQGT<br>VTVSSGGGGSGG<br>GGGGGGSQTVV |

|            |         |                 |         |    |   |
|------------|---------|-----------------|---------|----|---|
|            |         |                 |         |    | TQEPSLTSPGGT<br>VTLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTKFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DE<br>AEYYCVLWYSNRW<br>VFGGGTKLTVL  |
| <b>321</b> | BCMA-33 | BC A7 27-A6-H11 | VH CDR1 | aa | NHIIH   |
| <b>322</b> | BCMA-33 | BC A7 27-A6-H11 | VH CDR2 | aa | YINPYDGWGDYNE<br>KFQG   |
| <b>323</b> | BCMA-33 | BC A7 27-A6-H11 | VH CDR3 | aa | DGYYRDADVLDY  |
| <b>324</b> | BCMA-33 | BC A7 27-A6-H11 | VL CDR1 | aa | QASQDISNYLN   |
| <b>325</b> | BCMA-33 | BC A7 27-A6-H11 | VL CDR2 | aa | YTSLRHT   |
| <b>326</b> | BCMA-33 | BC A7 27-A6-H11 | VL CDR3 | aa | QQGNTLPWT   |
| <b>327</b> | BCMA-33 | BC A7 27-A6-H11 | VH      | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNHIIHWVRQA<br>PGQGLEWMGYINP<br>YDGWDYNEKFQ<br>GRATMTSDTSTST<br>VYMELESSLRSEDT<br>AVYYCA<br>RDGYYRDADVLDY<br>W GQGTLVTVSS  |
| <b>328</b> | BCMA-33 | BC A7 27-A6-H11 | VL      | aa | DIQMTQSPSSLSAS<br>LGDRVITCQASQD<br>ISNYLNWYQQKPG<br>KAPKLLIYYTSRLHT<br>GVPSRFSGSGSGT<br>DFTFTISSLQQEDIA<br>TYYCQQQGNTL<br>PWTFGQGTKVEIK   |
| <b>329</b> | BCMA-33 | BC A7 27-A6-H11 | scFv    | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNHIIHWVRQA<br>PGQGLEWMGYINP<br>YDGWDYNEKFQ<br>GRATMTSDTSTST<br>VYMELESSLRSEDT<br>AVYYCARDGYYRD<br>ADVLDYWQGQTLV<br>TVSSGGGGSGGG<br>GSGGGGSDIQMTQ<br>SPSSLSASLGDRV<br>ITCQASQDISNYLN<br>WYQQKPGKAPKLL<br>IYYTSRLHTGVPSR<br>FSGSGSGTDFTFTI<br>SSLQQEDIATYYCQ<br>QGN<br>TLPWTFGQGTKVEI |

|            |                           |                                   |                              |    | K   |
|------------|---------------------------|-----------------------------------|------------------------------|----|---|
| <b>330</b> | BCMA-33<br>HL x CD3<br>HL | BC A7 27-A6-H11<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNHIIHWVRQA<br>PGQGLEWMGYINP<br>YDGWGDYNEKFQ<br>GRATMTSDTSTST<br>VYMELOSSLRSEDT<br>AVYYCARDGYYRD<br>ADVLDYWGQGTLV<br>TVSSGGGGSGGG<br>GSGGGGSDIQMTQ<br>SPSSLSASLGDRVT<br>ITCQASQDISNYLN<br>WYQQKPGKAPKLL<br>IYYTSRLHTGVPSR<br>FSGSGSGTDFTFTI<br>SSLQQEDIATYYCQ<br>QGNTLPWTFGQGT<br>KVEIKSGGGGSEV<br>QLVESGGGLVQPG<br>GSLKLSCAASGFTF<br>NKYAMNWRQAP<br>GKGLEWVARIRSK<br>YNNYATYYADSVK<br>DRFTISRDDSKNTA<br>YLQMNNLKTEDTA<br>VYYCVRHGNFGNS<br>YISYWAYWGQGTL<br>VTVSSGGGGSGG<br>GGSGGGGSQTVV<br>TQEPLTVSPGGT<br>VLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTKFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTSGVQPE<br>DE<br>AEYYCVLWYSNRW<br>VFGGGTKLTVL |
| <b>331</b> | BCMA-34                   | BC A7 27-C4-G7                    | VH CDR1                      | aa | NHHIH   |
| <b>332</b> | BCMA-34                   | BC A7 27-C4-G7                    | VH CDR2                      | aa | YINPYPGYHAYNEK<br>FQG   |
| <b>333</b> | BCMA-34                   | BC A7 27-C4-G7                    | VH CDR3                      | aa | DGYYRDTDVLVDY   |
| <b>334</b> | BCMA-34                   | BC A7 27-C4-G7                    | VL CDR1                      | aa | QASQDISNYLN   |
| <b>335</b> | BCMA-34                   | BC A7 27-C4-G7                    | VL CDR2                      | aa | YTSRLHT   |
| <b>336</b> | BCMA-34                   | BC A7 27-C4-G7                    | VL CDR3                      | aa | QQGNTLPWT   |
| <b>337</b> | BCMA-34                   | BC A7 27-C4-G7                    | VH                           | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNHIIHWVRQA<br>PGQGLEWMGYINP<br>YPGYHAYNEKFQG<br>RATMTSDTSTSTV   |

|            |                           |                                  |                              |    |   |
|------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------------|----|---|
|            |                           |                                  |                              |    | YMELSSLRSEDTA<br>VYYCARDGYYRDT<br>DVLDYWGQGTLVT<br>VSS  |
| <b>338</b> | BCMA-34                   | BC A7 27-C4-G7                   | VL                           | aa | DIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVITCQASQ<br>DISNYLNWYQQKPK<br>GKAPKLLIYYTSRL<br>HTGVPSRSGSGS<br>GTDFTFTISSLEPE<br>DI<br>ATYYCQQGNTLPW<br>TFGQGTKVEIK  |
| <b>339</b> | BCMA-34                   | BC A7 27-C4-G7                   | scFv                         | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNHIIHWVRQA<br>PGQGLEWMGYINP<br>YPGYHAYNEKFQG<br>RATMTSDTSTSTV<br>YMELSSLRSEDTA<br>VYYCARDGYYRDT<br>DVLDYWGQGTLVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGSIDIQMTQS<br>PSSLSASVGDRV<br>TCQASQDISNYLN<br>WYQQKPGKAPKLL<br>IYYTSRLHTGVPSR<br>FSGSGSGTDFTFTI<br>SSLEPEDIATYYCQ<br>QGNT<br>LPWTFGQGTKVEIK  |
| <b>340</b> | BCMA-34<br>HL x CD3<br>HL | BC A7 27-C4-G7<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNHIIHWVRQA<br>PGQGLEWMGYINP<br>YPGYHAYNEKFQG<br>RATMTSDTSTSTV<br>YMELSSLRSEDTA<br>VYYCARDGYYRDT<br>DVLDYWGQGTLVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGSIDIQMTQS<br>PSSLSASVGDRV<br>TCQASQDISNYLN<br>WYQQKPGKAPKLL<br>IYYTSRLHTGVPSR<br>FSGSGSGTDFTFTI<br>SSLEPEDIATYYCQ<br>QGNTLPWTFGQGT<br>KVEIKSGGGGSEV<br>QLVESGGGLVQPG<br>GSLKLSCAASGFTF<br>NKYAMNWVRQAP |

|            |         |                 |         |    |   |
|------------|---------|-----------------|---------|----|---|
|            |         |                 |         |    | GKGLEWVARIRSK<br>YNNYATYYADSVK<br>DRFTISRDDSKNTA<br>YLQMNNLKTEDTA<br>VYYCVRHGNFGNS<br>YISWAYWGQGTL<br>VTVSSGGGSGG<br>GGSGGGGSQTVV<br>TQEPLTVSPGGT<br>VTLTCGSSTGAVENTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTKFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DE<br>AEYYCVLWYSNRW<br>VFGGGTKLTVL |
| <b>341</b> | BCMA-35 | BC A7 27-C4-H11 | VH CDR1 | aa | NHIIH   |
| <b>342</b> | BCMA-35 | BC A7 27-C4-H11 | VH CDR2 | aa | YINPYDGWGDYNE<br>KFQG   |
| <b>343</b> | BCMA-35 | BC A7 27-C4-H11 | VH CDR3 | aa | DGYYRDADVLDY  |
| <b>344</b> | BCMA-35 | BC A7 27-C4-H11 | VL CDR1 | aa | QASQDISNYLN   |
| <b>345</b> | BCMA-35 | BC A7 27-C4-H11 | VL CDR2 | aa | YTSRLHT   |
| <b>346</b> | BCMA-35 | BC A7 27-C4-H11 | VL CDR3 | aa | QQGNTLPWT   |
| <b>347</b> | BCMA-35 | BC A7 27-C4-H11 | VH      | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNHIIHWVRQA<br>PGQGLEWMGYINP<br>YDGWGDYNEKFQ<br>GRATMTSDTSTST<br>VYMELOSSLRSEDT<br>AVYYC<br>ARDGYYRDADVLD<br>Y WGQGTLTVSS  |
| <b>348</b> | BCMA-35 | BC A7 27-C4-H11 | VL      | aa | DIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVITCQASQ<br>DISNYLNWYQQKP<br>GKAPKLLIYYTSRL<br>HTGVPSRFSGSGS<br>GTDFTFTISSLEPE<br>DIA<br>TYYCQQGNTLPWT<br>FGQGTKVEIK  |
| <b>349</b> | BCMA-35 | BC A7 27-C4-H11 | scFv    | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNHIIHWVRQA<br>PGQGLEWMGYINP<br>YDGWGDYNEKFQ   |

|            |                           |                                    |                              |    |  |
|------------|---------------------------|------------------------------------|------------------------------|----|--|
|            |                           |                                    |                              |    | GRATMTSDTSTST<br>VYMELESSLRSEDT<br>AVYYCARDGYYRD<br>ADVLDYWQGQGTLV<br>TVSSGGGGSGGG<br>GSGGGGSDIQMTQ<br>SPSSLSASVGDRV<br>TITCQASQDISNYL<br>NWYQQKPGKAPKL<br>LIYYTSRLHTGVPS<br>RFSGSGSGTDFTF<br>TISSLEPEDIATYYC<br>QQGNT<br>LPWTFGQQGTKVEIK  |
| <b>350</b> | BCMA-35<br>HL x CD3<br>HL | BC A7 27-C4-<br>H11 HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecífic<br>a | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNHIIHWVRQA<br>PGQGLEWMGYINP<br>YDGWGDYNEKFQ<br>GRATMTSDTSTST<br>VYMELESSLRSEDT<br>AVYYCARDGYYRD<br>ADVLDYWQGQGTLV<br>TVSSGGGGSGGG<br>GSGGGGSDIQMTQ<br>SPSSLSASVGDRV<br>TITCQASQDISNYL<br>NWYQQKPGKAPKL<br>LIYYTSRLHTGVPS<br>RFSGSGSGTDFTF<br>TISSLEPEDIATYYC<br>QQGNTLPWTFQ<br>GTKVEIKSGGGGS<br>EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLKLSCAASG<br>FTFNKYAMNWVRQ<br>APGKGLEWVARIR<br>SKYNNYATYYADS<br>VKDRFTISRDDSKN<br>TAYLQMNNLKTED<br>TAVYYCVRHGNFG<br>NSYISYWAYWGQG<br>TLTVSSGGGGSG<br>GGGSGGGGSQTV<br>VTQEPLTVSPGG<br>TVTLTCGSSTGAVT<br>SGNYPNWVQQKP<br>GQAPRGLIGGKFL<br>APGTPARFSGSLL<br>GGKAALTLSGVQP<br>ED<br>EAEEYYCVLWYSNR<br>W VFGGGTKLTVL |
| <b>351</b> | BCMA-36                   | BC A7 15-H2-G7                     | VH CDR1                      | aa | NHIIH  |

|            |                           |                                  |                              |    |   |
|------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------------|----|---|
| <b>352</b> | BCMA-36                   | BC A7 15-H2-G7                   | VH CDR2                      | aa | YINPYPGYHAYNQ<br>KFQG   |
| <b>353</b> | BCMA-36                   | BC A7 15-H2-G7                   | VH CDR3                      | aa | DGYYRDTDVLDY  |
| <b>354</b> | BCMA-36                   | BC A7 15-H2-G7                   | VL CDR1                      | aa | QASQDISNYLN   |
| <b>355</b> | BCMA-36                   | BC A7 15-H2-G7                   | VL CDR2                      | aa | YTSLRLHT  |
| <b>356</b> | BCMA-36                   | BC A7 15-H2-G7                   | VL CDR3                      | aa | QQGNTLPWT   |
| <b>357</b> | BCMA-36                   | BC A7 15-H2-G7                   | VH                           | aa | QVQLVQSGAKVIKP<br>GASVKVSCKASGY<br>TFTNHIIHWVRQKP<br>GQGLEWMGYINPY<br>PGYHAYNQKFQGR<br>VTMTRDKSTSTVY<br>MELSSLTSEDTAVY<br>YCAR<br>DGYYRDTDVLDYW<br>GQ GTLTVSS   |
| <b>358</b> | BCMA-36                   | BC A7 15-H2-G7                   | VL                           | aa | DIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVITCQASQ<br>DISNYLNWYQQKP<br>GRAPKLLIYYTSRL<br>HTGVPSRFSGSGS<br>GTDYSFTISSLQPE<br>DIATYYCQQGNTLP<br>WT FGQGTKVEIK   |
| <b>359</b> | BCMA-36                   | BC A7 15-H2-G7                   | scFv                         | aa | QVQLVQSGAKVIKP<br>GASVKVSCKASGY<br>TFTNHIIHWVRQKP<br>GQGLEWMGYINPY<br>PGYHAYNQKFQGR<br>VTMTRDKSTSTVY<br>MELSSLTSEDTAVY<br>YCARDGYYRDTDV<br>LDYWGQGTLTVS<br>SGGGGSGGGGSG<br>GGGSDIQMTQSPE<br>SLSASVGDRVITC<br>QASQDISNYLNWY<br>QQKPGRAPKLLIYY<br>TSRLHTGVPSRFS<br>GSGSGTDYSFTIIS<br>LQ<br>PEDIATYYCQQGN<br>TLP<br>WTFGQGTKVEIK |
| <b>360</b> | BCMA-36<br>HL x CD3<br>HL | BC A7 15-H2-G7<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | QVQLVQSGAKVIKP<br>GASVKVSCKASGY<br>TFTNHIIHWVRQKP<br>GQGLEWMGYINPY<br>PGYHAYNQKFQGR<br>VTMTRDKSTSTVY<br>MELSSLTSEDTAVY<br>YCARDGYYRDTDV<br>LDYWGQGTLTVS   |

|            |         |                 |         |    |  |
|------------|---------|-----------------|---------|----|--|
|            |         |                 |         |    | SGGGGSGGGGSG<br>GGGSDIQMTQSPS<br>SLSASVGDRVITTC<br>QASQDISNYLNWY<br>QQKPGRAPKLLIYY<br>TSRLHTGVPSRFS<br>GSGSGTDYSFTISS<br>LQPEDIATYYCQQ<br>GNTLPWTFGQGTK<br>VEIKSGGGGSEVQ<br>LVESGGGLVQPQGG<br>SLKLSCAASGFTFN<br>KYAMNWVRQAPG<br>KGLEWVARIRSKY<br>NNYATYYADSVKD<br>RFTISRDDSKNTAY<br>LQMNNLKTEDTAV<br>YYCVRHGNFGNSY<br>ISYWAYWGQGTLV<br>TVSSGGGGSGGG<br>GSGGGGSQTVVT<br>QEPLSTVSPGGTV<br>TLTCGSSTGAVENTS<br>GNYPNWWQQKPG<br>QAPRGLIGGTFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>D<br>EAEYYCVLWYSNR<br>WV FGGTKLTVL |
| <b>361</b> | BCMA-37 | BC A7 15-H2-H11 | VH CDR1 | aa | NHIIH  |
| <b>362</b> | BCMA-37 | BC A7 15-H2-H11 | VH CDR2 | aa | YINPYDGWGDYNQ<br>KFQG  |
| <b>363</b> | BCMA-37 | BC A7 15-H2-H11 | VH CDR3 | aa | DGYYRDADVLDY   |
| <b>364</b> | BCMA-37 | BC A7 15-H2-H11 | VL CDR1 | aa | QASQDISNYLN  |
| <b>365</b> | BCMA-37 | BC A7 15-H2-H11 | VL CDR2 | aa | YTSLHHT  |
| <b>366</b> | BCMA-37 | BC A7 15-H2-H11 | VL CDR3 | aa | QQGNTLPWT  |
| <b>367</b> | BCMA-37 | BC A7 15-H2-H11 | VH      | aa | QVQLVQSGAKVIKP<br>GASVKVSCKASGY<br>TFTNHIIHWVRQKPG<br>GQGLEWMGYINPY<br>DGWGDYNQKFQG<br>RVTMTRDKSTSTV<br>YMELSSLTSEDTAV<br>YYCA<br>RDGYYRDADVLDY<br>WG QGTLVTVSS  |
| <b>368</b> | BCMA-37 | BC A7 15-H2-    | VL      | aa | DIQMTQSPSSLSAS   |

|            |                           |                                |                       |    |  |
|------------|---------------------------|--------------------------------|-----------------------|----|--|
|            |                           | H11                            |                       |    | VGDRVITTCQASQ<br>DISNYLNWYQQKPK<br>GRAPKLLIYYTSRL<br>HTGVPSRFSGSGS<br>GTDYSFTISSLQPE<br>DIATYYCQQGNTLP<br>WT FGQGTKVEIK  |
| <b>369</b> | BCMA-37                   | BC A7 15-H2-H11                | scFv                  | aa | QVQLVQSGAKVIKP<br>GASVKVSCKASGY<br>TFTNHIIHWVRQKP<br>GQGLEWMGYINPY<br>DGWGDYNQKFQG<br>RVTMTRDKSTSTV<br>YMELSSLTSEDTAV<br>YYCARDGYYRDAD<br>VLDYWGQGTLTVT<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSLSASVGDRVIT<br>CQASQDISNYLNW<br>YQQKPGRAPKLLIY<br>YTSLRLHTGVPSRF<br>SGSGSGTDYSFTIS<br>SLQPEDIATYYCQQ<br>GN<br>TLPWTFGQGTKVEIK  |
| <b>370</b> | BCMA-37<br>HL x CD3<br>HL | BC A7 15-H2-H11 HL<br>x CD3 HL | Molécula biespecífica | aa | QVQLVQSGAKVIKP<br>GASVKVSCKASGY<br>TFTNHIIHWVRQKP<br>GQGLEWMGYINPY<br>DGWGDYNQKFQG<br>RVTMTRDKSTSTV<br>YMELSSLTSEDTAV<br>YYCARDGYYRDAD<br>VLDYWGQGTLTVT<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSLSASVGDRVIT<br>CQASQDISNYLNW<br>YQQKPGRAPKLLIY<br>YTSLRLHTGVPSRF<br>SGSGSGTDYSFTIS<br>SLQPEDIATYYCQQ<br>GN<br>TLPWTFGQGTK<br>VEIKSGGGGSEVQ<br>LVESGGLVQPGG<br>SLKLSCAASGFTFN<br>KYAMNWVRQAPG<br>KGLEWVARIRSKY<br>NNYATYYADSVKD<br>RFTISRDDSKNTAY<br>LQMNNLKTEDTAV<br>YYCVRHGNFGNSY |

|     |         |                |         |    |  |
|-----|---------|----------------|---------|----|--|
|     |         |                |         |    | ISYWAYWGQGTLV<br>TVSSGGGGSGGG<br>GSGGGGSQTVV<br>QEPLSLTVSPGGTV<br>TLTCGSSTGAVENT<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTKFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>D<br>EAEYYCVLWYSNR<br>W VFGGGTTKLTVL   |
| 371 | BCMA-38 | BC A7 15-H8-G7 | VH CDR1 | aa | NHHIH  |
| 372 | BCMA-38 | BC A7 15-H8-G7 | VH CDR2 | aa | YINPYPGYHAYNQ<br>KFQG  |
| 373 | BCMA-38 | BC A7 15-H8-G7 | VH CDR3 | aa | DGYYRDTDVLDY   |
| 374 | BCMA-38 | BC A7 15-H8-G7 | VL CDR1 | aa | QASQDISNYLN  |
| 375 | BCMA-38 | BC A7 15-H8-G7 | VL CDR2 | aa | YTSLRLHT   |
| 376 | BCMA-38 | BC A7 15-H8-G7 | VL CDR3 | aa | QQGNTLPWT  |
| 377 | BCMA-38 | BC A7 15-H8-G7 | VH      | aa | QVQLVQSGAEVIKP<br>GASVKVSCKASGY<br>TFTNHIIHWVRQKP<br>GQGLEWIGYINPYP<br>GYHAYNQKFQGKV<br>TMTRDTSTSTVYM<br>ELSSLTSEDTAVYY<br>CARD<br>GYYRDTDVLDYWG<br>QG TLTVVSS   |
| 378 | BCMA-38 | BC A7 15-H8-G7 | VL      | aa | DIQMTQSPSSLSAS<br>LGDRVITCQASQD<br>ISNYLNWYQQKPG<br>KAPKLLIYYTSRLHT<br>GVPSRFSGSGSGT<br>DFTFTISSLQQEDIA<br>TYYCQQGNTLPWT<br>FGQQGTTKVEIK   |
| 379 | BCMA-38 | BC A7 15-H8-G7 | scFv    | aa | QVQLVQSGAEVIKP<br>GASVKVSCKASGY<br>TFTNHIIHWVRQKP<br>GQGLEWIGYINPYP<br>GYHAYNQKFQGKV<br>TMTRDTSTSTVYM<br>ELSSLTSEDTAVYY<br>CARDGYYRDTDV<br>DYWGQGTLTVSS<br>GGGGSGGGGGSGGG<br>GGSDIQMTQSPSS<br>LSASLGDRVITCQ<br>ASQDISNYLNWYQ<br>QKPGKAPKLLIYYT<br>SRLHTGVPSRFSG<br>SGSGTDFTFISSL |

|            |                           |                                  |                              |    |  |
|------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------------|----|--|
|            |                           |                                  |                              |    | QQEDIATYYCQQG<br>NT<br>LPWTFQGTKEIK  |
| <b>380</b> | BCMA-38<br>HL x CD3<br>HL | BC A7 15-H8-G7<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | QVQLVQSGAEVIKP<br>GASVKVSCKASGY<br>TFTNHIIHWVRQKP<br>GQGLEWIGYINPYP<br>GYHAYNQKFQGKV<br>TMTRDTSTSTVYM<br>ELSSLTSEDTAVYY<br>CARDGYYRDTDVL<br>DYWGQGTLTVSS<br>GGGGSGGGGSGG<br>GGSDIQMTQSPSS<br>LSASLGDRVITCQ<br>ASQDISNYLNWYQ<br>QKPGKAPKLLIYYT<br>SRLHTGVPSRFSG<br>SGSGTDFTFTISSL<br>QQEDIATYYCQQG<br>NTLPWTFQGTKV<br>EIKSGGGGSEVQL<br>VESGGGLVQPGGS<br>LKLSCAAASGFTFNK<br>YAMNWVRQAPGK<br>GLEWVARIRSKYN<br>NYATYYADSVKDR<br>FTISRDDSKNTAYL<br>QMNNLKTEDTAVY<br>YCVRHGNFGNSYI<br>SYWAYWGQGTLV<br>TVSSGGGGSGGG<br>GSGGGGSQTVVT<br>QEPLSLTVSPGGTV<br>TLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGTKFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DE<br>AEYYCVLWYSNRW<br>VFGGGTKLTVL |
| <b>381</b> | BCMA-39                   | BC A7 15-H8-<br>H11              | VH CDR1                      | aa | NHIIH  |
| <b>382</b> | BCMA-39                   | BC A7 15-H8-<br>H11              | VH CDR2                      | aa | YINPYDGWGDYNQ<br>KFQG  |
| <b>383</b> | BCMA-39                   | BC A7 15-H8-<br>H11              | VH CDR3                      | aa | DGYYRDADVLDY   |
| <b>384</b> | BCMA-39                   | BC A7 15-H8-<br>H11              | VL CDR1                      | aa | QASQDISNYLN  |
| <b>385</b> | BCMA-39                   | BC A7 15-H8-<br>H11              | VL CDR2                      | aa | YTSRLHT  |
| <b>386</b> | BCMA-39                   | BC A7 15-H8-                     | VL CDR3                      | aa | QQGNTLPWT  |

|            |                           |                                |                       |    |   |
|------------|---------------------------|--------------------------------|-----------------------|----|---|
|            |                           | H11                            |                       |    |   |
| <b>387</b> | BCMA-39                   | BC A7 15-H8-H11                | VH                    | aa | QVQLVQSGAEVIKP<br>GASVKVSCKASGY<br>TFTNHIIHWVRQKP<br>GQGLEWIGYINPYD<br>GWGDYNQKFQGK<br>VTMTRDTSTSTVY<br>MELSSLTSEDTAVY<br>YCAR<br>DGYYRDADVLDYW<br>G QGTLTVSS   |
| <b>388</b> | BCMA-39                   | BC A7 15-H8-H11                | VL                    | aa | DIQMTQSPSSLSAS<br>LGDRVTTICQASQD<br>ISNYLNWYQQKPG<br>KAPKLLIYYTSRLHT<br>GVPSRFSGSGSGT<br>DFTFTISSLQQEDIA<br>TYYCQQGNTLPWT<br>FGQQGTKEIK   |
| <b>389</b> | BCMA-39                   | BC A7 15-H8-H11                | scFv                  | aa | QVQLVQSGAEVIKP<br>GASVKVSCKASGY<br>TFTNHIIHWVRQKP<br>GQGLEWIGYINPYD<br>GWGDYNQKFQGK<br>VTMTRDTSTSTVY<br>MELSSLTSEDTAVY<br>YCARDGYYRDADV<br>LDYWGQGTLVTVS<br>SGGGGSGGGGSG<br>GGGSDIQMTQSPS<br>SLSASLGDRVITC<br>QASQDISNYLNWY<br>QQKPGKAPKLLIYY<br>TSRLHTGVPSRFS<br>GSGSGTDFTFISS<br>LQQEDIATYYCQQ<br>GN<br>TLPWTFGQGTTKEIK |
| <b>390</b> | BCMA-39<br>HL x CD3<br>HL | BC A7 15-H8-H11 HL<br>x CD3 HL | Molécula biespecífica | aa | QVQLVQSGAEVIKP<br>GASVKVSCKASGY<br>TFTNHIIHWVRQKP<br>GQGLEWIGYINPYD<br>GWGDYNQKFQGK<br>VTMTRDTSTSTVY<br>MELSSLTSEDTAVY<br>YCARDGYYRDADV<br>LDYWGQGTLVTVS<br>SGGGGSGGGGSG<br>GGGSDIQMTQSPS<br>SLSASLGDRVITC<br>QASQDISNYLNWY<br>QQKPGKAPKLLIYY   |

|     |         |                  |         |    |  |
|-----|---------|------------------|---------|----|--|
|     |         |                  |         |    | TSRLHTGVPSRFS<br>GSGSGTDFTFTISS<br>LQQEDIATYYCQQ<br>GNTLPWTFGQGTK<br>VEIKSGGGGSEVQ<br>LVESGGGLVQPQGG<br>SLKLSCAASGFTFN<br>KYAMNWVRQAPG<br>KGLEWVARIRSKY<br>NNYATYYADSVKD<br>RFTISRDDSKNTAY<br>LQMNNLKTEDTAV<br>YYCVRHGNFGNSY<br>ISYWAYWGQGTLV<br>TVSSGGGGSGGG<br>GSGGGGSQTVVT<br>QEPESLTVSPGGTV<br>TLTCGSSTGAVENTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>D<br>EAEEYYCVLWYSNR<br>WVFGGGTKLTVL |
| 391 | BCMA-40 | BC 7A4 96-D4-A12 | VH CDR1 | aa | DYYIN  |
| 392 | BCMA-40 | BC 7A4 96-D4-A12 | VH CDR2 | aa | WIYFASGNSEYNQ<br>KFTG  |
| 393 | BCMA-40 | BC 7A4 96-D4-A12 | VH CDR3 | aa | LYDYDWYFDV   |
| 394 | BCMA-40 | BC 7A4 96-D4-A12 | VL CDR1 | aa | KSSQSLVHSNGNT<br>YLH   |
| 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 | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGW<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSIST<br>AYMELSSLRSEDT<br>AV<br>YFCASLYDYDWYF<br>DV<br>WGQGTMVTVSS   |
| 398 | BCMA-40 | BC 7A4 96-D4-A12 | VL      | aa | DIVMTQTPLSLPVT<br>LGQPASISCKSSQS<br>LVHSNGNTYLHWY<br>LQKPGQSPQLLIYK<br>VSNRFSGVPDRFS   |

|            |                           |                                 |                          |    |  |
|------------|---------------------------|---------------------------------|--------------------------|----|--|
|            |                           |                                 |                          |    | GSGSGTDFTLKISR<br>VEAEDVGVYYCSQ<br>SSTAPWTFGQGTK<br>LEIK   |
| <b>399</b> | BCMA-40                   | BC 7A4 96-D4-A12                | scFv                     | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSIST<br>AYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGSDIVMTQT<br>PLSLPVTLGQPASI<br>SCKSSQSLVHSNG<br>NTYLHWYLQKPGQ<br>SPQLLIYKVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKISRVEAEDV<br>GVYYCSQSSTAPW<br>TFGQGTTKLEIK  |
| <b>400</b> | BCMA-40<br>HL x CD3<br>HL | BC 7A4 96-D4-A12 HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecífica | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSIST<br>AYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGSDIVMTQT<br>PLSLPVTLGQPASI<br>SCKSSQSLVHSNG<br>NTYLHWYLQKPGQ<br>SPQLLIYKVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKISRVEAEDV<br>GVYYCSQSSTAPW<br>TFGQGTTKLEIKSGG<br>GGSEVQLVESGGG<br>LVQPGGSLKLSCA<br>ASGFTFNKYAMNW<br>VRQAPGKGLEWVA<br>RIRSKYNNYATYYA<br>DSVKDRFTISRDDS<br>KNTAYLQMNNLKT<br>EDTAVYYCVRHGN<br>FGNSYISYWAYWG<br>QGTLTVSSGGGG<br>SGGGGSGGGGSQ<br>TVVTQEPESLTVSPG |

|            |         |                 |         |    |  |
|------------|---------|-----------------|---------|----|--|
|            |         |                 |         |    | GTVTLTCGSSTGA<br>VTSGNYPNWVQQ<br>KPGQAPRGLIGGT<br>KFLAPGTPARFSG<br>SLLGGKAALTLSGV<br>QPEDEAEYYCVLW<br>YSNRWVFGGGTKL<br>TVL   |
| <b>401</b> | BCMA-41 | BC 7A4 96-D4-D7 | VH CDR1 | aa | DYYIN  |
| <b>402</b> | BCMA-41 | BC 7A4 96-D4-D7 | VH CDR2 | aa | WIYFASGNSEYNQ<br>KFTG  |
| <b>403</b> | BCMA-41 | BC 7A4 96-D4-D7 | VH CDR3 | aa | LYDYDWYFDV   |
| <b>404</b> | BCMA-41 | BC 7A4 96-D4-D7 | VL CDR1 | aa | KSSQLVHSNGNT<br>YLH  |
| <b>405</b> | BCMA-41 | BC 7A4 96-D4-D7 | VL CDR2 | aa | KVSNRFS  |
| <b>406</b> | BCMA-41 | BC 7A4 96-D4-D7 | VL CDR3 | aa | SQSSIYPWT  |
| <b>407</b> | BCMA-41 | BC 7A4 96-D4-D7 | VH      | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSIST<br>AYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSS  |
| <b>408</b> | BCMA-41 | BC 7A4 96-D4-D7 | VL      | aa | DIVMTQTPLSLPVT<br>LGQPASISCKSSQS<br>LVHSNGNTYHLWY<br>LQKPGQSPQLLIYK<br>VSNRFSGPDRFS<br>GSGSGTDFTLKISR<br>VEAEDVGVYYCSQ<br>SSIYPWTFGQGTMV<br>EIK  |
| <b>409</b> | BCMA-41 | BC 7A4 96-D4-D7 | scFv    | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSIST<br>AYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSSGGGGSGGGGG<br>SGGGGSDIVMTQT<br>PLSLPVTLGQPASI<br>SCKSSQSLVHSNG<br>NTYHLWYLQKPGQ |

|            |                           |                                    |                              |    |  |
|------------|---------------------------|------------------------------------|------------------------------|----|--|
|            |                           |                                    |                              |    | SPQLLIYKVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKISRVEAEDV<br>GVYYCSQSSIYPW<br>TFGQGTKLEIK  |
| <b>410</b> | BCMA-41<br>HL x CD3<br>HL | BC 7A4 96-D4-<br>D7 HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSIST<br>AYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSSGGGGGGGGGG<br>SGGGGSDIVMTQT<br>PLSLPVTLGQPASI<br>SCKSSQSLVHSNG<br>NTYLHWYLQKPGQ<br>SPQLLIYKVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKISRVEAEDV<br>GVYYCSQSSIYPW<br>TFGQGTKLEIKSGG<br>GGSEVQLVESGGG<br>LVQPGGSLKLSCA<br>ASGFTFNKYAMNW<br>VRQAPGKGLEWVA<br>RIRSKYNNYATYYA<br>DSVKDRFTISRDDS<br>KNTAYLQMNNLKT<br>EDTAVYYCVRHGN<br>FGNSYISYWAWWG<br>QGTLTVSSGGGG<br>SGGGGGGGGGSQ<br>TVVTQEPLSTVSPG<br>GTVTLCGSSTGA<br>VTSGNYPNWVQQ<br>KPGQAPRGLIGGT<br>KFLAPGTPARFSG<br>SLLGGKAALTLSGV<br>QPEDEAEYYCVLW<br>YSNRWVFGGGTKL<br>TVL |
| <b>411</b> | BCMA-42                   | BC 7A4 96-D4-E7                    | VH CDR1                      | aa | DYYIN  |
| <b>412</b> | BCMA-42                   | BC 7A4 96-D4-E7                    | VH CDR2                      | aa | WIYFASGNSEYNQ<br>KFTG  |
| <b>413</b> | BCMA-42                   | BC 7A4 96-D4-E7                    | VH CDR3                      | aa | LYDYDWYFDV   |
| <b>414</b> | BCMA-42                   | BC 7A4 96-D4-E7                    | VL CDR1                      | aa | KSSQSLVHSNGNT<br>YLH   |
| <b>415</b> | BCMA-42                   | BC 7A4 96-D4-E7                    | VL CDR2                      | aa | KVSNRFS  |
| <b>416</b> | BCMA-42                   | BC 7A4 96-D4-E7                    | VL CDR3                      | aa | SQSTYPEFT  |
| <b>417</b> | BCMA-42                   | BC 7A4 96-D4-E7                    | VH                           | aa | QVQLVQSGAEVKK  |

|            |                           |                                   |                              |    |  |
|------------|---------------------------|-----------------------------------|------------------------------|----|--|
|            |                           |                                   |                              |    | PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSIST<br>AYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSS   |
| <b>418</b> | BCMA-42                   | BC 7A4 96-D4-E7                   | VL                           | aa | DIVMTQTPLSLPV<br>LGQPASISCKSSQS<br>LVHSNGNTYLHWY<br>LQKPGQSPQLLIYK<br>VSNRFSGVPDRFS<br>GSGSGTDFTLKISR<br>VEAEDVGVYYCSQ<br>STYPEFTFGQGTKL<br>EIK  |
| <b>419</b> | BCMA-42                   | BC 7A4 96-D4-E7                   | scFv                         | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSIST<br>AYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGSDIVMTQT<br>PLSLPVTLGQPASI<br>SCKSSQSLVHSNG<br>NTYLHWYLQKPGQ<br>SPQLLIYKVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKISRVEAEDV<br>GVYYCSQSTYPEF<br>TFGQGTKLEIK |
| <b>420</b> | BCMA-42<br>HL x CD3<br>HL | BC 7A4 96-D4-E7<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSIST<br>AYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGSDIVMTQT<br>PLSLPVTLGQPASI<br>SCKSSQSLVHSNG<br>NTYLHWYLQKPGQ<br>SPQLLIYKVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKISRVEAEDV                                 |

|            |         |                  |         |    |   |
|------------|---------|------------------|---------|----|---|
|            |         |                  |         |    | GVYYCSQSTYPEF<br>TFGQGTKLEIKSGG<br>GGSEVQLVESGGG<br>LVQPGGSLKLSCA<br>ASGFTFNKYAMNW<br>VRQAPGKGLEWVA<br>RIRSKYNNYATYYA<br>DSVKDRFTISRDDS<br>KNTAYLQMNNLKT<br>EDTAVYYCVRHGN<br>FGNSYISYWAWWG<br>QGTLVTVSSGGGG<br>SGGGGSGGGGSQ<br>TVVTQEPLTVSPG<br>GTVTLCGSSTGA<br>VTSGNYPNWVQQ<br>KPGQAPRGLIGGT<br>KFLAPGTPARFSG<br>SLLGGKAALTSGV<br>QPEDEAEYYCVLW<br>YSNRWVFGGTKL<br>TVL |
| <b>421</b> | BCMA-43 | BC 7A4 96-F4-A12 | VH CDR1 | aa | DYYIN   |
| <b>422</b> | BCMA-43 | BC 7A4 96-F4-A12 | VH CDR2 | aa | WIYFASGNSEYNQ<br>KFTG   |
| <b>423</b> | BCMA-43 | BC 7A4 96-F4-A12 | VH CDR3 | aa | LYDYDWFYFDV   |
| <b>424</b> | BCMA-43 | BC 7A4 96-F4-A12 | VL CDR1 | aa | KSSQLVHSNGNT<br>YLH   |
| <b>425</b> | BCMA-43 | BC 7A4 96-F4-A12 | VL CDR2 | aa | KVSNRFS   |
| <b>426</b> | BCMA-43 | BC 7A4 96-F4-A12 | VL CDR3 | aa | SQSSTAPWT   |
| <b>427</b> | BCMA-43 | BC 7A4 96-F4-A12 | VH      | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSIST<br>AYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSS   |
| <b>428</b> | BCMA-43 | BC 7A4 96-F4-A12 | VL      | aa | DIVMTQTPLSLSVT<br>PGQPASISCKSSQ<br>SLVHSNGNTYLHW<br>YLQKPGQSPQLLIY<br>KVSNRFSGVPDRF<br>SGSGSGTDFTLKIS<br>RVEAEDVGVYYCS<br>QSSTAPWTFGQGT<br>KLEIK  |

|            |                           |                                 |                       |    |   |
|------------|---------------------------|---------------------------------|-----------------------|----|---|
| <b>429</b> | BCMA-43                   | BC 7A4 96-F4-A12                | scFv                  | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSIST<br>AYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGSDIVMTQT<br>PLSLSVTGQPASI<br>SCKSSQSLVHSNG<br>NTYLHWYLQKPGQ<br>SPQLLIYKVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKISRVEAEDV<br>GVYYCSQSSTAPW<br>TFGQGTKLEIK   |
| <b>430</b> | BCMA-43<br>HL x CD3<br>HL | BC 7A4 96-F4-A12 HL<br>x CD3 HL | Molécula biespecífica | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSIST<br>AYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGSDIVMTQT<br>PLSLSVTGQPASI<br>SCKSSQSLVHSNG<br>NTYLHWYLQKPGQ<br>SPQLLIYKVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKISRVEAEDV<br>GVYYCSQSSTAPW<br>TFGQGTKLEIKSGG<br>GGSEVQLVESGGG<br>LVQPGGSLKLSCA<br>ASGFTFNKYAMNW<br>VRQAPGKGLEWVA<br>RIRSKYNNYATYYA<br>DSVKDRFTISRDDS<br>KNTAYLQMNNLKT<br>EDTAVYYCVRHGN<br>FGNSYISYWAYWG<br>QGTLTVSSGGGG<br>SGGGGSGGGGSQ<br>TVVTQEPLTVSPG<br>GTVTLTCGSSTGA<br>VTSGNYPNWVQQ<br>KPGQAPRGLIGGT<br>KFLAPGTPARFSG |

|            |                           |                                   |                              |    |   |
|------------|---------------------------|-----------------------------------|------------------------------|----|---|
|            |                           |                                   |                              |    | SLLGGKAALTSGV<br>QPEDEAEYYCVLW<br>YSNRWVFGGGTKL<br>TVL  |
| <b>431</b> | BCMA-44                   | BC 7A4 96-F4-D7                   | VH CDR1                      | aa | DYYIN   |
| <b>432</b> | BCMA-44                   | BC 7A4 96-F4-D7                   | VH CDR2                      | aa | WIYFASGNSEYNQ<br>KFTG   |
| <b>433</b> | BCMA-44                   | BC 7A4 96-F4-D7                   | VH CDR3                      | aa | LYDYDWFYFDV   |
| <b>434</b> | BCMA-44                   | BC 7A4 96-F4-D7                   | VL CDR1                      | aa | KSSQLVHSNGNT<br>YLH   |
| <b>435</b> | BCMA-44                   | BC 7A4 96-F4-D7                   | VL CDR2                      | aa | KVSNRFS   |
| <b>436</b> | BCMA-44                   | BC 7A4 96-F4-D7                   | VL CDR3                      | aa | SQSSIYPWT   |
| <b>437</b> | BCMA-44                   | BC 7A4 96-F4-D7                   | VH                           | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSIST<br>AYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSS   |
| <b>438</b> | BCMA-44                   | BC 7A4 96-F4-D7                   | VL                           | aa | DIVMTQTPLSLSVT<br>PGQPASISCKSSQ<br>SLVHSNGNTYLHW<br>YLQKPGQSPQLLIY<br>KVSNRFSGVPDRF<br>SGSGSGTDFTLKIS<br>RVEAEDVGVYYCS<br>QSSIYPWTFGQGT<br>KLEIK  |
| <b>439</b> | BCMA-44                   | BC 7A4 96-F4-D7                   | scFv                         | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSIST<br>AYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGSDIVMTQT<br>PLSLSVTPGQPASI<br>SCKSSQSLVHSNG<br>NTYLHWYLQKPGQ<br>SPQLLIYKVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKISRVEAEDV<br>GVYYCSQSSIYPW<br>TFGQGTTKLEIK |
| <b>440</b> | BCMA-44<br>HL x CD3<br>HL | BC 7A4 96-F4-D7<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecífic<br>a | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ   |

|            |         |                 |         |    |   |
|------------|---------|-----------------|---------|----|---|
|            |         |                 |         |    | APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSIST<br>AYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGSDIVMTQT<br>PLSLSVTPGQPASI<br>SCKSSQSLVHSNG<br>NTYLHWYLQKPGQ<br>SPQLLIYKVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKISRVEAEDV<br>GVYYCSQSSIYPW<br>TFGQGTKLEIKSGG<br>GGSEVQLVESGGG<br>LVQPGGSLKLSCA<br>ASGFTFNKYAMNW<br>VRQAPGKGLEWVA<br>RIRSKYNNYATYYA<br>DSVKDRFTISRDDS<br>KNTAYLQMNNLKT<br>EDTAVYYCVRHGN<br>FGNSYISYWAWWG<br>QGTLTVSSGGGG<br>SGGGGSGGGSQ<br>TVVTQEPLTVSPG<br>GTVTLTCGSSTGA<br>VTSGNYPNWVQQ<br>KPGQAPRGLIGGT<br>KFLAPGTPARFSG<br>SLLGGKAALTLSGV<br>QPEDEAEYYCVLW<br>YSNRWFGGTKL<br>TVL |
| <b>441</b> | BCMA-45 | BC 7A4 96-F4-E7 | VH CDR1 | aa | DYYIN   |
| <b>442</b> | BCMA-45 | BC 7A4 96-F4-E7 | VH CDR2 | aa | WIYFASGNSEYNQ<br>KFTG   |
| <b>443</b> | BCMA-45 | BC 7A4 96-F4-E7 | VH CDR3 | aa | LYDYDWYFDV  |
| <b>444</b> | BCMA-45 | BC 7A4 96-F4-E7 | VL CDR1 | aa | KSSQSLVHSNGNT<br>YLH  |
| <b>445</b> | BCMA-45 | BC 7A4 96-F4-E7 | VL CDR2 | aa | KVSNRFS   |
| <b>446</b> | BCMA-45 | BC 7A4 96-F4-E7 | VL CDR3 | aa | SQSTYPEFT   |
| <b>447</b> | BCMA-45 | BC 7A4 96-F4-E7 | VH      | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSIST<br>AYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT  |

|            |                           |                                   |                              |    | VSS  |
|------------|---------------------------|-----------------------------------|------------------------------|----|--|
| <b>448</b> | BCMA-45                   | BC 7A4 96-F4-E7                   | VL                           | aa | DIVMTQTPLSLSVT<br>PGQPASISCKSSQ<br>SLVHSNGNTYLHW<br>YLQKPGQSPQLLIY<br>KVSNRFSGVPDRF<br>SGSGSGTDFTLKIS<br>RVEAEDVGVYYCS<br>QSTYPEFTFGQGT<br>KLEIK   |
| <b>449</b> | BCMA-45                   | BC 7A4 96-F4-E7                   | scFv                         | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSIST<br>AYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGSDIVMTQT<br>PLSLSVTPGQPASI<br>SCKSSQSLVHSNG<br>NTYLHWYLQKPGQ<br>SPQLLIYKVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKISRVEAEDV<br>GVYYCSQSTYPEF<br>TFGQGTKLEIK   |
| <b>450</b> | BCMA-45<br>HL x CD3<br>HL | BC 7A4 96-F4-E7<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSIST<br>AYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGSDIVMTQT<br>PLSLSVTPGQPASI<br>SCKSSQSLVHSNG<br>NTYLHWYLQKPGQ<br>SPQLLIYKVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKISRVEAEDV<br>GVYYCSQSTYPEF<br>TFGQGTKLEIKSGG<br>GGSEVQLVESGGG<br>LVQPGGSLKLSCA<br>ASGFTFNKYAMNW<br>VRQAPGKGLEWVA<br>RIRSKNNYATYYA<br>DSVKDRFTISRDDS |

|            |         |                  |         |    |   |
|------------|---------|------------------|---------|----|---|
|            |         |                  |         |    | KNTAYLQMNNLKT<br>EDTAVYYCVRHGN<br>FGNSYISYWAWG<br>QGTLVTVSSGGGG<br>SGGGGSGGGGSQ<br>TVVTQEPLSTVSPG<br>GTVTLCGSSTGA<br>VTSGNYPNWVQQ<br>KPGQAPRGLIGGT<br>KFLAPGTPARFSG<br>SLLGGKAALTLSGV<br>QPEDEAEYYCVLW<br>YSNRWVFGGTKL<br>TVL |
| <b>451</b> | BCMA-46 | BC 7A4 96-G2-A12 | VH CDR1 | aa | DYYIN   |
| <b>452</b> | BCMA-46 | BC 7A4 96-G2-A12 | VH CDR2 | aa | WIYFASGNSEYNE<br>KFTG   |
| <b>453</b> | BCMA-46 | BC 7A4 96-G2-A12 | VH CDR3 | aa | LYDYDWYFDV  |
| <b>454</b> | BCMA-46 | BC 7A4 96-G2-A12 | VL CDR1 | aa | KSSQLVHSNGNT<br>YLH   |
| <b>455</b> | BCMA-46 | BC 7A4 96-G2-A12 | VL CDR2 | aa | KVSNRFS   |
| <b>456</b> | BCMA-46 | BC 7A4 96-G2-A12 | VL CDR3 | aa | SQSSTAPWT   |
| <b>457</b> | BCMA-46 | BC 7A4 96-G2-A12 | VH      | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNEKF<br>TGRVTMTRDTSSS<br>TAYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSS   |
| <b>458</b> | BCMA-46 | BC 7A4 96-G2-A12 | VL      | aa | DIVMTQTPLSLSVS<br>LGQPASICKSSQS<br>LVHSNGNTYLHWY<br>LQKPGQSPQLLIYK<br>VSNRFSGVPDRFS<br>GSGSGTDFTLKISR<br>VEAEDVGVYYCSQ<br>SSTAPWTFGQGTK<br>LEIK   |
| <b>459</b> | BCMA-46 | BC 7A4 96-G2-A12 | scFv    | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNEKF<br>TGRVTMTRDTSSS<br>TAYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW  |

|            |                           |                                     |                              |    |   |
|------------|---------------------------|-------------------------------------|------------------------------|----|---|
|            |                           |                                     |                              |    | YFDVWGQGTMVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGSDIVMTQT<br>PLSLSVSLGQPASI<br>SCKSSQSLVHSNG<br>NTYLHWYLQKPGQ<br>SPQLLIYKVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKISRVEAEDV<br>GVYYCSQSSTAPW<br>TFGQGTKLEIK  |
| <b>460</b> | BCMA-46<br>HL x CD3<br>HL | BC 7A4 96-G2-<br>A12 HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNEKF<br>TGRVTMTRDTSSS<br>TAYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGSDIVMTQT<br>PLSLSVSLGQPASI<br>SCKSSQSLVHSNG<br>NTYLHWYLQKPGQ<br>SPQLLIYKVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKISRVEAEDV<br>GVYYCSQSSTAPW<br>TFGQGTKLEIKSGG<br>GGSEVQLVESGGG<br>LVQPGGSLKLSCA<br>ASGFTFNKYAMNW<br>VRQAPGKGLEWVA<br>RIRSKYNNYATYYA<br>DSVKDRFTISRDDS<br>KNTAYLQMNNLKT<br>EDTAVYYCVRHGN<br>FGNSYISYWAWWG<br>QGTLTVSSGGGG<br>SGGGGSGGGGSQ<br>TVVTQEPLTVSPG<br>GTVTLTCGSSTGA<br>VTSGNYPNWVQQ<br>KPGQAPRGLIGGT<br>KFLAPGTPARFSG<br>SLLGGKAALTLSGV<br>QPEDEAEYYCVLW<br>YSNRWVFGGGTKL<br>TVL |
| <b>461</b> | BCMA-47                   | BC 7A4 96-G2-<br>D7                 | VH CDR1                      | aa | DYYIN   |
| <b>462</b> | BCMA-47                   | BC 7A4 96-G2-<br>D7                 | VH CDR2                      | aa | WIYFASGNSEYNE<br>KFTG   |

|            |                           |                                |                       |    |   |
|------------|---------------------------|--------------------------------|-----------------------|----|---|
| <b>463</b> | BCMA-47                   | BC 7A4 96-G2-D7                | VH CDR3               | aa | LYDYDWYFDV  |
| <b>464</b> | BCMA-47                   | BC 7A4 96-G2-D7                | VL CDR1               | aa | KSSQSLVHSNGNTYLH  |
| <b>465</b> | BCMA-47                   | BC 7A4 96-G2-D7                | VL CDR2               | aa | KVSNRFS   |
| <b>466</b> | BCMA-47                   | BC 7A4 96-G2-D7                | VL CDR3               | aa | SQSSIYPWT   |
| <b>467</b> | BCMA-47                   | BC 7A4 96-G2-D7                | VH                    | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNEKF<br>TGRVTMTRDTSSS<br>TAYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSS   |
| <b>468</b> | BCMA-47                   | BC 7A4 96-G2-D7                | VL                    | aa | DIVMTQTPLSLSVS<br>LGQPASISCKSSQS<br>LVHSNGNTYLHWY<br>LQKPGQSPQLIYK<br>VSNRFSGVPDRFS<br>GSGSGTDFTLKISR<br>VEAEDVGVYYCSQ<br>SSIYPWTFGQGTLK<br>EIK   |
| <b>469</b> | BCMA-47                   | BC 7A4 96-G2-D7                | scFv                  | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNEKF<br>TGRVTMTRDTSSS<br>TAYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGS DIVMTQT<br>PLSLSVSLGQPASI<br>SCKSSQSLVHSNG<br>NTYLHWY LQKPGQ<br>SPQLIYKVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKISRVEAEDV<br>GVYYCSQSSIYPW<br>TFQGQGT KLEIK |
| <b>470</b> | BCMA-47<br>HL x CD3<br>HL | BC 7A4 96-G2-D7 HL<br>x CD3 HL | Molécula biespecífica | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNEKF<br>TGRVTMTRDTSSS<br>TAYMELSSLRSEDT   |

|            |         |                 |         |    |   |
|------------|---------|-----------------|---------|----|---|
|            |         |                 |         |    | AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGS DIVMTQT<br>PLSLSVSLGQPASI<br>SCKSSQSLVHSNG<br>NTYLHWYLQKPGQ<br>SPQLLIYKVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKISRVEAEDV<br>GVYYCSQSSIYPW<br>TFGQGTKLEIKSGG<br>GGSEVQLVESGGG<br>LVQPGGSLKLSCA<br>ASGFTFNKYAMNW<br>VRQAPGKGLEWVA<br>RIRSKYNNYATYYA<br>DSVKDRFTISRDDS<br>KNTAYLQMNNLKT<br>EDTAVYYCVRHGN<br>FGNSYISYWAWWG<br>QGTLTVSSGGGG<br>SGGGSGGGGSQ<br>TVVTQEPLTVSPG<br>GTVLTCGSSTGA<br>VTSGNYPNWVQQ<br>KPGQAPRGLIGGT<br>KFLAPGTPARFSG<br>SLLGGKAALTLSGV<br>QPEDEAEYYCVLW<br>YSNRWVFGGGTKL<br>TVL |
| <b>471</b> | BCMA-48 | BC 7A4 96-G2-E7 | VH CDR1 | aa | DYYIN   |
| <b>472</b> | BCMA-48 | BC 7A4 96-G2-E7 | VH CDR2 | aa | WIYFASGNSEYNE<br>KFTG   |
| <b>473</b> | BCMA-48 | BC 7A4 96-G2-E7 | VH CDR3 | aa | LYDYDWYFDV  |
| <b>474</b> | BCMA-48 | BC 7A4 96-G2-E7 | VL CDR1 | aa | KSSQSLVHSNGNT<br>YLH  |
| <b>475</b> | BCMA-48 | BC 7A4 96-G2-E7 | VL CDR2 | aa | KVSNRFS   |
| <b>476</b> | BCMA-48 | BC 7A4 96-G2-E7 | VL CDR3 | aa | SQSTYPEFT   |
| <b>477</b> | BCMA-48 | BC 7A4 96-G2-E7 | VH      | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNEKF<br>TGRVTMTRDTSSS<br>TAYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT  |

|            |                           |                                |                            |    | VSS   |
|------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------------|----|---|
| <b>478</b> | BCMA-48                   | BC 7A4 96-G2-E7                | VL                         | aa | DIVMTQTPLSLSVS<br>LGQPASISCKSSQS<br>LVHSNGNTYLHWY<br>LQKPGQSPQLLIYK<br>VSNRFSGVPDRFS<br>GSGSGTDFTLKISR<br>VEAEDVGVYYCSQ<br>STYPEFTFGQGTKL<br>EIK  |
| <b>479</b> | BCMA-48                   | BC 7A4 96-G2-E7                | scFv                       | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNEKF<br>TGRVTMTRDTSSS<br>TAYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGSDIVMTQT<br>PLSLSVSLGQPASI<br>SCKSSQSLVHSNG<br>NTYLHWYLQKPGQ<br>SPQLLIYKVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKISRVEAEDV<br>GVYYCSQSTYPEF<br>TFGQGTKLEIK  |
| <b>480</b> | BCMA-48<br>HL x CD3<br>HL | BC 7A4 96-G2-E7 HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>a | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNEKF<br>TGRVTMTRDTSSS<br>TAYMELSSLRSEDT<br>AVYFCASLYDYDW<br>YFDVWGQGTMVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGGSDIVMTQT<br>PLSLSVSLGQPASI<br>SCKSSQSLVHSNG<br>NTYLHWYLQKPGQ<br>SPQLLIYKVSNRFS<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKISRVEAEDV<br>GVYYCSQSTYPEF<br>TFGQGTKLEIKSGG<br>GGSEVQLVESGGG<br>LVQPGGSLKLSCA<br>ASGFTFNKYAMNW<br>VRQAPGKGLEWVA<br>RIRSKYNNYATYYA<br>DSVKDRFTISRDDS |

|            |         |                  |         |    |   |
|------------|---------|------------------|---------|----|---|
|            |         |                  |         |    | KNTAYLQMNNLKT<br>EDTAVYYCVRHGN<br>FGNSYISYWAWG<br>QGTLVTVSSGGGG<br>SGGGGSGGGGSQ<br>TVVTQEPLSTVSPG<br>GTVTLCGSSTGA<br>VTSGNYPNWVQQ<br>KPGQAPRGLIGGT<br>KFLAPGTPARFSG<br>SLLGGKAALTLSGV<br>QPEDEAEYYCVLW<br>YSNRWVFGGTKL<br>TVL |
| <b>481</b> | BCMA-49 | BC 7A4 97-A3-A12 | VH CDR1 | aa | DYYIN   |
| <b>482</b> | BCMA-49 | BC 7A4 97-A3-A12 | VH CDR2 | aa | WIYFASGNSEYNQ<br>KFTG   |
| <b>483</b> | BCMA-49 | BC 7A4 97-A3-A12 | VH CDR3 | aa | LYDYDWYFDV  |
| <b>484</b> | BCMA-49 | BC 7A4 97-A3-A12 | VL CDR1 | aa | KSSQLVHSNGNT<br>YLH   |
| <b>485</b> | BCMA-49 | BC 7A4 97-A3-A12 | VL CDR2 | aa | KVSNRFS   |
| <b>486</b> | BCMA-49 | BC 7A4 97-A3-A12 | VL CDR3 | aa | SQSSTAPWT   |
| <b>487</b> | BCMA-49 | BC 7A4 97-A3-A12 | VH      | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSINT<br>AYMELSSLTSEDTA<br>VYFCASLYDYDWY<br>FDVWGQGTMVTV<br>SS   |
| <b>488</b> | BCMA-49 | BC 7A4 97-A3-A12 | VL      | aa | DIVMTQTPLSLSVT<br>PGQPASISCKSSQ<br>SLVHSNGNTYLHW<br>YLQKPGQSPQLLIY<br>KVSNRFSGVPDRF<br>SGSGSGTDFTLKIS<br>RVEAEDVGIYYCS<br>QSSTAPWTFGQGT<br>KLEIK  |
| <b>489</b> | BCMA-49 | BC 7A4 97-A3-A12 | scFv    | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSINT<br>AYMELSSLTSEDTA<br>VYFCASLYDYDWY   |

|            |                           |                                     |                              |    |   |
|------------|---------------------------|-------------------------------------|------------------------------|----|---|
|            |                           |                                     |                              |    | FDVWGQGTMVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIVMTQTP<br>LSLSVTGPQPASIS<br>CKSSQSLVHSNGN<br>TYLHWYLQKPGQS<br>PQLLIYKVSNRFSG<br>VPDRFSGSGSGTD<br>FTLKISRVEAEDVGI<br>YYCSQSSTAPWTF<br>GQGTKLEIK   |
| <b>490</b> | BCMA-49<br>HL x CD3<br>HL | BC 7A4 97-A3-<br>A12 HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSINT<br>AYMELSSLTSEDTA<br>VYFCASLYDYDWY<br>FDVWGQGTMVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIVMTQTP<br>LSLSVTGPQPASIS<br>CKSSQSLVHSNGN<br>TYLHWYLQKPGQS<br>PQLLIYKVSNRFSG<br>VPDRFSGSGSGTD<br>FTLKISRVEAEDVGI<br>YYCSQSSTAPWTF<br>GQGTKLEIKSGGG<br>GSEVQLVESGGGL<br>VQPGGSLKLSCAA<br>SGFTFNKYAMNWV<br>RQAPGKGLEWVAR<br>IRSKYNNYATYYAD<br>SVKDRFTISRDDSK<br>NTAYLQMNNLKTE<br>DTAVYYCVRHGNF<br>GNSYISYWAYWGQ<br>GTLTVSSGGGGS<br>GGGGSGGGGSQT<br>VVTQEPLTVSPG<br>GTVLTGCGSSTGA<br>VTSGNYPNWVQQ<br>KPGQAPRGLIGGT<br>KFLAPGTPARFSG<br>SLLGGKAALTLSGV<br>QPEDEAEYYCVLW<br>YSNRWVFGGGTKL<br>TVL |
| <b>491</b> | BCMA-50                   | BC 7A4 97-A3-D7                     | VH CDR1                      | aa | DYYIN   |
| <b>492</b> | BCMA-50                   | BC 7A4 97-A3-D7                     | VH CDR2                      | aa | WIYFASGNSEYNQ<br>KFTG   |

|            |                           |                                   |                              |    |  |
|------------|---------------------------|-----------------------------------|------------------------------|----|--|
| <b>493</b> | BCMA-50                   | BC 7A4 97-A3-D7                   | VH CDR3                      | aa | LYDYDWYFDV   |
| <b>494</b> | BCMA-50                   | BC 7A4 97-A3-D7                   | VL CDR1                      | aa | KSSQSLVHSNGNT<br>YLH   |
| <b>495</b> | BCMA-50                   | BC 7A4 97-A3-D7                   | VL CDR2                      | aa | KVSNRFS  |
| <b>496</b> | BCMA-50                   | BC 7A4 97-A3-D7                   | VL CDR3                      | aa | SQSSIYPWT  |
| <b>497</b> | BCMA-50                   | BC 7A4 97-A3-D7                   | VH                           | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSINT<br>AYMELSSLTSEDTA<br>VYFCASLYDYDWY<br>FDVWGQGTMVTV<br>SS  |
| <b>498</b> | BCMA-50                   | BC 7A4 97-A3-D7                   | VL                           | aa | DIVMTQTPLSLSVT<br>PGQPASISCKSSQ<br>SLVHSNGNTYLHW<br>YLQKPGQSPQLLIY<br>KVSNRFSGVPDRF<br>SGSGSGTDFTLKIS<br>RVEAEDVGIYYCS<br>QSSIYPWTFGQGT<br>KLEIK   |
| <b>499</b> | BCMA-50                   | BC 7A4 97-A3-D7                   | scFv                         | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSINT<br>AYMELSSLTSEDTA<br>VYFCASLYDYDWY<br>FDVWGQGTMVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIVMTQTP<br>LSLSVTPGQPASIS<br>CKSSQSLVHSNGN<br>TYLHWYLQKPGQS<br>PQLLIYKVSNRFSG<br>VPDRFSGSGSGTD<br>FTLKISRVEAEDVGI<br>YYCSQSSIYPWTF<br>GQGTKLEIK |
| <b>500</b> | BCMA-50<br>HL x CD3<br>HL | BC 7A4 97-A3-D7<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSINT<br>AYMELSSLTSEDTA<br>VYFCASLYDYDWY<br>FDVWGQGTMVTV<br>SSGGGGSGGGGS  |

|            |         |                 |         |    |  |
|------------|---------|-----------------|---------|----|--|
|            |         |                 |         |    | GGGGSDIVMTQTP<br>LSLSVTPGQPASIS<br>CKSSQSLVHSNGN<br>TYLHWYLQKPGQS<br>PQLLIYKVSNRFSG<br>VPDRFSGSGSGTD<br>FTLKISRVEAEDVGI<br>YYCSQSSIYPWTF<br>GQGTKLEIKSGGG<br>GSEVQLVESGGGL<br>VQPGGSLKLSCAA<br>SGFTFNKYAMNWV<br>RQAPGKGLEWVAR<br>IRSKNNYATYYAD<br>SVKDRFTISRDDSK<br>NTAYLQMNNLKTE<br>DTAVYYCVRHGNF<br>GNSYISYWAYWGQ<br>GTLTVSSGGGS<br>GGGGSGGGGSQT<br>VVTQEPLTVSPG<br>GTVTLTCGSSTGA<br>VTSGNYPNWVQQ<br>KPGQAPRGLIGGT<br>KFLAPGTPARFSG<br>SLLGGKAALTLSGV<br>QPEDEAEYYCVLW<br>YSNRWVFGGGTKL<br>TVL |
| <b>501</b> | BCMA-51 | BC 7A4 97-A3-E7 | VH CDR1 | aa | DYYIN  |
| <b>502</b> | BCMA-51 | BC 7A4 97-A3-E7 | VH CDR2 | aa | WIYFASGNSEYNQ<br>KFTG  |
| <b>503</b> | BCMA-51 | BC 7A4 97-A3-E7 | VH CDR3 | aa | LYDYDWYFDV   |
| <b>504</b> | BCMA-51 | BC 7A4 97-A3-E7 | VL CDR1 | aa | KSSQSLVHSNGNT<br>YLH   |
| <b>505</b> | BCMA-51 | BC 7A4 97-A3-E7 | VL CDR2 | aa | KVSNRFS  |
| <b>506</b> | BCMA-51 | BC 7A4 97-A3-E7 | VL CDR3 | aa | SQSTYPEFT  |
| <b>507</b> | BCMA-51 | BC 7A4 97-A3-E7 | VH      | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSINT<br>AYMELSSLTSEDTA<br>VYFCASLYDYDWY<br>FDVWGQGTMVTV<br>SS  |
| <b>508</b> | BCMA-51 | BC 7A4 97-A3-E7 | VL      | aa | DIVMTQTPLSLSVT<br>PGQPASISCKSSQ<br>SLVHSNGNTYLHW<br>YLQKPGQSPQQLIY<br>KVSNRFSGVPDRF<br>SGSGSGTDFTLKIS  |

|            |                           |                                   |                              |    |   |
|------------|---------------------------|-----------------------------------|------------------------------|----|---|
|            |                           |                                   |                              |    | RVEAEDVGIYYCS<br>QSTYPEFTFGQGT<br>KLEIK   |
| <b>509</b> | BCMA-51                   | BC 7A4 97-A3-E7                   | scFv                         | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSINT<br>AYMELSSLTSEDTA<br>VYFCASLYDYDWY<br>FDVWGQGTMVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIVMTQTP<br>LSLSVTPGQPASIS<br>CKSSQSLVHSNGN<br>TYLHWYLQKPGQGS<br>PQLLIYKVSNRFSG<br>VPDRFSGSGSGTDA<br>FTLKISRVEAEDVGI<br>YYCSQSTYPEFTF<br>GQGTKLEIK  |
| <b>510</b> | BCMA-51<br>HL x CD3<br>HL | BC 7A4 97-A3-E7<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | QVQLVQSGAEVKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YSFPDYYINWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>YFASGNSEYNQKF<br>TGRVTMTRDTSINT<br>AYMELSSLTSEDTA<br>VYFCASLYDYDWY<br>FDVWGQGTMVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIVMTQTP<br>LSLSVTPGQPASIS<br>CKSSQSLVHSNGN<br>TYLHWYLQKPGQGS<br>PQLLIYKVSNRFSG<br>VPDRFSGSGSGTDA<br>FTLKISRVEAEDVGI<br>YYCSQSTYPEFTF<br>GQGTKLEIKSGGG<br>GSEVQLVESGGGL<br>VQPGGSLKLSCAA<br>SGFTFNKYAMNWV<br>RQAPGKGLEWVAR<br>IRSKYNNYATYYAD<br>SVKDRFTISRDDSK<br>NTAYLQMNNLKTE<br>DTAVYYCVRHGNF<br>GNSYISYWAYWGQ<br>GTLTVSSGGGGS<br>GGGGSGGGGSQ<br>VVTQEPLTVSPG<br>GTVTLTCGSSTGA |

|            |         |                  |         |    |   |
|------------|---------|------------------|---------|----|---|
|            |         |                  |         |    | VTSGNYPNWVQQ<br>KPGQAPRGLIGGT<br>KFLAPGTPARFSG<br>SLLGGKAALTLSGV<br>QPEDEAEYYCVLW<br>YSNRWVFGGGTKL<br>TVL   |
| <b>511</b> | BCMA-52 | BC E11 19-F11-F8 | VH CDR1 | aa | NAWMD   |
| <b>512</b> | BCMA-52 | BC E11 19-F11-F8 | VH CDR2 | aa | QITAKSNNYATYYA<br>EPVKG   |
| <b>513</b> | BCMA-52 | BC E11 19-F11-F8 | VH CDR3 | aa | DGYH  |
| <b>514</b> | BCMA-52 | BC E11 19-F11-F8 | VL CDR1 | aa | RASEDIRNGLA   |
| <b>515</b> | BCMA-52 | BC E11 19-F11-F8 | VL CDR2 | aa | NANSLHT   |
| <b>516</b> | BCMA-52 | BC E11 19-F11-F8 | VL CDR3 | aa | EDTSKYPYT   |
| <b>517</b> | BCMA-52 | BC E11 19-F11-F8 | VH      | aa | EVQLVESGGGLVK<br>PGESLRLSCAASG<br>FTFSNAWMDWVR<br>QAPGKRLEWVAQI<br>TAKSNNYATYYAE<br>PVKGRFTISRDDSK<br>NTLYLQMNSLKTE<br>DTAVYYCTDDGYH<br>WGQGTLVTVSSGG   |
| <b>518</b> | BCMA-52 | BC E11 19-F11-F8 | VL      | aa | AIQMTQSPSSLSAS<br>VGETVTIACRASED<br>IRNGLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYNANSLH<br>TGVPSRFSGSGSG<br>TEFTLKISSLQPED<br>EATYYCEDTSKY<br>YTFGQGTKEIK   |
| <b>519</b> | BCMA-52 | BC E11 19-F11-F8 | scFv    | aa | EVQLVESGGGLVK<br>PGESLRLSCAASG<br>FTFSNAWMDWVR<br>QAPGKRLEWVAQI<br>TAKSNNYATYYAE<br>PVKGRFTISRDDSK<br>NTLYLQMNSLKTE<br>DTAVYYCTDDGYH<br>WGQGTLVTVSSGG<br>GGSGGGGGSGGGG<br>SAIQMTQSPSSLSA<br>SVGETVTIACRASE<br>DIRNGLAWYQQKPG<br>GKAPKLLIYNANSLH<br>TGVPSRFSGSGSG<br>GTEFTLKISSLQPED<br>EATYYCEDTSKY |

|            |                           |                                     |                              |    |   |
|------------|---------------------------|-------------------------------------|------------------------------|----|---|
|            |                           |                                     |                              |    | PYTGFQGTKLEIK   |
| <b>520</b> | BCMA-52<br>HL x CD3<br>HL | BC E11 19-F11-<br>F8 HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>bieszpecif<br>ca | aa | EVQLVESGGGLVK<br>PGESLRLSCAASG<br>FTFSNAWMDWVR<br>QAPGKRLEWVAQI<br>TAKSNNYATYYAE<br>PVKGRFTISRDDSK<br>NTLYLQMNSLKTE<br>DTAVYYCTDDGYH<br>WGQGTLVTVSSGG<br>GGSGGGGGGGGG<br>SAIQMTQSPSSLSA<br>SVGETVTIACRASE<br>DIRNGLAWYQQKP<br>GKAPKLLIYNANSL<br>HTGVPSRFSGSGS<br>GTEFTLKISSLQPE<br>DEATYYCEDTSKY<br>PYTGFQGTKLEIKS<br>GGGGSEVQLVESG<br>GGLVQPGGSLKLS<br>CAASGFTFNKYAM<br>NWVRQAPGKGLE<br>WVARIRSKYNNYA<br>TYYADSVKDRFTIS<br>RDDSKNTAYLQMN<br>NLKTEDTAVYYCV<br>RHGNFGNSYISYW<br>AYWGQGTLTVSS<br>GGGGSGGGGGSGG<br>GGSQTVVTQEPL<br>TVSPGGTVTLTCG<br>SSTGAUTSGNYPN<br>WVQQKPGQQAPRG<br>LIGGTKFAPGTPA<br>RFSGSLLGGKAALT<br>LSGVQPEDEAEYY<br>CVLWYSNRWVFG<br>GGTKLTVL |
| <b>521</b> | BCMA-53                   | BC E11 19-G3-F8                     | VH CDR1                      | aa | NAWMD   |
| <b>522</b> | BCMA-53                   | BC E11 19-G3-F8                     | VH CDR2                      | aa | QITAKSNNYATYYA<br>APVKG   |
| <b>523</b> | BCMA-53                   | BC E11 19-G3-F8                     | VH CDR3                      | aa | DGYH  |
| <b>524</b> | BCMA-53                   | BC E11 19-G3-F8                     | VL CDR1                      | aa | RASEDIRNGLA   |
| <b>525</b> | BCMA-53                   | BC E11 19-G3-F8                     | VL CDR2                      | aa | NANSLHS   |
| <b>526</b> | BCMA-53                   | BC E11 19-G3-F8                     | VL CDR3                      | aa | EDTSKYPYT   |
| <b>527</b> | BCMA-53                   | BC E11 19-G3-F8                     | VH                           | aa | EVQLVESGGGLVK<br>PGESLRLSCAASG<br>FTFSNAWMDWVR<br>QAPGKRLEWIAQIT<br>AKSNNYATYYAAP<br>VKGRFTISRDDSKN<br>TLYLQMNSLKEDT  |

|            |                           |                                   |                              |    |  |
|------------|---------------------------|-----------------------------------|------------------------------|----|--|
|            |                           |                                   |                              |    | AVYYCTDDGYHW<br>GQGTLTVSS  |
| <b>528</b> | BCMA-53                   | BC E11 19-G3-F8                   | VL                           | aa | AIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVТИKCRASED<br>IRNGLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYNANSLH<br>SGVPSRFSGSGSG<br>TDFTLTİSSMQPED<br>EGTYYCEDTSKYP<br>YTFGQGTKEIK   |
| <b>529</b> | BCMA-53                   | BC E11 19-G3-F8                   | scFv                         | aa | EVQLVESGGGLVK<br>PGESLRLSCAASG<br>FTFSNAWMDWVR<br>QAPGKRLEWIAQIT<br>AKSNNYATYYAAP<br>VKGRFTISRDDSKN<br>TLYLQMNSLKEDT<br>AVYYCTDDGYHW<br>GQGTLTVSSGGG<br>GSGGGGSGGGGS<br>AIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVТИKCRASED<br>IRNGLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYNANSLH<br>SGVPSRFSGSGSG<br>TDFTLTİSSMQPED<br>EGTYYCEDTSKYP<br>YTFGQGTKEIK   |
| <b>530</b> | BCMA-53<br>HL x CD3<br>HL | BC E11 19-G3-F8<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecífic<br>a | aa | EVQLVESGGGLVK<br>PGESLRLSCAASG<br>FTFSNAWMDWVR<br>QAPGKRLEWIAQIT<br>AKSNNYATYYAAP<br>VKGRFTISRDDSKN<br>TLYLQMNSLKEDT<br>AVYYCTDDGYHW<br>GQGTLTVSSGGG<br>GSGGGGSGGGGS<br>AIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVТИKCRASED<br>IRNGLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYNANSLH<br>SGVPSRFSGSGSG<br>TDFTLTİSSMQPED<br>EGTYYCEDTSKYP<br>YTFGQGTKEIKSG<br>GGGSEVQLVESGG<br>GLVQPGGSLKLSC<br>AASGFTFNKYAMN<br>WVRQAPGKGLEW<br>VARIRSKNNYATY<br>YADSVKDRFTISRD<br>DSKNTAYLQMNNL<br>KTEDTAVYYCVRH |

|     |         |                 |         |    |  |
|-----|---------|-----------------|---------|----|--|
|     |         |                 |         |    | GNFGNSYISYWAY<br>WGQGTLVTVSSGG<br>GGSGGGGSGGGG<br>SQTVVTQEPESLTVS<br>PGGTVTLCGSST<br>GAVTSGNYPNWV<br>QQKPGQAPRGLIG<br>GTKFLAPGTPARFS<br>GSLLGGKAALTSG<br>VQPEDEAEYYCVL<br>WYSNRWVFGGGT<br>KLTVL  |
| 531 | BCMA-54 | BC E11 19-B2-F8 | VH CDR1 | aa | NAWMD  |
| 532 | BCMA-54 | BC E11 19-B2-F8 | VH CDR2 | aa | QITAKSNNYATYYA<br>APVKG  |
| 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 | EDTSKYPPY  |
| 537 | BCMA-54 | BC E11 19-B2-F8 | VH      | aa | EVQLVESGGGLVK<br>PGESLRLSCAASG<br>FTFSNAWMDWVR<br>QAPGKRLEWIAQIT<br>AKSNNYATYYAAP<br>VKGRFTISRDDSKN<br>TLYLQMNSLKKEDT<br>AVYYCTDDGYHW<br>GQGTLVTVSS  |
| 538 | BCMA-54 | BC E11 19-B2-F8 | VL      | aa | AIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVTIACRASED<br>IRNGLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYNANS LH<br>TGVPNSRFSGSGSG<br>TDFTLTISLQPED<br>EAIYYCEDTSKYPPY<br>TFGQGKLEIK   |
| 539 | BCMA-54 | BC E11 19-B2-F8 | scFv    | aa | EVQLVESGGGLVK<br>PGESLRLSCAASG<br>FTFSNAWMDWVR<br>QAPGKRLEWIAQIT<br>AKSNNYATYYAAP<br>VKGRFTISRDDSKN<br>TLYLQMNSLKKEDT<br>AVYYCTDDGYHW<br>GQGTLVTVSSGGG<br>GSGGGGSGGGGS<br>AIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVTIACRASED<br>IRNGLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYNANS LH<br>TGVPNSRFSGSGSG<br>TDFTLTISLQPED<br>EAIYYCEDTSKYPPY |

|            |                           |                                   |                              |    |  |
|------------|---------------------------|-----------------------------------|------------------------------|----|--|
|            |                           |                                   |                              |    | TFGQGTKLEIK  |
| <b>540</b> | BCMA-54<br>HL x CD3<br>HL | BC E11 19-B2-F8<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | EVQLVESGGGLVK<br>PGESLRLSCAASG<br>FTFSNAWMDWVR<br>QAPGKRLEWIAQIT<br>AKSNNYATYYAAP<br>VKGRFTISRDDSKN<br>TLYLQMNSLKEDT<br>AVYYCTDDGYHW<br>GQGTLVTVSSGGG<br>GSGGGGSGGGGS<br>AIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVTIACRASED<br>IRNGLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYNANSLH<br>TGVPSRFSGSGSG<br>TDFTLTISLQPED<br>EAIYYCEDTSKYPY<br>TFGQGTKLEIKSGG<br>GGSEVQLVESGGG<br>LVQPGGSLKLSCA<br>ASGFTFNKYAMNW<br>VRQAPGKGLEWVA<br>RIRSKNNYATYYA<br>DSVKDRFTISRDDS<br>KNTAYLQMNNLKT<br>EDTAVYYCVRHGN<br>FGNSYISYWAYWG<br>QGTLVTVSSGGGG<br>SGGGGSGGGGSQ<br>TVVTQEPLTVSPG<br>GTVTLTCGSSTGA<br>VTSGNYPNWVQQ<br>KPGQAPRGLIGGT<br>KFLAPGTPARFSG<br>SLLGGKAALTLSGV<br>QPEDEAEYYCVLW<br>YSNRWVFGGGTKL<br>TVL |
| <b>541</b> | BCMA-55                   | BC E11-20-H9-<br>E9               | VH CDR1                      | aa | NAWMD  |
| <b>542</b> | BCMA-55                   | BC E11-20-H9-<br>E9               | VH CDR2                      | aa | QITAKSNNYATYYA<br>APVKG  |
| <b>543</b> | BCMA-55                   | BC E11-20-H9-<br>E9               | VH CDR3                      | aa | DGYH   |
| <b>544</b> | BCMA-55                   | BC E11-20-H9-<br>E9               | VL CDR1                      | aa | RASEDIRNGLA  |
| <b>545</b> | BCMA-55                   | BC E11-20-H9-<br>E9               | VL CDR2                      | aa | NANSLHT  |
| <b>546</b> | BCMA-55                   | BC E11-20-H9-<br>E9               | VL CDR3                      | aa | EETLKYPYT  |
| <b>547</b> | BCMA-55                   | BC E11-20-H9-<br>E9               | VH                           | aa | EVQLVESGGSLVK<br>PGGSLRLSCAASG   |

|            |                           |                                |                       |    |  |   |
|------------|---------------------------|--------------------------------|-----------------------|----|--|---|
|            |                           |                                |                       |    |  | FTFSNAWMDWVR<br>QAPGKRLEWVAQI<br>TAKSNNYATYYAA<br>PVKGRFTISRDDSK<br>NTLYLQMNSLKEE<br>DTAVYYCTDDGYH<br>WGQGTLVTVSSGG |
| <b>548</b> | BCMA-55                   | BC E11-20-H9-E9                | VL                    | aa | AIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVTIACRASED<br>IRNGLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYNANSLH<br>TGVPNSRFSGSGSG<br>TDFTLTISNLQPED<br>EATYYCEETLKYPY<br>YTFGQGTKLEIK  |   |
| <b>549</b> | BCMA-55                   | BC E11-20-H9-E9                | scFv                  | aa | EVQLVESGGSLVK<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNAWMDWVR<br>QAPGKRLEWVAQI<br>TAKSNNYATYYAA<br>PVKGRFTISRDDSK<br>NTLYLQMNSLKEE<br>DTAVYYCTDDGYH<br>WGQGTLVTVSSGG<br>GGSGGGGGGGGG<br>SAIQMTQSPSSLSA<br>SVGDRVTIACRASE<br>DIRNGLAWYQQKPG<br>GKAPKLLIYNANSL<br>HTGVPSRFSGSGS<br>GTDFTLTISNLQPE<br>DEATYYCEETLKYP<br>YTFGQGTKLEIK   |   |
| <b>550</b> | BCMA-55<br>HL x CD3<br>HL | BC E11-20-H9-E9 HL<br>x CD3 HL | Molécula biespecífica | aa | EVQLVESGGSLVK<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNAWMDWVR<br>QAPGKRLEWVAQI<br>TAKSNNYATYYAA<br>PVKGRFTISRDDSK<br>NTLYLQMNSLKEE<br>DTAVYYCTDDGYH<br>WGQGTLVTVSSGG<br>GGSGGGGGGGGG<br>SAIQMTQSPSSLSA<br>SVGDRVTIACRASE<br>DIRNGLAWYQQKPG<br>GKAPKLLIYNANSL<br>HTGVPSRFSGSGS<br>GTDFTLTISNLQPE<br>DEATYYCEETLKYP<br>YTFGQGTKLEIKSG<br>GGGSEVQLVESGG<br>GLVQPGGSSLKLSC<br>AASGFTFNKYAMN |   |

|            |         |                  |         |    |  |
|------------|---------|------------------|---------|----|--|
|            |         |                  |         |    | WVRQAPGKGLEW<br>VARIRSKNNYATY<br>YADSVKDRFTISRD<br>DSKNTAYLQMNNL<br>KTEDTAVYYCVRH<br>GNFGNSYISYWAY<br>WGQGTLTVSSGG<br>GGSGGGGSGGGG<br>SQTVVTQEPLSTVS<br>PGTVTLCGSST<br>GAVTSGNYPNWV<br>QQKPGQAPRGLIG<br>GTKFLAPGTPARFS<br>GSLLGGKAALTLSG<br>VQPEDEAEYYCVL<br>WYSNRWVFGGGT<br>KLTVL |
| <b>551</b> | BCMA-56 | BC E11-19-F11-E9 | VH CDR1 | aa | NAWMD  |
| <b>552</b> | BCMA-56 | BC E11-19-F11-E9 | VH CDR2 | aa | QITAKSNNYATYYA<br>EPVKG  |
| <b>553</b> | BCMA-56 | BC E11-19-F11-E9 | VH CDR3 | aa | DGYH   |
| <b>554</b> | BCMA-56 | BC E11-19-F11-E9 | VL CDR1 | aa | RASEDIRNGLA  |
| <b>555</b> | BCMA-56 | BC E11-19-F11-E9 | VL CDR2 | aa | NANSLHT  |
| <b>556</b> | BCMA-56 | BC E11-19-F11-E9 | VL CDR3 | aa | EETLKYPYT  |
| <b>557</b> | BCMA-56 | BC E11-19-F11-E9 | VH      | aa | EVQLVESGGGLVK<br>PGESLRLSCAASG<br>FTFSNAWMDWVR<br>QAPGKRLEWVAQI<br>TAKSNNYATYYAE<br>PVKGRFTISRDDSK<br>NTLYLQMNSLKTE<br>DTAVYYCTDDGYH<br>WGQGTLTVSS   |
| <b>558</b> | BCMA-56 | BC E11-19-F11-E9 | VL      | aa | AIQMTQSPSSLSAS<br>VGETVTIACRASED<br>IRNGLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYNANS LH<br>TGVPSRFSGS GSG<br>TEFTLKISSLQPED<br>EATYYCEETLKYPY<br>TFGQGTTKLEIK   |
| <b>559</b> | BCMA-56 | BC E11-19-F11-E9 | scFv    | aa | EVQLVESGGGLVK<br>PGESLRLSCAASG<br>FTFSNAWMDWVR<br>QAPGKRLEWVAQI<br>TAKSNNYATYYAE<br>PVKGRFTISRDDSK<br>NTLYLQMNSLKTE  |

|            |                           |                                     |                              |    |   |
|------------|---------------------------|-------------------------------------|------------------------------|----|---|
|            |                           |                                     |                              |    | DTAVYYCTDDGYH<br>WGQGTLVTVSSGG<br>GGSGGGGSGGGG<br>SAIQMTQSPSSLSA<br>SVGETVTIACRASE<br>DIRNGLAWYQQKP<br>GKAPKLLIYNANSL<br>HTGVPSRFSGSGS<br>GTEFTLKISSLQPE<br>DEATYYCEETLKYP<br>YTFGQGTKEIK   |
| <b>560</b> | BCMA-56<br>HL x CD3<br>HL | BC E11-19-F11-<br>E9 HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | EVQLVESGGGLVK<br>PGESLRLSCAASG<br>FTFSNAWMDWVR<br>QAPGKRLEWVAQI<br>TAKSNNYATYYAE<br>PVKGRFTISRDDSK<br>NTLYLQMNSLKTE<br>DTAVYYCTDDGYH<br>WGQGTLVTVSSGG<br>GGSGGGGSGGGG<br>SAIQMTQSPSSLSA<br>SVGETVTIACRASE<br>DIRNGLAWYQQKP<br>GKAPKLLIYNANSL<br>HTGVPSRFSGSGS<br>GTEFTLKISSLQPE<br>DEATYYCEETLKYP<br>YTFGQGTKEIKSG<br>GGGSEVQLVESGG<br>GLVQPGGSLKLSC<br>AASGFTFNKYAMN<br>WVRQAPGKGLEW<br>VARIRSKNNYATY<br>YADSVKDRFTISRD<br>DSKNTAYLQMNNL<br>KTEDTAVYYCVRH<br>GNFGNSYISYWAY<br>WGQGTLVTVSSGG<br>GGSGGGGSGGGG<br>SQTVVTQEPLSTVS<br>PGTVTLCGSST<br>GAVTSGNYPNWV<br>QQKPGQAPRGLIG<br>GTKFLAPGTPARFS<br>GSSLGGKAALTSG<br>VQPEDEAEYYCVL<br>WYSNRWVFGGGT<br>KLTVL |
| <b>561</b> | BCMA-57                   | BC E11-19-B2-E9                     | VH CDR1                      | aa | NAWMD   |
| <b>562</b> | BCMA-57                   | BC E11-19-B2-E9                     | VH CDR2                      | aa | QITAKSNNYATYYA<br>APVKG   |
| <b>563</b> | BCMA-57                   | BC E11-19-B2-E9                     | VH CDR3                      | aa | DGYH  |

|            |                           |                                   |                              |    |   |
|------------|---------------------------|-----------------------------------|------------------------------|----|---|
| <b>564</b> | BCMA-57                   | BC E11-19-B2-E9                   | VL CDR1                      | aa | RASEDIRNGLA   |
| <b>565</b> | BCMA-57                   | BC E11-19-B2-E9                   | VL CDR2                      | aa | NANSLHT   |
| <b>566</b> | BCMA-57                   | BC E11-19-B2-E9                   | VL CDR3                      | aa | EETLKYPYT   |
| <b>567</b> | BCMA-57                   | BC E11-19-B2-E9                   | VH                           | aa | EVQLVESGGGLVK<br>PGESLRLSCAASG<br>FTFSNAWMDWVR<br>QAPGKRLEWIAQIT<br>AKSNNYATYYAAP<br>VKGRFTISRDDSKN<br>TLYLQMNSLKKEDT<br>AVYYCTDDGYHW<br>GQGTLVTVSSGGG  |
| <b>568</b> | BCMA-57                   | BC E11-19-B2-E9                   | VL                           | aa | AIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVITACRASED<br>IRNGLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYNANSLH<br>TGVPSRFSGSGSG<br>TDFTLTISSLQPED<br>EAIYYCEETLKYPY<br>TFGQGTKLEIK   |
| <b>569</b> | BCMA-57                   | BC E11-19-B2-E9                   | scFv                         | aa | EVQLVESGGGLVK<br>PGESLRLSCAASG<br>FTFSNAWMDWVR<br>QAPGKRLEWIAQIT<br>AKSNNYATYYAAP<br>VKGRFTISRDDSKN<br>TLYLQMNSLKKEDT<br>AVYYCTDDGYHW<br>GQGTLVTVSSGGG<br>GSAGGGGGGGGG<br>AIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVITACRASED<br>IRNGLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYNANSLH<br>TGVPSRFSGSGSG<br>TDFTLTISSLQPED<br>EAIYYCEETLKYPY<br>TFGQGTKLEIK |
| <b>570</b> | BCMA-57<br>HL x CD3<br>HL | BC E11-19-B2-E9<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecífic<br>a | aa | EVQLVESGGGLVK<br>PGESLRLSCAASG<br>FTFSNAWMDWVR<br>QAPGKRLEWIAQIT<br>AKSNNYATYYAAP<br>VKGRFTISRDDSKN<br>TLYLQMNSLKKEDT<br>AVYYCTDDGYHW<br>GQGTLVTVSSGGG<br>GSAGGGGGGGGG<br>AIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVITACRASED<br>IRNGLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYNANSLH<br>TGVPSRFSGSGSG  |

|            |         |                 |         |    |  |  |
|------------|---------|-----------------|---------|----|--|--|
|            |         |                 |         |    |  | TDFTLTISSLQPED<br>EAIYYCEETLKYPY<br>TFGQGTKLEIKSGG<br>GGSEVQLVESGGG<br>LVQPGGSLKLSCA<br>ASGFTFNKYAMNW<br>VRQAPGKGLEWVA<br>RIRSKNNYATYYA<br>DSVKDRFTISRDDS<br>KNTAYLQMNNLKT<br>EDTAVYYCVRHGN<br>FGNSYISYWAWWG<br>QGTLTVSSGGGG<br>SGGGGSGGGGSQ<br>TVVTQEPLSTVSPG<br>GTVTLTCGSSTGA<br>VTSGNYPNWVQQ<br>KPGQAPRGLIGGT<br>KFLAPGTPARFSG<br>SLLGGKAALTLSGV<br>QPEDEAEYYCVLW<br>YSNRWVFGGGTLK<br>TVL |
| <b>571</b> | BCMA-58 | BC E11-19-G3-E9 | VH CDR1 | aa | NAWMD  |  |
| <b>572</b> | BCMA-58 | BC E11-19-G3-E9 | VH CDR2 | aa | QITAKSNNYATYYA<br>APVKG  |  |
| <b>573</b> | BCMA-58 | BC E11-19-G3-E9 | VH CDR3 | aa | DGYH   |  |
| <b>574</b> | BCMA-58 | BC E11-19-G3-E9 | VL CDR1 | aa | RASEDIRNGLA  |  |
| <b>575</b> | BCMA-58 | BC E11-19-G3-E9 | VL CDR2 | aa | NANSLHS  |  |
| <b>576</b> | BCMA-58 | BC E11-19-G3-E9 | VL CDR3 | aa | EETLKYPYT  |  |
| <b>577</b> | BCMA-58 | BC E11-19-G3-E9 | VH      | aa | EVQLVESGGGLVK<br>PGESLRLSCAASG<br>FTFSNAWMDWVR<br>QAPGKRLEWIAQIT<br>AKSNNYATYYAAP<br>VKGRFTISRDDSKN<br>TLYLQMNSLKKEDT<br>AVYYCTDDGYHW<br>GQGTLTVSS |  |
| <b>578</b> | BCMA-58 | BC E11-19-G3-E9 | VL      | aa | AIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVTIKCRASED<br>IRNGLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYNANSLH<br>SGVPSRFSGSGSG<br>TDFTLTISSMQPED<br>EGTYYCEETLKYPY<br>TFGQGTKLEIK            |  |
| <b>579</b> | BCMA-58 | BC E11-19-G3-   | scFv    | aa | EVQLVESGGGLVK  |  |

|            |                           |                                    |                              |    |  |   |
|------------|---------------------------|------------------------------------|------------------------------|----|--|---|
|            |                           | E9                                 |                              |    |  | PGESLRLSCAASG<br>FTFSNAWMDWVR<br>QAPGKRLEWIAQIT<br>AKSNNYATYYAAP<br>VKGRFTISRDDSKN<br>TLYLQMNSLKKEDT<br>AVYYCTDDGYHW<br>GQGTLTVSSGGG<br>GSGGGGSGGGGS<br>AIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVTIKCRASED<br>IRNGLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYNANSLH<br>SGVPSRFSGSGSG<br>TDFTLTISSMQPED<br>EGTYYCEETLKYPY<br>TFGQGTKLEIK   |
| <b>580</b> | BCMA-58<br>HL x CD3<br>HL | BC E11-19-G3-<br>E9 HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecífi<br>ca | aa |  | EVQLVESGGGLVK<br>PGESLRLSCAASG<br>FTFSNAWMDWVR<br>QAPGKRLEWIAQIT<br>AKSNNYATYYAAP<br>VKGRFTISRDDSKN<br>TLYLQMNSLKKEDT<br>AVYYCTDDGYHW<br>GQGTLTVSSGGG<br>GSGGGGSGGGGS<br>AIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVTIKCRASED<br>IRNGLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYNANSLH<br>SGVPSRFSGSGSG<br>TDFTLTISSMQPED<br>EGTYYCEETLKYPY<br>TFGQGTKLEIKSGG<br>GGSEVQLVESGGG<br>LVQPGGSLKLSCA<br>ASGFTFNKYAMNW<br>VRQAPGKGLEWVA<br>RIRSKYNNYATYYA<br>DSVKDRFTISRDDS<br>KNTAYLQMNNLKT<br>EDTAVYYCVRHGN<br>FGNSYISYWAWWG<br>QGTLTVSSGGGG<br>SGGGGSGGGGSQ<br>TVVTQEPESTVSPG<br>GTVTLTCGSSTGA<br>VTSGNYPNWVQQ<br>KPGQAPRGLIGGT<br>KFLAPGTPARFSG<br>SLLGGKAALTSGV<br>QPEDEAEYYCVLW<br>YSNRWVFGGTKL |

|            |                           |                                |                              |    | TVL   |
|------------|---------------------------|--------------------------------|------------------------------|----|---|
| <b>581</b> | BCMA-59                   | BC 5G9-91-D2                   | VH CDR1                      | aa | NYDMA   |
| <b>582</b> | BCMA-59                   | BC 5G9-91-D2                   | VH CDR2                      | aa | SIITSGGDNYYRDS<br>VKG   |
| <b>583</b> | BCMA-59                   | BC 5G9-91-D2                   | VH CDR3                      | aa | HDYYDGSYGFAY  |
| <b>584</b> | BCMA-59                   | BC 5G9-91-D2                   | VL CDR1                      | aa | KASQSVGINVD   |
| <b>585</b> | BCMA-59                   | BC 5G9-91-D2                   | VL CDR2                      | aa | GASN RHT  |
| <b>586</b> | BCMA-59                   | BC 5G9-91-D2                   | VL CDR3                      | aa | LQYG SIPFT  |
| <b>587</b> | BCMA-59                   | BC 5G9-91-D2                   | VH                           | aa | QVQLVESGGGVVQ<br>PGRSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVASIIT<br>SGGDNYYRDSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCVRHDYYDGSY<br>GFAYWGQGTLVTV<br>SS   |
| <b>588</b> | BCMA-59                   | BC 5G9-91-D2                   | VL                           | aa | EIVMTQSPASMSV<br>SPGERATLSCKAS<br>QSVGINVDWYQQK<br>PGQAPRLLIYGASN<br>RHTGIPARFSGSG<br>SGTEFTLTSSLQS<br>EDFAVYYCLQYGSI<br>PFTFGPGTKVDIK  |
| <b>589</b> | BCMA-59                   | BC 5G9-91-D2                   | scFv                         | aa | QVQLVESGGGVVQ<br>PGRSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVASIIT<br>SGGDNYYRDSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCVRHDYYDGSY<br>GFAYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSEIVMTQSP<br>ASMSVSPGERATL<br>SCKASQSVGINVD<br>WYQQKPGQAPRLL<br>IYGASNRHTGIPAR<br>FSGSGSGTEFTLTI<br>SSLQSEDFAVYYCL<br>QYGSIPFTFGPGTK<br>VDIK |
| <b>590</b> | BCMA-59<br>HL x CD3<br>HL | BC 5G9-91-D2<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | QVQLVESGGGVVQ<br>PGRSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVASIIT<br>SGGDNYYRDSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCVRHDYYDGSY  |

|     |         |              |         |    |  |
|-----|---------|--------------|---------|----|--|
|     |         |              |         |    | GFAYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSEIVMTQSP<br>ASMSVSPGERATL<br>SCKASQSVGINVD<br>WYQQKPGQAPRLL<br>IYGASNRTGIPAR<br>FSGSGSGTEFTLT<br>SSLQSEDFAVYYCL<br>QYGSIPFTFGPGTK<br>VDIKSGGGGSEVQ<br>LVESGGGLVQPGG<br>SLKLSCAASGFTFN<br>KYAMNWVRQAPG<br>KGLEWVARIRSKY<br>NNYATYYADSVKD<br>RFTISRDDSKNTAY<br>LQMNNLKTEDTAV<br>YYCVRHGNFGNSY<br>ISYWAYWGQGTLV<br>TVSSGGGSQTVVT<br>QEPLSTVSPGGTV<br>TLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWWFGGGTKLTVL |
| 591 | BCMA-60 | BC 5G9-91-C7 | VH CDR1 | aa | NYDMA  |
| 592 | BCMA-60 | BC 5G9-91-C7 | VH CDR2 | aa | SIITSGGDNYYRDS<br>VKG  |
| 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 | GASNRT   |
| 596 | BCMA-60 | BC 5G9-91-C7 | VL CDR3 | aa | LQYGSIPFT  |
| 597 | BCMA-60 | BC 5G9-91-C7 | VH      | aa | QVQLVESGGVVQ<br>PGRSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVASIIT<br>SGGDNYYRDSVKKG<br>RFTISRDNSKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCVRHDYYDGSY<br>GFAYWGQGTLVTV<br>SS  |
| 598 | BCMA-60 | BC 5G9-91-C7 | VL      | aa | EIVMTQSPATLSVS<br>PGERVTLSCKASQ<br>SVGINVWDWYQQKP<br>GQAPRLLIYGASN<br>HTGIPARFSGSGS<br>GREFTLTSSLQSE   |

|            |                           |                                |                              |    |   |
|------------|---------------------------|--------------------------------|------------------------------|----|---|
|            |                           |                                |                              |    | DFAVYYCLQYGSIP<br>FTFGPGTKVDIK  |
| <b>599</b> | BCMA-60                   | BC 5G9-91-C7                   | scFv                         | aa | QVQLVESGGGVVQ<br>PGRSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVASIIT<br>SGGDNYYRDSVKKG<br>RFTISRDNSKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCVRHDYYDGSY<br>GFAYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSEIVMTQSP<br>ATLSVSPGERVTLS<br>CKASQSVGINVDW<br>YQQKPGQAPRLLIY<br>GASN RHTGIPARFS<br>GSGSGREFTLTSS<br>LQSEDFAVYYCLQ<br>YGSIPFTFGPGTKV<br>DIK  |
| <b>600</b> | BCMA-60<br>HL x CD3<br>HL | BC 5G9-91-C7<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | QVQLVESGGGVVQ<br>PGRSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVASIIT<br>SGGDNYYRDSVKKG<br>RFTISRDNSKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCVRHDYYDGSY<br>GFAYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSEIVMTQSP<br>ATLSVSPGERVTLS<br>CKASQSVGINVDW<br>YQQKPGQAPRLLIY<br>GASN RHTGIPARFS<br>GSGSGREFTLTSS<br>LQSEDFAVYYCLQ<br>YGSIPFTFGPGTKV<br>DIKSGGGGSEVQL<br>VESGGGLVQPGGS<br>LKLSCAASGFTFNK<br>YAMNWVRQAPGK<br>GLEWVARIRSKYN<br>NYATYYADSVKDR<br>FTISRDDSKNTAYL<br>QMNNLKTEDTAVY<br>YCVRHGNFGNSYI<br>SYWAYWGQGTLV<br>TVSSGGGGSGGG<br>GSGGGGSQTVVT<br>QEPLSTVSPGGTV<br>TLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG |

|            |                           |                                |                              |    |  |
|------------|---------------------------|--------------------------------|------------------------------|----|--|
|            |                           |                                |                              |    | QAPRGLIGGTKFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWVFGGGTKLTVL   |
| <b>601</b> | BCMA-61                   | BC 5G9-91-E4                   | VH CDR1                      | aa | NYDMA  |
| <b>602</b> | BCMA-61                   | BC 5G9-91-E4                   | VH CDR2                      | aa | SIITSGGDNYYRDS<br>VKG  |
| <b>603</b> | BCMA-61                   | BC 5G9-91-E4                   | VH CDR3                      | aa | HDYYDGSYGFAY   |
| <b>604</b> | BCMA-61                   | BC 5G9-91-E4                   | VL CDR1                      | aa | KASQSVGINVD  |
| <b>605</b> | BCMA-61                   | BC 5G9-91-E4                   | VL CDR2                      | aa | GASN RHT   |
| <b>606</b> | BCMA-61                   | BC 5G9-91-E4                   | VL CDR3                      | aa | LQYGSIPFT  |
| <b>607</b> | BCMA-61                   | BC 5G9-91-E4                   | VH                           | aa | QVQLVESGGVVQ<br>PGRSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVASIIT<br>SGGDNYYRDSVKG<br>RFTISRDNSKNTLY<br>LQMNSLRSEDTAV<br>YYCVRHDYYDGSY<br>GFAYWGQQGTLVTV<br>SS  |
| <b>608</b> | BCMA-61                   | BC 5G9-91-E4                   | VL                           | aa | EIVMTQSPATLSVS<br>PGERVTLSCKASQ<br>SVGINV DWYQQKP<br>GQAPRLLIYGASNR<br>HTGIPARFSGSGS<br>GTEFTLTISSLQSE<br>DFAVYYCLQYGSIP<br>FTFGPGTKVDIK   |
| <b>609</b> | BCMA-61                   | BC 5G9-91-E4                   | scFv                         | aa | QVQLVESGGVVQ<br>PGRSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVASIIT<br>SGGDNYYRDSVKG<br>RFTISRDNSKNTLY<br>LQMNSLRSEDTAV<br>YYCVRHDYYDGSY<br>GFAYWGQQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSEIVMTQSP<br>ATLSVSPGERV TLS<br>CKASQSVGINVDW<br>YQQKPGQAPRLLIY<br>GASN RHTGIPARFS<br>GSGSGTEFTLTIS<br>LQSEDFAVYYCLQ<br>YGSIPFTFGPGTKV<br>DIK |
| <b>610</b> | BCMA-61<br>HL x CD3<br>HL | BC 5G9-91-E4<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecífic<br>a | aa | QVQLVESGGVVQ<br>PGRSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVASIIT   |

|            |         |               |         |    |   |
|------------|---------|---------------|---------|----|---|
|            |         |               |         |    | SGGDNYYRDSVKKG<br>RFTISRDNSKNTLY<br>LQMNSLRSEDTAV<br>YYCVRHDYYDGSY<br>GFAYWGQGTLTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSEIVMTQSP<br>ATLSVSPGERVTLS<br>CKASQSVGINVDW<br>YQQKPGQAPRLIY<br>GASN RHTGIPARFS<br>GSGSGTEFTLTSS<br>LQSEDFAVYYCLQ<br>YGSIPFTFGPGTKV<br>DIKSGGGGSEVQL<br>VESGGGLVQPGGS<br>LKLSCAASGFTFNK<br>YAMNWVRQAPGK<br>GLEWVARIRSKYN<br>NYATYYADSVKDR<br>FTISRDDSKNTAYL<br>QMNNLKTEDTAVY<br>YCVRHGNFGNSYI<br>SYWAYWGQGTLV<br>TVSSGGGGSGGG<br>GSGGGGSQTVVT<br>QEPLSTVSPGGTV<br>TLTCGSSTGAVENTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWVFGGGTKLTVL |
| <b>611</b> | BCMA-62 | BC 5G9-92-E10 | VH CDR1 | aa | NYDMA   |
| <b>612</b> | BCMA-62 | BC 5G9-92-E10 | VH CDR2 | aa | SIITSGGDNYYRDS<br>VKG   |
| <b>613</b> | BCMA-62 | BC 5G9-92-E10 | VH CDR3 | aa | HDYYDGSYGFAY  |
| <b>614</b> | BCMA-62 | BC 5G9-92-E10 | VL CDR1 | aa | KASQSVGINVD   |
| <b>615</b> | BCMA-62 | BC 5G9-92-E10 | VL CDR2 | aa | GASN RHT  |
| <b>616</b> | BCMA-62 | BC 5G9-92-E10 | VL CDR3 | aa | LQYGSIPFT   |
| <b>617</b> | BCMA-62 | BC 5G9-92-E10 | VH      | aa | QVQLVESGGGVVQ<br>PGRSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVASIIT<br>SGGDNYYRDSVKKG<br>RFTVSRDNSKNTL<br>YLQMNSLRAEDTA<br>VYYCVRHDYYDGS<br>YGFAYWGQGTLVT<br>VSS  |
| <b>618</b> | BCMA-62 | BC 5G9-92-E10 | VL      | aa | EIVMTQSPATLSVS<br>PGERATLSCKASQ   |

|            |                           |                                 |                              |    |   |
|------------|---------------------------|---------------------------------|------------------------------|----|---|
|            |                           |                                 |                              |    | SGVINVDWYQQKP<br>GQAPRLLIYGASNR<br>HTGIPARFSGSGS<br>GTEFTLTISLQAE<br>DFAVYYCLQYGSIP<br>FTFGPGTKVDIK   |
| <b>619</b> | BCMA-62                   | BC 5G9-92-E10                   | scFv                         | aa | QVQLVESGGGVVQ<br>PGRSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVASIIT<br>SGGDNYYRDSVKKG<br>RFTVSRDNSKNTL<br>YLQMNSLRAEDTA<br>VYYCVRHDYYDGS<br>YGFAYWGQQGTLVT<br>VSSGGGGSGGGGG<br>SGGGGSEIVMTQS<br>PATLSVSPGERATL<br>SCKASQSQSVGINVD<br>WYQQKPGQAPRLL<br>IYGASNRTGIPAR<br>FSGSGSGTEFTLTI<br>SSLQAEDFAVYYCL<br>QYGSIPFTFGPGTK<br>VDIK   |
| <b>620</b> | BCMA-62<br>HL x CD3<br>HL | BC 5G9-92-E10<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecífic<br>a | aa | QVQLVESGGGVVQ<br>PGRSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVASIIT<br>SGGDNYYRDSVKKG<br>RFTVSRDNSKNTL<br>YLQMNSLRAEDTA<br>VYYCVRHDYYDGS<br>YGFAYWGQQGTLVT<br>VSSGGGGSGGGGG<br>SGGGGSEIVMTQS<br>PATLSVSPGERATL<br>SCKASQSQSVGINVD<br>WYQQKPGQAPRLL<br>IYGASNRTGIPAR<br>FSGSGSGTEFTLTI<br>SSLQAEDFAVYYCL<br>QYGSIPFTFGPGTK<br>VDIKSGGGGSEVQ<br>LVESGGGLVQPGG<br>SLKLSCAAAGFTFN<br>KYAMNWVRQAPG<br>KGLEWVARIRSKY<br>NNYATYYADSVKD<br>RFTISRDDSKNTAY<br>LQMNNLKTEDTAV<br>YYCVRHGNFGNSY<br>ISYWAYWGQQGTLV<br>TVSSGGGGSGGG |

|            |         |              |         |    |  |
|------------|---------|--------------|---------|----|--|
|            |         |              |         |    | GSGGGGSQTVVT<br>QEPLSLTVSPGGTV<br>TLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWWFGGGTKLTVL  |
| <b>621</b> | BCMA-63 | BC 3A4-37-C8 | VH CDR1 | aa | NYDMA  |
| <b>622</b> | BCMA-63 | BC 3A4-37-C8 | VH CDR2 | aa | SISTRGDITSYRDS<br>VKG  |
| <b>623</b> | BCMA-63 | BC 3A4-37-C8 | VH CDR3 | aa | QDYYTDYMGFAY   |
| <b>624</b> | BCMA-63 | BC 3A4-37-C8 | VL CDR1 | aa | RASEDIYNGLA  |
| <b>625</b> | BCMA-63 | BC 3A4-37-C8 | VL CDR2 | aa | GASSLQD  |
| <b>626</b> | BCMA-63 | BC 3A4-37-C8 | VL CDR3 | aa | QQSYKYPLT  |
| <b>627</b> | BCMA-63 | BC 3A4-37-C8 | VH      | aa | EVQLLESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVSSIST<br>RGDITSYRDSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCARQDYYTDYM<br>GFAYWGQGTLVTV<br>SS  |
| <b>628</b> | BCMA-63 | BC 3A4-37-C8 | VL      | aa | AIQMTQSPSSLSAS<br>VGDTVTITCRASED<br>IYNGLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYGASSLQ<br>DGVPNSRFSGSGSG<br>TDYTLTISSLQPED<br>EATYYCQQSYKYP<br>LTFGGGTTKVEIK  |
| <b>629</b> | BCMA-63 | BC 3A4-37-C8 | scFv    | aa | EVQLLESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVSSIST<br>RGDITSYRDSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCARQDYYTDYM<br>GFAYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSAIQMTQSP<br>SSL SASVGDTVTIT<br>CRASEDIYNGLAW<br>YQQKPGKAPKLLIY<br>GASSLQDGVPNSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDEA TYYCQ<br>QSYKYPLTFGGGT<br>KVEIK |

|            |                           |                                |                       |    |  |
|------------|---------------------------|--------------------------------|-----------------------|----|--|
| <b>630</b> | BCMA-63<br>HL x CD3<br>HL | BC 3A4-37-C8<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula biespecífica | aa | EVQLLESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVSSIST<br>RGDITSYRDSVKKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRRAEDTAV<br>YYCARQDYYTDYM<br>GFAYWGQQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSAIQMTQSP<br>SSL SASVGDTVTIT<br>CRASEDIYNGLAW<br>YQQKPGKAPKLLIY<br>GASSLQDGVPNSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDEATYYCQ<br>QSYKYPLTFGGGT<br>KVEIKSGGGGSEV<br>QLVESGGGLVQPG<br>GSLKLSCAASGFTF<br>NKYAMNWRQAP<br>GKGLEWVARIRSK<br>YNNYATYYADSVK<br>DRFTISRDDSKNTA<br>YLQMNNLKTEDTA<br>VYYCVRHGNFGNS<br>YISYWAYWGQQGTL<br>VTVSSGGGGSGG<br>GGSGGGGSQTVV<br>TQEPLSLTVSPGGT<br>VTLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTKFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWWFGGGTKLTVL |
| <b>631</b> | BCMA-64                   | BC 3A4-37-C9                   | VH CDR1               | aa | NYDMA  |
| <b>632</b> | BCMA-64                   | BC 3A4-37-C9                   | VH CDR2               | aa | SISTRGDITSYRDS<br>VKG  |
| <b>633</b> | BCMA-64                   | BC 3A4-37-C9                   | VH CDR3               | aa | QDYYTDYMGFAY   |
| <b>634</b> | BCMA-64                   | BC 3A4-37-C9                   | VL CDR1               | aa | RASEDIYNGLA  |
| <b>635</b> | BCMA-64                   | BC 3A4-37-C9                   | VL CDR2               | aa | GASSLQD  |
| <b>636</b> | BCMA-64                   | BC 3A4-37-C9                   | VL CDR3               | aa | QQSYKYPLT  |
| <b>637</b> | BCMA-64                   | BC 3A4-37-C9                   | VH                    | aa | EVQLLESGGGLVQ<br>PGRSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVSSIST<br>RGDITSYRDSVKKG<br>RFTISRDNSKNTLY<br>LQMNSLRRAEDTAV<br>YYCARQDYYTDYM   |

|            |                           |                                |                              |    |  |
|------------|---------------------------|--------------------------------|------------------------------|----|--|
|            |                           |                                |                              |    | GFAYWGQGTLVTV<br>SS  |
| <b>638</b> | BCMA-64                   | BC 3A4-37-C9                   | VL                           | aa | AIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVITCRASED<br>IYNGLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYGASSLQ<br>DGVPNSRFSGSGSG<br>TDFTLTISSMQPED<br>EATYYCQQSYKYP<br>LTFGGGTKEIK   |
| <b>639</b> | BCMA-64                   | BC 3A4-37-C9                   | scFv                         | aa | EVQLLESGGGLVQ<br>PGRSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVSSIST<br>RGDITSYRDSVKG<br>RFTISRDNSKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCARQDYYTDYM<br>GFAYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSAIQMTQSP<br>SSL SASVGDRVIT<br>CRASEDIYNGLAW<br>YQQKPGKAPKLLIY<br>GASSLQDGVPNSRF<br>SGSGSGTDFTLTIS<br>SMQPEDEATYYCQ<br>QSYKYPLTFGGGT<br>KVEIK   |
| <b>640</b> | BCMA-64<br>HL x CD3<br>HL | BC 3A4-37-C9<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | EVQLLESGGGLVQ<br>PGRSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVSSIST<br>RGDITSYRDSVKG<br>RFTISRDNSKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCARQDYYTDYM<br>GFAYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSAIQMTQSP<br>SSL SASVGDRVIT<br>CRASEDIYNGLAW<br>YQQKPGKAPKLLIY<br>GASSLQDGVPNSRF<br>SGSGSGTDFTLTIS<br>SMQPEDEATYYCQ<br>QSYKYPLTFGGGT<br>KVEIKSGGGGSEV<br>QLVESGGGLVQPG<br>GSLKLSCAASGFTF<br>NKYAMNWRQAP<br>GKGLEWVARIRSK<br>YNNYATYYADSVK<br>DRFTISRDDSKNTA |

|            |         |               |         |    |   |
|------------|---------|---------------|---------|----|---|
|            |         |               |         |    | YLQMNNLKTEDTA<br>VYYCVRHGNFGNS<br>YISYWAYWGQGTL<br>VTVSSGGGSGG<br>GGSGGGGSQTVV<br>TQEPLSTVSPGVT<br>VTLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTKFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWVFGGGTKLTVL   |
| <b>641</b> | BCMA-65 | BC 3A4-37-E11 | VH CDR1 | aa | NYDMA   |
| <b>642</b> | BCMA-65 | BC 3A4-37-E11 | VH CDR2 | aa | SISTRGDITSYRDS<br>VKG   |
| <b>643</b> | BCMA-65 | BC 3A4-37-E11 | VH CDR3 | aa | QDYYTDYMGFAY  |
| <b>644</b> | BCMA-65 | BC 3A4-37-E11 | VL CDR1 | aa | RASEDIYNGLA   |
| <b>645</b> | BCMA-65 | BC 3A4-37-E11 | VL CDR2 | aa | GASSLQD   |
| <b>646</b> | BCMA-65 | BC 3A4-37-E11 | VL CDR3 | aa | QQSYKYPLT   |
| <b>647</b> | BCMA-65 | BC 3A4-37-E11 | VH      | aa | EVQLLESGGGLVQ<br>PG GSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVSSIST<br>RGDITSYRDSVKG<br>RFTISRDNSKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCARQDYYTDYM<br>GFAYWGQGTLVTV<br>SS  |
| <b>648</b> | BCMA-65 | BC 3A4-37-E11 | VL      | aa | AIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVITCRASED<br>IYNGLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYGASSLQ<br>DGVPSRFSGSGSG<br>THYTLTISSLQPED<br>EATYYCQQSYKYP<br>LTFGGGTKEIK   |
| <b>649</b> | BCMA-65 | BC 3A4-37-E11 | scFv    | aa | EVQLLESGGGLVQ<br>PG GSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVSSIST<br>RGDITSYRDSVKG<br>RFTISRDNSKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCARQDYYTDYM<br>GFAYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSAIQMTQSP<br>SSLSASVGDRVIT<br>CRASEDIYNGLAW<br>YQQKPGKAPKLLIY<br>GASSLQDGVPNSRF |

|            |                           |                                 |                              |    |  |
|------------|---------------------------|---------------------------------|------------------------------|----|--|
|            |                           |                                 |                              |    | SGSGSGTHYTLTIS<br>SLQPEDEATYYCQ<br>QSYKPLTFGGGT<br>KVEIK   |
| <b>650</b> | BCMA-65<br>HL x CD3<br>HL | BC 3A4-37-E11<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | EVQLLESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVSSIST<br>RGDITSYRDSVK<br>RFTISRDNSKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCARQDYYTDYM<br>GFAYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSAIQMTQSP<br>SSLSASVGDRVTIT<br>CRASEDIYNGLAW<br>YQQKPGKAPKLLIY<br>GASSLQDGVPNSRF<br>SGSGSGTHYTLTIS<br>SLQPEDEATYYCQ<br>QSYKPLTFGGGT<br>KVEIKSGGGGSEV<br>QLVESGGGLVQPG<br>GSLKLSCAASGFTF<br>NKYAMNWVRQAP<br>GKGLEWVARIRSK<br>YNNYATYYADSVK<br>DRFTISRDDSKNTA<br>YLQMNNLKTEDTA<br>VYYCVRHGNFGNS<br>YISYWAYWGQGTL<br>VTVSSGGGGSGG<br>GGSGGGGSQTVV<br>TQEPESTVSPGGT<br>VTLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTKFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWVFGGGTKLTVL |
| <b>651</b> | BCMA-66                   | BC 3A4-37-C8-<br>G1             | VH CDR1                      | aa | NYDMA  |
| <b>652</b> | BCMA-66                   | BC 3A4-37-C8-<br>G1             | VH CDR2                      | aa | SISTRGDITSYRDS<br>VKG  |
| <b>653</b> | BCMA-66                   | BC 3A4-37-C8-<br>G1             | VH CDR3                      | aa | QDYYTDYMGFAY   |
| <b>654</b> | BCMA-66                   | BC 3A4-37-C8-<br>G1             | VL CDR1                      | aa | RASEDIYNGLA  |
| <b>655</b> | BCMA-66                   | BC 3A4-37-C8-<br>G1             | VL CDR2                      | aa | GASSLQD  |
| <b>656</b> | BCMA-66                   | BC 3A4-37-C8-                   | VL CDR3                      | aa | AGPHKYPLT  |

|            |                           |                                 |                       |    |   |
|------------|---------------------------|---------------------------------|-----------------------|----|---|
|            |                           | G1                              |                       |    |   |
| <b>657</b> | BCMA-66                   | BC G1 3A4-37-C8-                | VH                    | aa | EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAASG FTFSNYDMAWVRQ APGKGLEWVSSIST RGDTISYRDSVKG RFTISRDNAKNTLY LQMNSLRAEDTAV YYCARQDYYTDYM GFAYWGQGTLVTV SS  |
| <b>658</b> | BCMA-66                   | BC G1 3A4-37-C8-                | VL                    | aa | AIQMTQSPSSLSAS VGDTVTITCRASED IYNGLAWYQQKPG KAPKLLIYGASSLQ DGVPSRFSGSGSG TDYTLTISSLQPED EATYYCAGPHKYP LTFGGGTKEIK   |
| <b>659</b> | BCMA-66                   | BC G1 3A4-37-C8-                | scFv                  | aa | EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAASG FTFSNYDMAWVRQ APGKGLEWVSSIST RGDTISYRDSVKG RFTISRDNAKNTLY LQMNSLRAEDTAV YYCARQDYYTDYM GFAYWGQGTLVTV SSGGGGGGGGGGS GGGGSAIQMTQSP SSLSASVGDTVTIT CRASEDIYNGLAW YQQKPGKAPKLLIY GASSLQDGVPNSRF SGSGSGTDYTLTIS SLQPEDEATYYCA GPHKYPLTFGGGT KVEIK |
| <b>660</b> | BCMA-66<br>HL x CD3<br>HL | BC G1 HL<br>x CD3 HL 3A4-37-C8- | Molécula biespecífica | aa | EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAASG FTFSNYDMAWVRQ APGKGLEWVSSIST RGDTISYRDSVKG RFTISRDNAKNTLY LQMNSLRAEDTAV YYCARQDYYTDYM GFAYWGQGTLVTV SSGGGGGGGGGGS GGGGSAIQMTQSP SSLSASVGDTVTIT CRASEDIYNGLAW YQQKPGKAPKLLIY GASSLQDGVPNSRF  |

|            |         |                  |         |    |   |
|------------|---------|------------------|---------|----|---|
|            |         |                  |         |    | SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDEATYYCA<br>GPHKYPLTFGGGT<br>KVEIKSGGGGSEV<br>QLVESGGGLVQPG<br>GSLKLSCAASGFTF<br>NKYAMNVRQAP<br>GKGLEWVARIRSK<br>YNNYATYYADSVK<br>DRFTISRDDSKNTA<br>YLQMNNLKTEDTA<br>VYYCVRHGNFGNS<br>YISYWAYWGQGTL<br>VTVSSGGGSGG<br>GGSGGGGSQTVV<br>TQEPLTVSPGKT<br>VTLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTKFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWVFGGGTKLTVL |
| <b>661</b> | BCMA-67 | BC 3A4-37-E11-G1 | VH CDR1 | aa | NYDMA   |
| <b>662</b> | BCMA-67 | BC 3A4-37-E11-G1 | VH CDR2 | aa | SISTRGDITSYRDS<br>VKG   |
| <b>663</b> | BCMA-67 | BC 3A4-37-E11-G1 | VH CDR3 | aa | QDYYTDYMGFAY  |
| <b>664</b> | BCMA-67 | BC 3A4-37-E11-G1 | VL CDR1 | aa | RASEDIYNGLA   |
| <b>665</b> | BCMA-67 | BC 3A4-37-E11-G1 | VL CDR2 | aa | GASSLQD   |
| <b>666</b> | BCMA-67 | BC 3A4-37-E11-G1 | VL CDR3 | aa | AGPHKYPLT   |
| <b>667</b> | BCMA-67 | BC 3A4-37-E11-G1 | VH      | aa | EVQLLESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVSSIST<br>RGDITSYRDSVKG<br>RFTISRDNNSKNTLY<br>LQMNSLRRAEDTAV<br>YYCARQDYYTDYM<br>GFAYWGQGTLTV<br>SS  |
| <b>668</b> | BCMA-67 | BC 3A4-37-E11-G1 | VL      | aa | AIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVTITCRASED<br>IYNGLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYGASSLQ<br>DGVPSRFSGSGSG<br>THYTTLTISSLQPED<br>EATYYCAGPHKYP<br>LTFGGGTKVEIK  |

|            |                           |                                     |                          |    |   |
|------------|---------------------------|-------------------------------------|--------------------------|----|---|
| <b>669</b> | BCMA-67                   | BC 3A4-37-E11-G1                    | scFv                     | aa | EVQLLESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVSSIST<br>RGDITSYRDSVKKG<br>RFTISRDNSKNTLY<br>LQMNSLRRAEDTAV<br>YYCARQDYYTDYM<br>GFAYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSAIQMTQSP<br>SSL SASVGDRVTIT<br>CRASEDIYNGLAW<br>YQQKPGKAPKLLIY<br>GASSLQDGVPNSRF<br>SGSGSGTHYTTLTIS<br>SLQPEDEATYYCA<br>GPHKYPLTFGGGT<br>KVEIK  |
| <b>670</b> | BCMA-67<br>HL x CD3<br>HL | BC 3A4-37-E11-<br>G1 HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecífica | aa | EVQLLESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVSSIST<br>RGDITSYRDSVKKG<br>RFTISRDNSKNTLY<br>LQMNSLRRAEDTAV<br>YYCARQDYYTDYM<br>GFAYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSAIQMTQSP<br>SSL SASVGDRVTIT<br>CRASEDIYNGLAW<br>YQQKPGKAPKLLIY<br>GASSLQDGVPNSRF<br>SGSGSGTHYTTLTIS<br>SLQPEDEATYYCA<br>GPHKYPLTFGGGT<br>KVEIKSGGGGSEV<br>QLVESGGGLVQPG<br>GSLKLSCAASGFTF<br>NKYAMNWRQRQAP<br>GKGLEWVARIRSK<br>YNNYATYYADSVK<br>DRFTISRDDSKNTA<br>YLQMNNLKTEDTA<br>VYYCVRHGNFGNS<br>YISYWAYWGQGTL<br>VTVSSGGGGSGG<br>GGSGGGGSQTVV<br>TQEPELTSPGGT<br>VTLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTFLA<br>PGTPARFSGSLLG |

|            |         |       |            |          |   |
|------------|---------|-------|------------|----------|---|
|            |         |       |            |          | GKAALTSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWWFGGGTKLTVL  |
| <b>671</b> | BCMA-68 | BC G8 | 3A4-37-C8- | VH CDR1  | aa NYDMA  |
| <b>672</b> | BCMA-68 | BC G8 | 3A4-37-C8- | VH CDR2  | aa SISTRGDITSYRDS<br>VKG  |
| <b>673</b> | BCMA-68 | BC G8 | 3A4-37-C8- | VH CDR3  | aa QDYYTDYMGFAY   |
| <b>674</b> | BCMA-68 | BC G8 | 3A4-37-C8- | VL CDR1  | aa RASEDIYNGLA  |
| <b>675</b> | BCMA-68 | BC G8 | 3A4-37-C8- | VL CDR2  | aa GASSLQD  |
| <b>676</b> | BCMA-68 | BC G8 | 3A4-37-C8- | VL CDR3  | aa QQSRNYQQT  |
| <b>677</b> | BCMA-68 | BC G8 | 3A4-37-C8- | VH       | aa EVQLLESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVSSIST<br>RGDITSYRDSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCARQDYYTDYM<br>GFAYWGQGTLVTV<br>SS  |
| <b>678</b> | BCMA-68 | BC G8 | 3A4-37-C8- | VL       | aa AIQMTQSPSSLSAS<br>VGDTVTITCRASED<br>IYNGLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYGASSLQ<br>DGVPQRSTSGSGSG<br>TDYTLTISSLQPED<br>EATYYCQQSRNYQ<br>QTFFGGGTKEIK   |
| <b>679</b> | BCMA-68 | BC G8 | 3A4-37-C8- | scFv     | aa EVQLLESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVSSIST<br>RGDITSYRDSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCARQDYYTDYM<br>GFAYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSAIQMTQSP<br>SSLSASVGDTVTIT<br>CRASEDIYNGLAW<br>YQQKPGKAPKLLIY<br>GASSLQDGVPNSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDEATYYCQ<br>QSRNYQQTFGGGT<br>KVEIK |
| <b>680</b> | BCMA-68 | BC    | 3A4-37-C8- | Molécula | aa EVQLLESGGGLVQ  |

|            |                |                      |                |    |   |
|------------|----------------|----------------------|----------------|----|---|
|            | HL x CD3<br>HL | G8 HL<br>x CD3 HL    | biespecíf<br>a |    | PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVSSIST<br>RGDITSYRDSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCARQDYYTDYM<br>GFAYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSAIQMTQSP<br>SSL SASVGDTVTIT<br>CRASEDIYNGLAW<br>YQQKPGKAPKLLIY<br>GASSLQDGVPNSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDEATYYCQ<br>QSRNYQQTFGGGT<br>KVEIKSGGGGSEV<br>QLVESGGGLVQPG<br>GSLKLSCAASGFTF<br>NKYAMNWVRQAP<br>GKGLEWVARIRSK<br>YNNYATYYADSVK<br>DRFTISRDDSKNTA<br>YLQMNNLKTEDTA<br>VYYCVRHGNFGNS<br>YISYWAYWGQGTL<br>VTVSSGGGSGG<br>GGSGGGGSQTVV<br>TQEPELTSPGGT<br>VTLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWWQQKPG<br>QAPRGLIGGTKFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWVFGGGTKLTVL |
| <b>681</b> | BCMA-69        | BC 3A4-37-E11-<br>G8 | VH CDR1        | aa | NYDMA   |
| <b>682</b> | BCMA-69        | BC 3A4-37-E11-<br>G8 | VH CDR2        | aa | SISTRGDITSYRDS<br>VKG   |
| <b>683</b> | BCMA-69        | BC 3A4-37-E11-<br>G8 | VH CDR3        | aa | QDYYTDYMGFAY  |
| <b>684</b> | BCMA-69        | BC 3A4-37-E11-<br>G8 | VL CDR1        | aa | RASEDIYNGLA   |
| <b>685</b> | BCMA-69        | BC 3A4-37-E11-<br>G8 | VL CDR2        | aa | GASSLQD   |
| <b>686</b> | BCMA-69        | BC 3A4-37-E11-<br>G8 | VL CDR3        | aa | QQSRNYQQT   |
| <b>687</b> | BCMA-69        | BC 3A4-37-E11-<br>G8 | VH             | aa | EVQLLESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVSSIST   |

|            |                           |                                 |                          |    |  |
|------------|---------------------------|---------------------------------|--------------------------|----|--|
|            |                           |                                 |                          |    | RGDITSYRDSVKG<br>RFTISRDNSKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCARQDYYTDYM<br>GFAYWGQGTLVTV<br>SS   |
| <b>688</b> | BCMA-69                   | BC 3A4-37-E11-G8                | VL                       | aa | AIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVTITCRASED<br>IYNGLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYGASSLQ<br>DGVPSRFSGSGSG<br>THYTLTISSLQPED<br>EATYYCQQSRNYQ<br>QTFGGGTKVEIK  |
| <b>689</b> | BCMA-69                   | BC 3A4-37-E11-G8                | scFv                     | aa | EVQLLESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVSSIST<br>RGDITSYRDSVKG<br>RFTISRDNSKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCARQDYYTDYM<br>GFAYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSAIQMTQSP<br>SSLSASVGDRVTTIT<br>CRASEDIYNGLAW<br>YQQKPGKAPKLLIY<br>GASSLQDGVPNSRF<br>SGSGSGTHYTLTIS<br>SLQPEDEATYYCQ<br>QSRNYQQTFGGGT<br>KVEIK  |
| <b>690</b> | BCMA-69<br>HL x CD3<br>HL | BC 3A4-37-E11-G8 HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecífica | aa | EVQLLESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVSSIST<br>RGDITSYRDSVKG<br>RFTISRDNSKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCARQDYYTDYM<br>GFAYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSAIQMTQSP<br>SSLSASVGDRVTTIT<br>CRASEDIYNGLAW<br>YQQKPGKAPKLLIY<br>GASSLQDGVPNSRF<br>SGSGSGTHYTLTIS<br>SLQPEDEATYYCQ<br>QSRNYQQTFGGGT<br>KVEIKSGGGGSEV<br>QLVESGGGLVQPG<br>GSLKLSCAASGFTF |

|            |         |                  |         |    |   |
|------------|---------|------------------|---------|----|---|
|            |         |                  |         |    | NKYAMNWRQAP<br>GKGLEWVARIRSK<br>YNNYATYYADSVK<br>DRFTISRDDSKNTA<br>YLQMNNLKTEDTA<br>VYYCVRHGNFGNS<br>YISYWAYWGQGTL<br>VTVSSGGGSGG<br>GGSGGGGSQTVV<br>TQEPESLTVSPGGT<br>VTLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTKFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWVFGGGTKLTVL |
| <b>691</b> | BCMA-70 | BC 3A4-37-A11-G8 | VH CDR1 | aa | NYDMA   |
| <b>692</b> | BCMA-70 | BC 3A4-37-A11-G8 | VH CDR2 | aa | SISTRGDITSYRDS<br>VKG   |
| <b>693</b> | BCMA-70 | BC 3A4-37-A11-G8 | VH CDR3 | aa | QDYYTDYMGFAY  |
| <b>694</b> | BCMA-70 | BC 3A4-37-A11-G8 | VL CDR1 | aa | RASEDIYNGLA   |
| <b>695</b> | BCMA-70 | BC 3A4-37-A11-G8 | VL CDR2 | aa | GASSLQD   |
| <b>696</b> | BCMA-70 | BC 3A4-37-A11-G8 | VL CDR3 | aa | QQSRNYQQT   |
| <b>697</b> | BCMA-70 | BC 3A4-37-A11-G8 | VH      | aa | EVQLLESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVSSIST<br>RGDITSYRDSVKKG<br>RFTISRDNSKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCARQDYYTDYM<br>GFAYWGQGTLVTV<br>SS  |
| <b>698</b> | BCMA-70 | BC 3A4-37-A11-G8 | VL      | aa | AIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVITCRASED<br>IYNGLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYGASSLQ<br>DGVPSRFSGSGSG<br>TEFTLTISSLQPED<br>EATYYCQQSRNYQ<br>QTFGGGTKVEIK  |
| <b>699</b> | BCMA-70 | BC 3A4-37-A11-G8 | scFv    | aa | EVQLLESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVSSIST<br>RGDITSYRDSVKKG<br>RFTISRDNSKNTLY   |

|            |                           |                                     |                              |    |  |
|------------|---------------------------|-------------------------------------|------------------------------|----|--|
|            |                           |                                     |                              |    | LQMNSLRAEDTAV<br>YYCARQDYYTDYM<br>GFAYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSAIQMTQSP<br>SSLSASVGDRVTIT<br>CRASEDIYNGLAW<br>YQQKPGKAPKLLIY<br>GASSLQDGVPNSRF<br>SGSGSGTEFTLTIS<br>SLQPEDEATYYCQ<br>QSRNYQQTFGGGT<br>KVEIK   |
| <b>700</b> | BCMA-70<br>HL x CD3<br>HL | BC 3A4-37-A11-<br>G8 HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecífi<br>ca | aa | EVQLLESGGGLVQ<br>PG GSLRLSCAASG<br>FTFS NYDMAWVRQ<br>AP GKGLEWVSSIST<br>RG DITSYRDSVKG<br>RFT ISRDNSKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCARQDYYTDYM<br>GFAYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSAIQMTQSP<br>SSLSASVGDRVTIT<br>CRASEDIYNGLAW<br>YQQKPGKAPKLLIY<br>GASSLQDGVPNSRF<br>SGSGSGTEFTLTIS<br>SLQPEDEATYYCQ<br>QSRNYQQTFGGGT<br>KVEIKSGGGGSEV<br>QLVESGGGLVQPG<br>GSLKLSCAASGFTF<br>NK YAMN WVRQAP<br>GK GLEW VARIRSK<br>YNNY ATYYADSVK<br>DRFT ISRDDSKNTA<br>YLQMNNLKTEDTA<br>VYY CVR HGNFGNS<br>YIS YWAY WGQGTL<br>VTVSSGGGSQTVV<br>GGSGGGGSQTVV<br>TQE PSL TVSPGGT<br>VTL TCGS STGA VTS<br>GNYP NWV QQKPG<br>QAP RGLIG GTKFLA<br>PGT PARF SG SLLG<br>GKA ALTL SGV QP E<br>DEAE YYCVLWYSN<br>RWV FGGG TKLTVL |
| <b>701</b> | BCMA-71                   | BC 3A4-37-A11-<br>G1                | VH CDR1                      | aa | NYDMA  |
| <b>702</b> | BCMA-71                   | BC 3A4-37-A11-                      | VH CDR2                      | aa | SISTRGDITSYRDS   |

|     |                           | G1                              |                       |    | VKG  |
|-----|---------------------------|---------------------------------|-----------------------|----|--|
| 703 | BCMA-71                   | BC 3A4-37-A11-G1                | VH CDR3               | aa | QDYYTDYMGFAY   |
| 704 | BCMA-71                   | BC 3A4-37-A11-G1                | VL CDR1               | aa | RASEDIYNGLA  |
| 705 | BCMA-71                   | BC 3A4-37-A11-G1                | VL CDR2               | aa | GASSLQD  |
| 706 | BCMA-71                   | BC 3A4-37-A11-G1                | VL CDR3               | aa | AGPHKYPLT  |
| 707 | BCMA-71                   | BC 3A4-37-A11-G1                | VH                    | aa | EVQLLESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVSSIST<br>RGDITSYRDSVKG<br>RFTISRDNSKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCARQDYYTDYM<br>GFAYWGQGTLVTV<br>SS  |
| 708 | BCMA-71                   | BC 3A4-37-A11-G1                | VL                    | aa | AIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVTITCRASED<br>IYNGLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYGASSLQ<br>DGVPSRFSGSGSG<br>TEFTLTISLQPED<br>EATYYCAGPHKYP<br>LTFGGGTKEIK  |
| 709 | BCMA-71                   | BC 3A4-37-A11-G1                | scFv                  | aa | EVQLLESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVSSIST<br>RGDITSYRDSVKG<br>RFTISRDNSKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCARQDYYTDYM<br>GFAYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSAIQMTQSP<br>SSLSASVGDRVTIT<br>CRASEDIYNGLAW<br>YQQKPGKAPKLLIY<br>GASSLQDGVPNSRF<br>SGSGSGTEFTLTIS<br>SLQPEDEATYYCA<br>GPHKYPLTFGGGT<br>KVEIK |
| 710 | BCMA-71<br>HL x CD3<br>HL | BC 3A4-37-A11-G1 HL<br>x CD3 HL | Molécula biespecífica | aa | EVQLLESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVSSIST<br>RGDITSYRDSVKG<br>RFTISRDNSKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV  |

|     |         |                 |         |    |   |
|-----|---------|-----------------|---------|----|---|
|     |         |                 |         |    | YYCARQDYYTDYM<br>GFAYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSAIQMTQSP<br>SSLASAVGDRVIT<br>CRASEDIYNGLAW<br>YQQKPGKAPKLLIY<br>GASSLQDGVPNSRF<br>SGSGSGTEFTLTIS<br>SLQPEDEATYYCA<br>GPHKYPLTFGGGT<br>KVEIKSGGGGSEV<br>QLVESGGGLVQPG<br>GSLKLSCAASGFTF<br>NKYAMNWRQAP<br>GKGLEWVARIRSK<br>YNNYATYYADSVK<br>DRFTISRDDSKNTA<br>YLQMNNLKTEDTA<br>VYYCVRHGNFGNS<br>YISYWAYWGQGTL<br>VTVSSGGGGSGG<br>GGSGGGGSQTVV<br>TQEPLTVSPGGT<br>VTLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTKFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWVFGGGTKLTVL |
| 711 | BCMA-72 | BC 3A4-37-C9-G1 | VH CDR1 | aa | NYDMA   |
| 712 | BCMA-72 | BC 3A4-37-C9-G1 | VH CDR2 | aa | SISTRGDITSYRDS<br>VKG   |
| 713 | BCMA-72 | BC 3A4-37-C9-G1 | VH CDR3 | aa | QDYYTDYMGFAY  |
| 714 | BCMA-72 | BC 3A4-37-C9-G1 | VL CDR1 | aa | RASEDIYNGLA   |
| 715 | BCMA-72 | BC 3A4-37-C9-G1 | VL CDR2 | aa | GASSLQD   |
| 716 | BCMA-72 | BC 3A4-37-C9-G1 | VL CDR3 | aa | AGPHKYPLT   |
| 717 | BCMA-72 | BC 3A4-37-C9-G1 | VH      | aa | EVQLLESGGGLVQ<br>PGRSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVSSIST<br>RGDITSYRDSVKKG<br>RFTISRDNSKNTLY<br>LQMNSLRRAEDTAV<br>YYCARQDYYTDYM<br>GFAYWGQGTLVTV<br>SS   |

|     |                           |                      |            |                       |    |   |
|-----|---------------------------|----------------------|------------|-----------------------|----|---|
| 718 | BCMA-72                   | BC G1                | 3A4-37-C9- | VL                    | aa | AIQMTQSPSSLSAS VGDRVITCRASED IYNGLAWYQQKPG KAPKLLIYGASSLQ DGVPSRFSGSGSG TDFTLTISMQPED EATYYCAGPHKYP LTFGGGTKEIK   |
| 719 | BCMA-72                   | BC G1                | 3A4-37-C9- | scFv                  | aa | EVQLLESGGGLVQ PGRSLRLSCAASG FTFSNYDMAWVRQ APGKGLEWVSSIST RGDTISYRDSVKKG RFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAV YYCARQDYYTDYM GFAYWGQGTLVTV SSSGGGSGGGGS GGGGSAIQMTQSP SSLSASVGDRVITIT CRASEDIYNGLAW YQQKPGKAPKLLIY GASSLQDGVPNSRF SGSGSGTDFTLTIS SMQPEDEATYYCA GPHKYPLTFGGGT KVEIK  |
| 720 | BCMA-72<br>HL x CD3<br>HL | BC G1 HL<br>x CD3 HL | 3A4-37-C9- | Molécula biespecífica | aa | EVQLLESGGGLVQ PGRSLRLSCAASG FTFSNYDMAWVRQ APGKGLEWVSSIST RGDTISYRDSVKKG RFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAV YYCARQDYYTDYM GFAYWGQGTLVTV SSSGGGSGGGGS GGGGSAIQMTQSP SSLSASVGDRVITIT CRASEDIYNGLAW YQQKPGKAPKLLIY GASSLQDGVPNSRF SGSGSGTDFTLTIS SMQPEDEATYYCA GPHKYPLTFGGGT KVEIKSGGGSEV QLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTF NKYAMNWRQAP GKGLEWVARIRSK YNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTA VYYCVRHGNFGNS |

|     |         |       |            |         |   |
|-----|---------|-------|------------|---------|---|
|     |         |       |            |         | YISYWAWGQGTL<br>VTVSSGGGSQGV<br>GGSGGGGSQTVV<br>TQEPELTSPGGT<br>VTLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTKFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DEAEYYCWLWYSN<br>RWWFGGGTKLTVL                          |
| 721 | BCMA-73 | BC G8 | 3A4-37-C9- | VH CDR1 | aa NYDMA  |
| 722 | BCMA-73 | BC G8 | 3A4-37-C9- | VH CDR2 | aa SISTRGDITSYRDS<br>VKG  |
| 723 | BCMA-73 | BC G8 | 3A4-37-C9- | VH CDR3 | aa QDYYTDYMGFAY   |
| 724 | BCMA-73 | BC G8 | 3A4-37-C9- | VL CDR1 | aa RASEDIYNGLA  |
| 725 | BCMA-73 | BC G8 | 3A4-37-C9- | VL CDR2 | aa GASSLQD  |
| 726 | BCMA-73 | BC G8 | 3A4-37-C9- | VL CDR3 | aa QQSRNYQQT  |
| 727 | BCMA-73 | BC G8 | 3A4-37-C9- | VH      | aa EVQLLESGGGLVQ<br>PGRSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVSSIST<br>RGDITSYRDSVKG<br>RFTISRDNSKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCARQDYYTDYM<br>GFAYWGQGTLVTV<br>SS  |
| 728 | BCMA-73 | BC G8 | 3A4-37-C9- | VL      | aa AIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVITICRASED<br>IYNGLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYGASSLQ<br>DGVPSRFSGSGSG<br>TDFTLTISSMQPED<br>EATYYCQQSRNYQ<br>QTFGGGTKEIK   |
| 729 | BCMA-73 | BC G8 | 3A4-37-C9- | scFv    | aa EVQLLESGGGLVQ<br>PGRSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVSSIST<br>RGDITSYRDSVKG<br>RFTISRDNSKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCARQDYYTDYM<br>GFAYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSAIQMTQSP<br>SSL SASVGDRVIT |

|     |                           |                                    |                              |    |  |
|-----|---------------------------|------------------------------------|------------------------------|----|--|
|     |                           |                                    |                              |    | CRASEDIYNGLAW<br>YQQKPGKAPKLLIY<br>GASSLQDGVPNSRF<br>SGSGSGTDFTLTIS<br>SMQPEDEATYYCQ<br>QSRNYQQTFGGGT<br>KVEIK   |
| 730 | BCMA-73<br>HL x CD3<br>HL | BC 3A4-37-C9-<br>G8 HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | EVQLLESGGGLVQ<br>PGRSLRLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APGKGLEWVSSIST<br>RGDITSYRDSVK<br>RFTISRDNSKNTLY<br>LQMNSLRAEDTA<br>YYCARQDYYTDYM<br>GFAYWGGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSAIQMTQSP<br>SSLSASVGDRVTIT<br>CRASEDIYNGLAW<br>YQQKPGKAPKLLIY<br>GASSLQDGVPNSRF<br>SGSGSGTDFTLTIS<br>SMQPEDEATYYCQ<br>QSRNYQQTFGGGT<br>KVEIKSGGGSEV<br>QLVESGGGLVQPG<br>GSLKLSCAASGFTF<br>NKYAMNWVRQAP<br>GKGLEWVARIRSK<br>YNNYATYYADSVK<br>DRFTISRDDSKNTA<br>YLQMNNLKTEDTA<br>VYYCVRHGNFGNS<br>YISWAYWGQGTL<br>VTVSSGGGGSGG<br>GGSGGGGSQTVV<br>TQEPLTVSPGGT<br>VTLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTKFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWWVFGGGTKLTVL |
| 731 | BCMA-74                   | BC C3-33-D7-B1                     | VH CDR1                      | aa | NFDMA  |
| 732 | BCMA-74                   | BC C3-33-D7-B1                     | VH CDR2                      | aa | SITTGGGDYYADS<br>VKG   |
| 733 | BCMA-74                   | BC C3-33-D7-B1                     | VH CDR3                      | aa | HGYYDGYHLFDY   |
| 734 | BCMA-74                   | BC C3-33-D7-B1                     | VL CDR1                      | aa | RASQGISNYLN  |
| 735 | BCMA-74                   | BC C3-33-D7-B1                     | VL CDR2                      | aa | YTSNLQS  |
| 736 | BCMA-74                   | BC C3-33-D7-B1                     | VL CDR3                      | aa | MGQTISSYT  |
| 737 | BCMA-74                   | BC C3-33-D7-B1                     | VH                           | aa | EVQLVESGGGLVQ  |

|     |                           |                                  |                              |    |   |
|-----|---------------------------|----------------------------------|------------------------------|----|---|
|     |                           |                                  |                              |    | PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMDSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYDGYH<br>LFDYWGQGTLTV<br>SS  |
| 738 | BCMA-74                   | BC C3-33-D7-B1                   | VL                           | aa | DIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVITCRASQ<br>GISNYLNWYQQKP<br>GKAPKPLIYYTSNL<br>QSGVPSRFSGSGS<br>GTDYTLTISSLQPE<br>DFATYYCMGQTIISS<br>YTFGQGTKEIK  |
| 739 | BCMA-74                   | BC C3-33-D7-B1                   | scFv                         | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMDSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYDGYH<br>LFDYWGQGTLTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSL SASVGDRVIT<br>CRASQGISNYLNW<br>YQQKPGKAPKPLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDFATYYCM<br>GQTISSYTFGQGTK<br>LEIK |
| 740 | BCMA-74<br>HL x CD3<br>HL | BC C3-33-D7-B1<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMDSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYDGYH<br>LFDYWGQGTLTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSL SASVGDRVIT<br>CRASQGISNYLNW<br>YQQKPGKAPKPLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDFATYYCM<br>GQTISSYTFGQGTK         |

|     |         |                |         |    |   |
|-----|---------|----------------|---------|----|---|
|     |         |                |         |    | LEIKSGGGGSEVQL<br>VESGGGLVQPGGS<br>LKLSCAASGFTFNK<br>YAMNWVRQAPGK<br>GLEWVARIRSKYN<br>NYATYYADSVKDR<br>FTISRDDSKNTAYL<br>QMNNLKTEDTAVY<br>YCVRHGNFGNSYI<br>SYWAYWGQGTLV<br>TVSSGGGGSGGG<br>GSGGGGSQTVVT<br>QEPLSTVSPGGTV<br>TLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTKFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWVFGGGTKLTVL |
| 741 | BCMA-75 | BC C3-33-F8-B1 | VH CDR1 | aa | NFDMA   |
| 742 | BCMA-75 | BC C3-33-F8-B1 | VH CDR2 | aa | SITTGGGDTYYADS<br>VKG   |
| 743 | BCMA-75 | BC C3-33-F8-B1 | VH CDR3 | aa | HGYYDGYHLFDY  |
| 744 | BCMA-75 | BC C3-33-F8-B1 | VL CDR1 | aa | RASQGISNYLN   |
| 745 | BCMA-75 | BC C3-33-F8-B1 | VL CDR2 | aa | YTSNLQS   |
| 746 | BCMA-75 | BC C3-33-F8-B1 | VL CDR3 | aa | MGQTISSYT   |
| 747 | BCMA-75 | BC C3-33-F8-B1 | VH      | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLTV<br>SS  |
| 748 | BCMA-75 | BC C3-33-F8-B1 | VL      | aa | DIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVTITCRASQ<br>GISNYLNWYQQKPG<br>GKAPKPLIYYTSNL<br>QSGVPSRFSGSGS<br>GTDYTLTISSLQPE<br>DFATYYCMGQTIISS<br>YTFGQGTKEIK  |
| 749 | BCMA-75 | BC C3-33-F8-B1 | scFv    | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH  |

|     |                           |                                  |                              |    |  |
|-----|---------------------------|----------------------------------|------------------------------|----|--|
|     |                           |                                  |                              |    | LFDYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSL SASVGDRVIT<br>CRASQGISNYLNW<br>YQQKPGKAPKPLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDFATYYCM<br>GQTISSYTFGQGTK<br>LEIK  |
| 750 | BCMA-75<br>HL x CD3<br>HL | BC C3-33-F8-B1<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYDGYH<br>LFDYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSL SASVGDRVIT<br>CRASQGISNYLNW<br>YQQKPGKAPKPLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDFATYYCM<br>GQTISSYTFGQGTK<br>LEIKSGGGGSEVQL<br>VESGGGLVQPGGS<br>LKLSCAASGFTFNK<br>YAMNWVRQAPGK<br>GLEWVARIRSKYN<br>NYATYYADSVKDR<br>FTISRDDSKNTAYL<br>QMNNLKTEDTAVY<br>YCVRHGNFGNSYI<br>SYWAYWGQGTLV<br>TVSSGGGGSGGG<br>GSGGGGSQTVVT<br>QEPLSTVSPGGTV<br>TLTCGSSTGAVENTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWVFGGGTKLTVL |
| 751 | BCMA-76                   | BC C3-33-F9-B1                   | VH CDR1                      | aa | NFDMA  |
| 752 | BCMA-76                   | BC C3-33-F9-B1                   | VH CDR2                      | aa | SITTGGGDYTYADS<br>VKG  |
| 753 | BCMA-76                   | BC C3-33-F9-B1                   | VH CDR3                      | aa | HGYYDGYHLFDY   |

|            |                           |                                  |                              |    |   |
|------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------------|----|---|
| <b>754</b> | BCMA-76                   | BC C3-33-F9-B1                   | VL CDR1                      | aa | RASQGISNYLN   |
| <b>755</b> | BCMA-76                   | BC C3-33-F9-B1                   | VL CDR2                      | aa | YTSNLQS   |
| <b>756</b> | BCMA-76                   | BC C3-33-F9-B1                   | VL CDR3                      | aa | MGQTISSYT   |
| <b>757</b> | BCMA-76                   | BC C3-33-F9-B1                   | VH                           | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMDSLRSEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLTV<br>SS  |
| <b>758</b> | BCMA-76                   | BC C3-33-F9-B1                   | VL                           | aa | DIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVVTISCRASQ<br>GISNYLNWYQQKP<br>GKAPKPLIYYTSNL<br>QSGVPSRFSGSGS<br>GTDYTLTISSLQPE<br>DFATYYCMGQTIISS<br>YTFGQGTKEIK  |
| <b>759</b> | BCMA-76                   | BC C3-33-F9-B1                   | scFv                         | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMDSLRSEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSLSASVGDRVVTIS<br>CRASQGISNYLNW<br>YQQKPGKAPKPLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDFATYYCM<br>GQTISSYTFGQGTK<br>LEIK |
| <b>760</b> | BCMA-76<br>HL x CD3<br>HL | BC C3-33-F9-B1<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMDSLRSEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSLSASVGDRVVTIS<br>CRASQGISNYLNW   |

|     |         |                |         |    |   |
|-----|---------|----------------|---------|----|---|
|     |         |                |         |    | YQQKPGKAPKPLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDFATYYCM<br>GQTISSYTFGQGTK<br>LEIKSGGGSEVQL<br>VESGGGLVQPGGS<br>LKLSCAASGFTFNK<br>YAMNWVRQAPGK<br>GLEWVARIRSKYN<br>NYATYYADSVKDR<br>FTISRDDSKNTAYL<br>QMNNLKTEDTAVY<br>YCVRHGNFGNSYI<br>SYWAYWGQGTLV<br>TVSSGGGSGGG<br>GSGGGGSQTVVT<br>QEPESTVSPGGTV<br>TLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWWQQKPG<br>QAPRGLIGGTKFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWWFGGGTKLTVL |
| 761 | BCMA-77 | BC C3-33-F10B1 | VH CDR1 | aa | NFDMA   |
| 762 | BCMA-77 | BC C3-33-F10B1 | VH CDR2 | aa | SITTGGGDYYADS<br>VKG  |
| 763 | BCMA-77 | BC C3-33-F10B1 | VH CDR3 | aa | HGYYDGYHLFDY  |
| 764 | BCMA-77 | BC C3-33-F10B1 | VL CDR1 | aa | RASQGISNYLN   |
| 765 | BCMA-77 | BC C3-33-F10B1 | VL CDR2 | aa | YTSNLQS   |
| 766 | BCMA-77 | BC C3-33-F10B1 | VL CDR3 | aa | MGQTISSYT   |
| 767 | BCMA-77 | BC C3-33-F10B1 | VH      | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGRSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APAKGLEWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLTV<br>SS  |
| 768 | BCMA-77 | BC C3-33-F10B1 | VL      | aa | DIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVITCRASQ<br>GISNYLNWYQQKP<br>GKAPKPLIYYTSNL<br>QSGVPSRFSGSGS<br>GTDFTLTISSLQPE<br>DFATYYCMGQTIISS<br>YTFGQGTTKLEIK  |
| 769 | BCMA-77 | BC C3-33-F10B1 | scFv    | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGRSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ   |

|     |                           |                                  |                              |    |   |
|-----|---------------------------|----------------------------------|------------------------------|----|---|
|     |                           |                                  |                              |    | APAKGLEWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRRAEDTAV<br>YYCVRHGYDGYH<br>LFDYWGQGTLTVT<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSL SASVGDRVTIT<br>CRASQGISNYLNW<br>YQQKPGKAPKPLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDFTLTIS<br>SLQPEDFATYYCM<br>GQTISSYTFGQGTK<br>LEIK   |
| 770 | BCMA-77<br>HL x CD3<br>HL | BC C3-33-F10B1<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGRSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APAKGLEWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRRAEDTAV<br>YYCVRHGYDGYH<br>LFDYWGQGTLTVT<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSL SASVGDRVTIT<br>CRASQGISNYLNW<br>YQQKPGKAPKPLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDFTLTIS<br>SLQPEDFATYYCM<br>GQTISSYTFGQGTK<br>LEIKSGGGGSEVQL<br>VESGGGLVQPGGS<br>LKLSCAASGFTFNK<br>YAMNWVRQAPGK<br>GLEWVARIRSKYN<br>NYATYYADSVKDR<br>FTISRDDSKNTAYL<br>QMNNLKTEDTAVY<br>YCVRHGNFGNSYI<br>SYWAYWGQGTLV<br>TVSSGGGGSGGG<br>GSGGGGSQTVVT<br>QEPLSTVSPGGTV<br>TLTCGSSTGAVENTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWVFGGGTKLTVL |

|            |                           |                                 |                       |    |  |
|------------|---------------------------|---------------------------------|-----------------------|----|--|
| <b>771</b> | BCMA-78                   | BC E5-33-A11-A10                | VH CDR1               | aa | NFDMA  |
| <b>772</b> | BCMA-78                   | BC E5-33-A11-A10                | VH CDR2               | aa | SITTGGGDTYYADS VKG   |
| <b>773</b> | BCMA-78                   | BC E5-33-A11-A10                | VH CDR3               | aa | HGYYDGYHLFDY   |
| <b>774</b> | BCMA-78                   | BC E5-33-A11-A10                | VL CDR1               | aa | RASQGISNHLN  |
| <b>775</b> | BCMA-78                   | BC E5-33-A11-A10                | VL CDR2               | aa | YTSNLQS  |
| <b>776</b> | BCMA-78                   | BC E5-33-A11-A10                | VL CDR3               | aa | QQYFDRPYT  |
| <b>777</b> | BCMA-78                   | BC E5-33-A11-A10                | VH                    | aa | EVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASG FTFSNFDMAWVRQ APGKGLVWVSSITT GGGDTYYADSVKG RFTISRDNAKNTLY LQMNSLRAEDTAV YYCVRHGYYDGYH LFDYWGQGTLTV SS  |
| <b>778</b> | BCMA-78                   | BC E5-33-A11-A10                | VL                    | aa | DIQMTQSPSSLSAS VGDRVТИSCRASQ GISNHLNWFQQKP GRAPKPLIYYTSNL QSGVPSRFSGSGS GTDFTLTİSSLQPE DFATYYCQQYFDR PYTFGGGTKVEIK   |
| <b>779</b> | BCMA-78                   | BC E5-33-A11-A10                | scFv                  | aa | EVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASG FTFSNFDMAWVRQ APGKGLVWVSSITT GGGDTYYADSVKG RFTISRDNAKNTLY LQMNSLRAEDTAV YYCVRHGYYDGYH LFDYWGQGTLTV SSGGGGSGGGGS GGGGSDIQMTQSP SSLSASVGDRVTİS CRASQGISNHLNW FQQKPGRAPKPLIY YTSNLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTİS SLQPEDFATYYCQ QYFDRPYTFGGGT KVEIK |
| <b>780</b> | BCMA-78<br>HL x CD3<br>HL | BC E5-33-A11-A10<br>HL x CD3 HL | Molécula biespecífica | aa | EVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASG FTFSNFDMAWVRQ APGKGLVWVSSITT   |

|            |         |                  |         |    |  |
|------------|---------|------------------|---------|----|--|
|            |         |                  |         |    | GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYDGYH<br>LFDYWGQGTLTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSL SASVGDRVTIS<br>CRASQGISNHLNW<br>FQQKPGRAPKPLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDFTLTIS<br>SLQPEDFATYYCQ<br>QYFDRPYTFGGGT<br>KVEIKSGGGGSEV<br>QLVESGGGLVQPG<br>GSLKLSCAASGFTF<br>NKYAMNVRQAP<br>GKGLEWVARIRSK<br>YNNYATYYADSVK<br>DRFTISRDDSKNTA<br>YLQMNNLKTEDTA<br>VYYCVRHGNFGNS<br>YISYWAYWGQGTL<br>VTVSSGGGSQTVV<br>TQEPLTVSPGGT<br>VTL CGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWVFGGGTKLTVL |
| <b>781</b> | BCMA-79 | BC E5-33-B11-A10 | VH CDR1 | aa | NFDMA  |
| <b>782</b> | BCMA-79 | BC E5-33-B11-A10 | VH CDR2 | aa | SITTGGGDYYADSVKG   |
| <b>783</b> | BCMA-79 | BC E5-33-B11-A10 | VH CDR3 | aa | HGYDGYHLFDY  |
| <b>784</b> | BCMA-79 | BC E5-33-B11-A10 | VL CDR1 | aa | RASQGISNHLN  |
| <b>785</b> | BCMA-79 | BC E5-33-B11-A10 | VL CDR2 | aa | YTSNLQS  |
| <b>786</b> | BCMA-79 | BC E5-33-B11-A10 | VL CDR3 | aa | QQYFDRPYT  |
| <b>787</b> | BCMA-79 | BC E5-33-B11-A10 | VH      | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMDSLRAEDTAV  |

|     |                           |                                 |                       |    |  |
|-----|---------------------------|---------------------------------|-----------------------|----|--|
|     |                           |                                 |                       |    | YYCVRHGYDGYH<br>LFDYWGQGTLVTV<br>SS  |
| 788 | BCMA-79                   | BC E5-33-B11-A10                | VL                    | aa | DIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVTISCRASQ<br>GISNHLNWYQQKP<br>GKAPKPLIYYTSNL<br>QSGVPSRFSGSGS<br>GTDYTLTISSLQPE<br>DFATYYCQQYFDR<br>PYTFGGGTKEIK   |
| 789 | BCMA-79                   | BC E5-33-B11-A10                | scFv                  | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMDSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYDGYH<br>LFDYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSLSASVGDRVTIS<br>CRASQGISNHLNW<br>YQQKPGKAPKPLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDFATYYCQ<br>QYFDRPYTFGGGT<br>KVEIK   |
| 790 | BCMA-79<br>HL x CD3<br>HL | BC E5-33-B11-A10<br>HL x CD3 HL | Molécula biespecífica | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMDSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYDGYH<br>LFDYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSLSASVGDRVTIS<br>CRASQGISNHLNW<br>YQQKPGKAPKPLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDFATYYCQ<br>QYFDRPYTFGGGT<br>KVEIKSGGGGSEV<br>QLVESGGGLVQPG<br>GSLKLSCAASGFTF<br>NKYAMNWRQRQAP<br>GKGLEWVARIRSK<br>YNNYATYYADSVK |

|     |         |                  |         |    |  |
|-----|---------|------------------|---------|----|--|
|     |         |                  |         |    | DRFTISRDDSKNTA<br>YLQMNNLKTEDTA<br>VYYCVRHGNFGNS<br>YISYWAYWGQQGTL<br>VTVSSGGGSGG<br>GGSGGGGSQTVV<br>TQEPESLTVSPGGT<br>VTLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWVFGGGTKLTVL |
| 791 | BCMA-80 | BC E5-33-G11-A10 | VH CDR1 | aa | NFDMA  |
| 792 | BCMA-80 | BC E5-33-G11-A10 | VH CDR2 | aa | SITTGGGDYYADS<br>VKG   |
| 793 | BCMA-80 | BC E5-33-G11-A10 | VH CDR3 | aa | HGYYDGYHLFDY   |
| 794 | BCMA-80 | BC E5-33-G11-A10 | VL CDR1 | aa | RASQGISNHNLN   |
| 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 | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMDSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLVTV<br>SS  |
| 798 | BCMA-80 | BC E5-33-G11-A10 | VL      | aa | DIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVTITCRASQ<br>GISNHLNWFQQKPG<br>GKAPKPLIYYTSNL<br>QSGVPSRFSGSGS<br>GTDFTLTISSLQPE<br>DFATYYCQQYFDR<br>PYTFGGGTTKVEIK  |
| 799 | BCMA-80 | BC E5-33-G11-A10 | scFv    | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMDSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLVTV  |

|            |                           |                                     |                              |    |  |
|------------|---------------------------|-------------------------------------|------------------------------|----|--|
|            |                           |                                     |                              |    | SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSLSASVGDRVIT<br>CRASQGISNHLNW<br>FQQKPGKAPKPLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDFTLTIS<br>SLQPEDFATYYCQ<br>QYFDRPYTFGGGT<br>KVEIK  |
| <b>800</b> | BCMA-80<br>HL x CD3<br>HL | BC E5-33-G11-<br>A10<br>HL x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMDSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSLSASVGDRVIT<br>CRASQGISNHLNW<br>FQQKPGKAPKPLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDFTLTIS<br>SLQPEDFATYYCQ<br>QYFDRPYTFGGGT<br>KVEIKSGGGGSEV<br>QLVESGGGLVQPG<br>GSLKLSCAASGFTF<br>NKYAMNWVRQAP<br>GKGLEWVARIRSK<br>YNNYATYYADSVK<br>DRFTISRDDSKNTA<br>YLQMNNLKTEDTA<br>VYYCVRHGNFGNS<br>YISYWAYWGQGTL<br>VTVSSGGGGSGG<br>GGSGGGGSQTVV<br>TQEPLTVSPGGT<br>VTLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTKFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWVFGGGTKLTVL |
| <b>801</b> | BCMA-81                   | BC E5-33-G12-<br>A10                | VH CDR1                      | aa | NFDMA  |
| <b>802</b> | BCMA-81                   | BC E5-33-G12-<br>A10                | VH CDR2                      | aa | SITTGGGDYYADS<br>VKG   |
| <b>803</b> | BCMA-81                   | BC E5-33-G12-                       | VH CDR3                      | aa | HGYYDGYHLFDY   |

|            |                           |                                 |                       |    |   |
|------------|---------------------------|---------------------------------|-----------------------|----|---|
|            |                           | A10                             |                       |    |   |
| <b>804</b> | BCMA-81                   | BC E5-33-G12-A10                | VL CDR1               | aa | RASQGISNHLN   |
| <b>805</b> | BCMA-81                   | BC E5-33-G12-A10                | VL CDR2               | aa | YTSNLQS   |
| <b>806</b> | BCMA-81                   | BC E5-33-G12-A10                | VL CDR3               | aa | QQYFDRPYT   |
| <b>807</b> | BCMA-81                   | BC E5-33-G12-A10                | VH                    | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGRSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APAKGLEWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLVTV<br>SS   |
| <b>808</b> | BCMA-81                   | BC E5-33-G12-A10                | VL                    | aa | DIQMTQSPSSLSAS<br>VGERVTITCRASQ<br>GISNHLNWyQQKP<br>GKAPKSLIYYTSNL<br>QSGVPSRFSGSGS<br>GTDFTLTISQLQPE<br>DFATYYCQQYFDR<br>PYTFGGGTKEIK  |
| <b>809</b> | BCMA-81                   | BC E5-33-G12-A10                | scFv                  | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGRSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APAKGLEWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSL SASVGERVTIT<br>CRASQGISNHLNW<br>YQQKPGKAPKSLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDFLTIS<br>SLQPEDFATYYCQ<br>QYFDRPYTFGGGT<br>KVEIK |
| <b>810</b> | BCMA-81<br>HL x CD3<br>HL | BC E5-33-G12-A10<br>HL x CD3 HL | Molécula biespecífica | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGRSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APAKGLEWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLVTV   |

|            |         |                 |         |    |  |
|------------|---------|-----------------|---------|----|--|
|            |         |                 |         |    | SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSL SASVGERVTIT<br>CRASQGISNHLNW<br>YQQKPGKAPKSLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDFLTIS<br>SLQPEDFATYYCQ<br>QYFDRPYTFGGGT<br>KVEIKSGGGGSEV<br>QLVESGGGLVQPG<br>GSLKLSCAASGFTF<br>NKYAMNVRQAP<br>GKGLEWVARIRSK<br>YNNYATYYADSVK<br>DRFTISRDDSKNTA<br>YLQMNNLKTEDTA<br>VYYCVRHGNFGNS<br>YISYWAYWGQGTL<br>VTVSSGGGSGG<br>GGSGGGGSQTVV<br>TQEPLTVSPGGT<br>VTLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTKFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWVFGGGTKLTVL |
| <b>811</b> | BCMA-82 | BC E5-33-A11-B8 | VH CDR1 | aa | NFDMA  |
| <b>812</b> | BCMA-82 | BC E5-33-A11-B8 | VH CDR2 | aa | SITTGGGDYYADS<br>VKG   |
| <b>813</b> | BCMA-82 | BC E5-33-A11-B8 | VH CDR3 | aa | HGYYDGYHLFDY   |
| <b>814</b> | BCMA-82 | BC E5-33-A11-B8 | VL CDR1 | aa | RASQGISNHLN  |
| <b>815</b> | BCMA-82 | BC E5-33-A11-B8 | VL CDR2 | aa | YTSNLQS  |
| <b>816</b> | BCMA-82 | BC E5-33-A11-B8 | VL CDR3 | aa | QQYSNLPYT  |
| <b>817</b> | BCMA-82 | BC E5-33-A11-B8 | VH      | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLVTV<br>SS  |
| <b>818</b> | BCMA-82 | BC E5-33-A11-B8 | VL      | aa | DIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVTISCRASQ<br>GISNHLNWFQQKP<br>GRAPKPLIYYTSNL<br>QSGVPSRFSGSGS<br>GTDFTLTISSLQPE<br>DFATYYCQQYSNL   |

|            |                           |                                   |                              |    |   |
|------------|---------------------------|-----------------------------------|------------------------------|----|---|
|            |                           |                                   |                              |    | PYTFGGGTKVEIK   |
| <b>819</b> | BCMA-82                   | BC E5-33-A11-B8                   | scFv                         | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PG GSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSLSASVGDRVTIS<br>CRASQGISNHLNW<br>FQQKPGRAPKPLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDFTLTIS<br>SLQPEDFATYYCQ<br>QYSNLPYTFGGGT<br>KVEIK  |
| <b>820</b> | BCMA-82<br>HL x CD3<br>HL | BC E5-33-A11-B8<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecífi<br>ca | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PG GSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSLSASVGDRVTIS<br>CRASQGISNHLNW<br>FQQKPGRAPKPLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDFTLTIS<br>SLQPEDFATYYCQ<br>QYSNLPYTFGGGT<br>KVEIKSGGGGSEV<br>QLVESGGGLVQPG<br>GSLKLSCAASGFTF<br>NKYAMNWRQRAP<br>GKGLEWVARIRSK<br>YNNYATYYADSVK<br>DRFTISRDDSKNTA<br>YLQMNNLKTEDTA<br>VYYCVRHGNFGNS<br>YISYWAYWGQGTL<br>VTVSSGGGGSGG<br>GGSGGGGSQTVV<br>TQEPLTVSPGGT<br>VTLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTFLA |

|            |                           |                                   |                              |    |  |
|------------|---------------------------|-----------------------------------|------------------------------|----|--|
|            |                           |                                   |                              |    | PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWWFGGGTKLTVL   |
| <b>821</b> | BCMA-83                   | BC E5-33-B11-B8                   | VH CDR1                      | aa | NFDMA  |
| <b>822</b> | BCMA-83                   | BC E5-33-B11-B8                   | VH CDR2                      | aa | SITTGGGDTYYADS<br>VKG  |
| <b>823</b> | BCMA-83                   | BC E5-33-B11-B8                   | VH CDR3                      | aa | HGYYDGYHLFDY   |
| <b>824</b> | BCMA-83                   | BC E5-33-B11-B8                   | VL CDR1                      | aa | RASQGISNHLN  |
| <b>825</b> | BCMA-83                   | BC E5-33-B11-B8                   | VL CDR2                      | aa | YTSNLQS  |
| <b>826</b> | BCMA-83                   | BC E5-33-B11-B8                   | VL CDR3                      | aa | QQYSNLPYT  |
| <b>827</b> | BCMA-83                   | BC E5-33-B11-B8                   | VH                           | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMDSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLVTV<br>SS  |
| <b>828</b> | BCMA-83                   | BC E5-33-B11-B8                   | VL                           | aa | DIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVТИCRASQ<br>GISNHLNWYQQKP<br>GKAPKPLIYYTSNL<br>QSGVPSRFSGSGS<br>GTDYTLTISSLQPE<br>DFATYYCQQYSNL<br>PYTFGGGTKEIK  |
| <b>829</b> | BCMA-83                   | BC E5-33-B11-B8                   | scFv                         | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMDSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSLSASVGDRVТИ<br>CRASQGISNHLNW<br>YQQKPGKAPKPLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDFATYYCQ<br>QYSNLPYTFGGGT<br>KVEIK |
| <b>830</b> | BCMA-83<br>HL x CD3<br>HL | BC E5-33-B11-B8<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG   |

|     |         |                 |         |    |   |
|-----|---------|-----------------|---------|----|---|
|     |         |                 |         |    | RFTISRDNAKNTLY<br>LQMDSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLVT<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSL SASVGDRVTIS<br>CRASQGISNHLNW<br>YQQKPGKAPKPLIY<br>YTSLNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDFATYYCQ<br>QYSNLPYTFGGGT<br>KVEIKSGGGGSEV<br>QLVESGGGLVQPG<br>GSLKLSCAASGFTF<br>NKYAMNWRQAP<br>GKGLEWVARIRSK<br>YNNYATYYADSVK<br>DRFTISRDDSKNTA<br>YLQMNNLKTEDTA<br>VYYCVRHGNFGNS<br>YISYWAYWGQGTL<br>VTVSSGGGGSGG<br>GGSGGGGSQTVV<br>TQEPLTVSPGGT<br>VTLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTKFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWVFGGGTKLTVL |
| 831 | BCMA-84 | BC E5-33-G12-B8 | VH CDR1 | aa | NFDMA   |
| 832 | BCMA-84 | BC E5-33-G12-B8 | VH CDR2 | aa | SITTGGGDTYYADS<br>VKG   |
| 833 | BCMA-84 | BC E5-33-G12-B8 | VH CDR3 | aa | HGYYDGYHLFDY  |
| 834 | BCMA-84 | BC E5-33-G12-B8 | VL CDR1 | aa | RASQGISNHLN   |
| 835 | BCMA-84 | BC E5-33-G12-B8 | VL CDR2 | aa | YTSNLQS   |
| 836 | BCMA-84 | BC E5-33-G12-B8 | VL CDR3 | aa | QQYSNLPYT   |
| 837 | BCMA-84 | BC E5-33-G12-B8 | VH      | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGRSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APAKGLEWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH  |

|     |                           |                                |                          |    |  |
|-----|---------------------------|--------------------------------|--------------------------|----|--|
|     |                           |                                |                          |    | LFDYWGQGTLVTV<br>SS  |
| 838 | BCMA-84                   | BC E5-33-G12-B8                | VL                       | aa | DIQMTQSPSSLSAS<br>VGERVTITCRASQ<br>GISNHLNWYQQKP<br>GKAPKSLIYYTSNL<br>QSGVPSRFSGSGS<br>GTDFTLTSSLQPE<br>DFATYYCQQYSNL<br>PYTFGGGTKEIK  |
| 839 | BCMA-84                   | BC E5-33-G12-B8                | scFv                     | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGRSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APAKGLEWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYDGYH<br>LFDYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSLSASVGERTIT<br>CRASQGISNHLNW<br>YQQKPGKAPKSLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDFLTIS<br>SLQPEDFATYYCQ<br>QYSNLPYTFGGGT<br>KVEIK   |
| 840 | BCMA-84<br>HL x CD3<br>HL | BC E5-33-G12-B8 HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecífica | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGRSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APAKGLEWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYDGYH<br>LFDYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSLSASVGERTIT<br>CRASQGISNHLNW<br>YQQKPGKAPKSLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDFLTIS<br>SLQPEDFATYYCQ<br>QYSNLPYTFGGGT<br>KVEIKSGGGGSEV<br>QLVESGGGLVQPG<br>GSLKLSCAASGFTF<br>NKYAMNWRQAP<br>GKGLEWVARIRSK<br>YNNYATYYADSVK<br>DRFTISRDDSKNTA |

|            |         |             |         |    |  |
|------------|---------|-------------|---------|----|--|
|            |         |             |         |    | YLQMNNLKTEDTA<br>VYYCVRHGNFGNS<br>YISYWAYWGQGTL<br>VTVSSGGGSGG<br>GGSGGGGSQTVV<br>TQEPLTVSPGVT<br>VTLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTKFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWVFGGGTKLTVL                                       |
| <b>841</b> | BCMA-85 | BC C6-97-G5 | VH CDR1 | aa | NFGMN  |
| <b>842</b> | BCMA-85 | BC C6-97-G5 | VH CDR2 | aa | WINTYTGESIYADD<br>FKG  |
| <b>843</b> | BCMA-85 | BC C6-97-G5 | VH CDR3 | aa | GGVYGGYDAMDY   |
| <b>844</b> | BCMA-85 | BC C6-97-G5 | VL CDR1 | aa | RASQDISNYLN  |
| <b>845</b> | BCMA-85 | BC C6-97-G5 | VL CDR2 | aa | YTSRLHS  |
| <b>846</b> | BCMA-85 | BC C6-97-G5 | VL CDR3 | aa | QQGNTLPWT  |
| <b>847</b> | BCMA-85 | BC C6-97-G5 | VH      | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNFGMWNVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>NTYTGESIYADDFK<br>GRFVFSLDTSVTTA<br>YLQINSLKDEDTAV<br>YYCARGGVYGGYD<br>AMDYWGQGTLVTV<br>SS  |
| <b>848</b> | BCMA-85 | BC C6-97-G5 | VL      | aa | DIQMTQSPSSLSAS<br>LGDRVITCRASQD<br>ISNYLNWYQQKPD<br>KAPKLLIYYTSRLH<br>SGVPSRFSGSGSG<br>TDYTLTISSLEPEDI<br>ATYYCQQGNTLPW<br>TFGQGTKVEIK   |
| <b>849</b> | BCMA-85 | BC C6-97-G5 | scFv    | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNFGMWNVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>NTYTGESIYADDFK<br>GRFVFSLDTSVTTA<br>YLQINSLKDEDTAV<br>YYCARGGVYGGYD<br>AMDYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSLASLGDRTIT<br>CRASQDISNYLNW<br>YQQKPDKAPKLLIY<br>YTSRLHSGVPSRF |

|            |                           |                            |                              |    |   |
|------------|---------------------------|----------------------------|------------------------------|----|---|
|            |                           |                            |                              |    | SGSGSGTDYTLTIS<br>SLEPEDIATYYCQQ<br>GNTPWTFQGQTK<br>VEIK  |
| <b>850</b> | BCMA-85<br>HL x CD3<br>HL | BC C6-97-G5 HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecífic<br>a | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNFGMWNVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>NTYTGESIYADDFK<br>GRFVFSLDTSVTTA<br>YLQINSLKDEDTAV<br>YYCARGGVYGGYD<br>AMDYWGGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSLSASLGDRVTIT<br>CRASQDISNYLNW<br>YQQKPDKAPKLLIY<br>YTSRLHSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLEPEDIATYYCQQ<br>GNTPWTFQGQTK<br>VEIKSGGGGSEVQ<br>LVESGGGLVQPGG<br>SLKLSCAAAGFTFN<br>KYAMNWVRQAPG<br>KGLEWVARIRSKY<br>NNYATYYADSVKD<br>RFTISRDDSKNTAY<br>LQMNNLKTEDTAV<br>YYCVRHGNFGNSY<br>ISYWAYWGQGTLV<br>TVSSGGGGSGGG<br>GSGGGGSQTVVT<br>QEPLSTVSPGGTV<br>TLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTKFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWVFGGGTKLTVL |
| <b>851</b> | BCMA-86                   | BC C6-98-C8                | VH CDR1                      | aa | NFGMN   |
| <b>852</b> | BCMA-86                   | BC C6-98-C8                | VH CDR2                      | aa | WINTYTGESIYADD<br>FKG   |
| <b>853</b> | BCMA-86                   | BC C6-98-C8                | VH CDR3                      | aa | GGVYGGYDAMDY  |
| <b>854</b> | BCMA-86                   | BC C6-98-C8                | VL CDR1                      | aa | RASQDISNYLN   |
| <b>855</b> | BCMA-86                   | BC C6-98-C8                | VL CDR2                      | aa | YTSRLHS   |
| <b>856</b> | BCMA-86                   | BC C6-98-C8                | VL CDR3                      | aa | QQGNTLPWT   |
| <b>857</b> | BCMA-86                   | BC C6-98-C8                | VH                           | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNFGMWNVRQ<br>APGQGLEWMGWI   |

|     |                           |                            |                              |    |   |
|-----|---------------------------|----------------------------|------------------------------|----|---|
|     |                           |                            |                              |    | NTYTGESIYADDFK<br>GRFVFSSDTSVST<br>AYLQINSLKAEDTA<br>VYFCARGGVYGGY<br>DAMDYWGQGTLV<br>TVSS  |
| 858 | BCMA-86                   | BC C6-98-C8                | VL                           | aa | DIQMTQTPSSLSAS<br>VGDRVTITCRASQ<br>DISNYLNWYQQKP<br>GKALKLLIYYTSRL<br>HSGVPSRFSGSGS<br>GTDYSLTISNLQPE<br>DIATYYCQQGNTLP<br>WTFGQQGTKVEIK  |
| 859 | BCMA-86                   | BC C6-98-C8                | scFv                         | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNFGMNMVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>NTYTGESIYADDFK<br>GRFVFSSDTSVST<br>AYLQINSLKAEDTA<br>VYFCARGGVYGGY<br>DAMDYWGQGTLV<br>TVSSGGGGSGGG<br>GSGGGGSDIQMTQ<br>TPSSLSASVGDRV<br>TITCRASQDISNYL<br>NWYQQKPGKALKL<br>LIYYTSRLHSGVPS<br>RFSGSGSGTDYSL<br>TISNLQPEDIATYYC<br>QQGNTLPWTFGQ<br>GTKVEIK   |
| 860 | BCMA-86<br>HL x CD3<br>HL | BC C6-98-C8 HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecífic<br>a | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNFGMNMVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>NTYTGESIYADDFK<br>GRFVFSSDTSVST<br>AYLQINSLKAEDTA<br>VYFCARGGVYGGY<br>DAMDYWGQGTLV<br>TVSSGGGGSGGG<br>GSGGGGSDIQMTQ<br>TPSSLSASVGDRV<br>TITCRASQDISNYL<br>NWYQQKPGKALKL<br>LIYYTSRLHSGVPS<br>RFSGSGSGTDYSL<br>TISNLQPEDIATYYC<br>QQGNTLPWTFGQ<br>GTKVEIKSGGGGS<br>EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLKLSCAASG |

|            |         |             |         |    |  |
|------------|---------|-------------|---------|----|--|
|            |         |             |         |    | FTFNKYAMNWVRQ<br>APGKGLEWVARIR<br>SKYNNYATYYADS<br>VKDRFTISRDDSKN<br>TAYLQMNNLKTED<br>TAVYYCVRHGNFG<br>NSYISYWAYWGQG<br>TLTVSSGGGSQTV<br>VTQEPLTVSPGG<br>TVTLTCGSSTGAVT<br>SGNYPNWWQQKP<br>GQAPRGLIGGTKFL<br>APGTPARFSGSLL<br>GGKAALTLSGVQP<br>EDEAEYYCVLWYS<br>NRWVFGGGTKLTV<br>L |
| <b>861</b> | BCMA-87 | BC C6-97-A6 | VH CDR1 | aa | NFGMN  |
| <b>862</b> | BCMA-87 | BC C6-97-A6 | VH CDR2 | aa | WINTYTGESIYADD<br>FKG  |
| <b>863</b> | BCMA-87 | BC C6-97-A6 | VH CDR3 | aa | GGVYGGYDAMDY   |
| <b>864</b> | BCMA-87 | BC C6-97-A6 | VL CDR1 | aa | RASQDISNYLN  |
| <b>865</b> | BCMA-87 | BC C6-97-A6 | VL CDR2 | aa | YTSLRHS  |
| <b>866</b> | BCMA-87 | BC C6-97-A6 | VL CDR3 | aa | QQGNTLPWT  |
| <b>867</b> | BCMA-87 | BC C6-97-A6 | VH      | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNFGMWNVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>NTYTGESIYADDFK<br>GRFVFSLDTSVTTA<br>YLQINSLKDEDTAV<br>YYCARGGVYGGYD<br>AMDYWGQGTLTV<br>SS   |
| <b>868</b> | BCMA-87 | BC C6-97-A6 | VL      | aa | DIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVITCRASQ<br>DISNYLNWYQQKP<br>GKAPKLLIYYTSRL<br>HSGVPSRFSGSGS<br>GTDYTLTISSLEQE<br>DIATYFCQQGNTLP<br>WTFGQGTTKVEIK  |
| <b>869</b> | BCMA-87 | BC C6-97-A6 | scFv    | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNFGMWNVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>NTYTGESIYADDFK<br>GRFVFSLDTSVTTA<br>YLQINSLKDEDTAV<br>YYCARGGVYGGYD<br>AMDYWGQGTLTV<br>SSGGGGSGGGGS   |

|     |                           |                            |                              |    |   |
|-----|---------------------------|----------------------------|------------------------------|----|---|
|     |                           |                            |                              |    | GGGGSDIQMTQSP<br>SSLSASVGDRVIT<br>CRASQDISNYLNW<br>YQQKPGKAPKLLIY<br>YTSLRLHSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLEQEDIATYFCQQ<br>GNTLPWTFGQGTK<br>VEIK  |
| 870 | BCMA-87<br>HL x CD3<br>HL | BC C6-97-A6 HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNFGMNMVRQ<br>APGQGLEWMGW<br>NTYTGESIYADD<br>GRFVFSLDTSVTA<br>YLQINSLKDEDTAV<br>YYCARGGVYGGYD<br>AMDYWGGQGTLVTV<br>SSGGGGGGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSLSASVGDRVIT<br>CRASQDISNYLNW<br>YQQKPGKAPKLLIY<br>YTSLRLHSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLEQEDIATYFCQQ<br>GNTLPWTFGQGTK<br>VEIKSGGGGSEVQ<br>LVESGGGLVQPGG<br>SLKLSCAASGFTFN<br>KYAMNWVRQAPG<br>KGLEWVARIRSKY<br>NNYATYYADSVKD<br>RFTISRDDSKNTAY<br>LQMNNLKTEDTAV<br>YYCVRHGNFGNSY<br>ISYWAYWGQGTLV<br>TVSSGGGGSGGG<br>GSGGGGSQTVVT<br>QEPLSTVSPGGTV<br>TLTCGSSTGA<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGT<br>KFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALT<br>LSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWVFGGGTKLT<br>V |
| 871 | BCMA-88                   | BC C6-98-C8-E3             | VH CDR1                      | aa | NFGMN   |
| 872 | BCMA-88                   | BC C6-98-C8-E3             | VH CDR2                      | aa | WINTYTGESIYADD<br>FKG   |
| 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 | YTSLRLHS  |

|            |                           |                                  |                              |    |  |
|------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------------|----|--|
| <b>876</b> | BCMA-88                   | BC C6-98-C8-E3                   | VL CDR3                      | aa | QSFATLPWT  |
| <b>877</b> | BCMA-88                   | BC C6-98-C8-E3                   | VH                           | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNFGMNMWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>NTYTGESIYADDFK<br>GRFVFSSDTSVST<br>AYLQINSLKAEDTA<br>VYFCARGGVYGGY<br>DAMDYWGQGTLV<br>TVSS   |
| <b>878</b> | BCMA-88                   | BC C6-98-C8-E3                   | VL                           | aa | DIQMTQTPSSLSAS<br>VGDRVITCRASQ<br>DISNYLNWYQQKPK<br>GKALKLLIYYTSRL<br>HSGVPSRFSGSGS<br>GTDYSLTISNLQPE<br>DIATYYCQSFATLP<br>WTFGQGTKEIK   |
| <b>879</b> | BCMA-88                   | BC C6-98-C8-E3                   | scFv                         | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNFGMNMWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>NTYTGESIYADDFK<br>GRFVFSSDTSVST<br>AYLQINSLKAEDTA<br>VYFCARGGVYGGY<br>DAMDYWGQGTLV<br>TVSSGGGGSGGG<br>GSGGGGSDIQMTQ<br>TPSSLSASVGDRV<br>TITCRASQDISNYL<br>NWYQQKPGKALKL<br>LIYYTSRLHSGVPS<br>RFSGSGSGTDYSL<br>TISNLQPEDIATYYC<br>QSFATLPWTFGQG<br>TKVEIK |
| <b>880</b> | BCMA-88<br>HL x CD3<br>HL | BC C6-98-C8-E3<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNFGMNMWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>NTYTGESIYADDFK<br>GRFVFSSDTSVST<br>AYLQINSLKAEDTA<br>VYFCARGGVYGGY<br>DAMDYWGQGTLV<br>TVSSGGGGSGGG<br>GSGGGGSDIQMTQ<br>TPSSLSASVGDRV<br>TITCRASQDISNYL<br>NWYQQKPGKALKL<br>LIYYTSRLHSGVPS  |

|            |         |                |         |    |  |
|------------|---------|----------------|---------|----|--|
|            |         |                |         |    | RFSGSGSGTDYSL<br>TISNLQPEDIATYYC<br>QSFATLPWTFGQQ<br>TKVEIKSGGGGSE<br>VQLVESGGGLVQP<br>GGSLKLSCAASGF<br>TFNKYAMNWVRQA<br>PGKGLEWVARIRS<br>KYNNYATYYADSV<br>KDRFTISRDDSKNT<br>AYLQMNNLKTEDT<br>AVYYCVRHGNFGN<br>SYISYWAYWGQGT<br>LTVSSGGGGSGG<br>GGSGGGGSQTVV<br>TQEPLTVSPGVT<br>VTLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTKFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWVFGGGTKLTVL |
| <b>881</b> | BCMA-89 | BC C6-98-A1-E3 | VH CDR1 | aa | NFGMN  |
| <b>882</b> | BCMA-89 | BC C6-98-A1-E3 | VH CDR2 | aa | WINTYTGESIYADD<br>FKG  |
| <b>883</b> | BCMA-89 | BC C6-98-A1-E3 | VH CDR3 | aa | GGVYGGYDAMDY   |
| <b>884</b> | BCMA-89 | BC C6-98-A1-E3 | VL CDR1 | aa | RASQDISNYLN  |
| <b>885</b> | BCMA-89 | BC C6-98-A1-E3 | VL CDR2 | aa | YTSRLHS  |
| <b>886</b> | BCMA-89 | BC C6-98-A1-E3 | VL CDR3 | aa | QSFATLPWT  |
| <b>887</b> | BCMA-89 | BC C6-98-A1-E3 | VH      | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKISCKASGY<br>TFTNFGMNMWVRQA<br>PGQGLEWMGWIN<br>TYTGESIYADDFKG<br>RFVFSSDTSTVSTAY<br>LQINNLKAEDTAVY<br>YCARGGVYGGYDA<br>MDYWGQGTLTVVS<br>S  |
| <b>888</b> | BCMA-89 | BC C6-98-A1-E3 | VL      | aa | DIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVTISCRASQ<br>DISNYLNWYQQKP<br>GKAPKLLIYYTSRL<br>HSGVPSRFSGSGS<br>GTDYTFTISNLQPE<br>DIATYYCQSFATLP<br>WTFGQGTTKVEIK   |
| <b>889</b> | BCMA-89 | BC C6-98-A1-E3 | scFv    | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKISCKASGY<br>TFTNFGMNMWVRQA<br>PGQGLEWMGWIN<br>TYTGESIYADDFKG  |

|            |                           |                                  |                              |    |  |
|------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------------|----|--|
|            |                           |                                  |                              |    | RFVFSSDTSTVSTAY<br>LQINNLKAEDTAVY<br>YCARGGVYGGYDA<br>MDYWGGTTLVTVS<br>SGGGGSGGGGSG<br>GGGSDIQMTQSPS<br>SLSASVGDRVTS<br>RASQDISNYLNWY<br>QQKPGKAPKLLIYY<br>TSRLHSGVPSRFS<br>GSGSGTDYTFTISN<br>LQPEDIATYYCQSF<br>ATLPWTFGQGTKV<br>EIK   |
| <b>890</b> | BCMA-89<br>HL x CD3<br>HL | BC C6-98-A1-E3<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKISCKASGY<br>TFTNFGMNWVRQA<br>PGQGLEWMGWIN<br>TYTGESIYADDFKG<br>RFVFSSDTSTVSTAY<br>LQINNLKAEDTAVY<br>YCARGGVYGGYDA<br>MDYWGGTTLVTVS<br>SGGGGSGGGGSG<br>GGGSDIQMTQSPS<br>SLSASVGDRVTS<br>RASQDISNYLNWY<br>QQKPGKAPKLLIYY<br>TSRLHSGVPSRFS<br>GSGSGTDYTFTISN<br>LQPEDIATYYCQSF<br>ATLPWTFGQGTKV<br>EIKSGGGGSEVQL<br>VESGGGLVQPGGS<br>LKLSCAASGFTFNK<br>YAMNWVRQAPGK<br>GLEWVARIRSKYN<br>NYATYYADSVKDR<br>FTISRDDSKNTAYL<br>QMNNLKTEDTAVY<br>YCVRHGNFGNSYI<br>SYWAYWGQGTIV<br>TVSSGGGGSGGG<br>GSGGGGSQTVVT<br>QEPLSTVSPGGTV<br>TLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTKFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWVFGGGTKLTVL |
| <b>891</b> | BCMA-90                   | BC C6-97-G5-E3                   | VH CDR1                      | aa | NFGMN  |
| <b>892</b> | BCMA-90                   | BC C6-97-G5-E3                   | VH CDR2                      | aa | WINTYTGESIYADD   |

|            |                           |                                  |                            |    | FKG  |
|------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------|----|--|
| <b>893</b> | BCMA-90                   | BC C6-97-G5-E3                   | VH CDR3                    | aa | GGVYGGYDAMDY   |
| <b>894</b> | BCMA-90                   | BC C6-97-G5-E3                   | VL CDR1                    | aa | RASQDISNYLN  |
| <b>895</b> | BCMA-90                   | BC C6-97-G5-E3                   | VL CDR2                    | aa | YTSLRHS  |
| <b>896</b> | BCMA-90                   | BC C6-97-G5-E3                   | VL CDR3                    | aa | QSFATLPWT  |
| <b>897</b> | BCMA-90                   | BC C6-97-G5-E3                   | VH                         | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNFGMWNVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>NTYTGESIYADDFK<br>GRFVFSLDTSVTTA<br>YLQINSLKDEDTAV<br>YYCARGGVYGGYD<br>AMDYWGQQGTLVTV<br>SS   |
| <b>898</b> | BCMA-90                   | BC C6-97-G5-E3                   | VL                         | aa | DIQMTQSPSSLSAS<br>LGDRVITCRASQD<br>ISNYLNWYQQKPD<br>KAPKLLIYYTSRLH<br>SGVPSRFSGSGSG<br>TDYTLTISSLEPEDI<br>ATYYCQSFATLPW<br>TFGQGTKVEIK   |
| <b>899</b> | BCMA-90                   | BC C6-97-G5-E3                   | scFv                       | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNFGMWNVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>NTYTGESIYADDFK<br>GRFVFSLDTSVTTA<br>YLQINSLKDEDTAV<br>YYCARGGVYGGYD<br>AMDYWGQQGTLVTV<br>SSGGGGGGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSLASALGDRVIT<br>CRASQDISNYLNW<br>YQQKPDKAPKLLIY<br>YTSLRHSVGPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLEPEDIATYYCQS<br>FATLPWTFGQQGTK<br>VEIK |
| <b>900</b> | BCMA-90<br>HL x CD3<br>HL | BC C6-97-G5-E3<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>a | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNFGMWNVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>NTYTGESIYADDFK<br>GRFVFSLDTSVTTA<br>YLQINSLKDEDTAV<br>YYCARGGVYGGYD<br>AMDYWGQQGTLVTV<br>SSGGGGGGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP  |

|            |         |                |         |    |  |
|------------|---------|----------------|---------|----|--|
|            |         |                |         |    | SSLSASLGDRVIT<br>CRASQDISNYLNW<br>YQQKPDKAPKLLIY<br>YTSRLHSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLEPEDIATYYCQS<br>FATLPWTFGQGTK<br>VEIKSGGGGSEVQ<br>LVESGGGLVQPGG<br>SLKLSCAASGFTFN<br>KYAMNWVRQAPG<br>KGLEWVARIRSKY<br>NNYATYYADSVKD<br>RFTISRDDSKNTAY<br>LQMNNLKTEDTAV<br>YYCVRHGNFGNSY<br>ISYWAYWGQGTLV<br>TVSSGGGSQTVVT<br>QEPLSTVSPGGTV<br>TLTCGSSTGAUTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTKFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWVFGGGTKLTVL |
| <b>901</b> | BCMA-91 | BC C6-97-A6-E3 | VH CDR1 | aa | NFGMN  |
| <b>902</b> | BCMA-91 | BC C6-97-A6-E3 | VH CDR2 | aa | WINTYTGESIYADD<br>FKG  |
| <b>903</b> | BCMA-91 | BC C6-97-A6-E3 | VH CDR3 | aa | GGVYGGYDAMDY   |
| <b>904</b> | BCMA-91 | BC C6-97-A6-E3 | VL CDR1 | aa | RASQDISNYLN  |
| <b>905</b> | BCMA-91 | BC C6-97-A6-E3 | VL CDR2 | aa | YTSRLHS  |
| <b>906</b> | BCMA-91 | BC C6-97-A6-E3 | VL CDR3 | aa | QSFATLPWT  |
| <b>907</b> | BCMA-91 | BC C6-97-A6-E3 | VH      | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNFGMNMWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>NTYTGESIYADDFK<br>GRFVFSLDTSVTTA<br>YLQINSLKDEDTAV<br>YYCARGGVYGGYD<br>AMIDYWGQGTLTV<br>SS   |
| <b>908</b> | BCMA-91 | BC C6-97-A6-E3 | VL      | aa | DIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVITCRASQ<br>DISNYLNWYQQKPG<br>GKAPKLLIYYTSRL<br>HSGVPSRFSGSGS<br>GTDYTLTISSLEQE<br>DIATYFCQSFATLP<br>WTFGQGTKVEIK  |
| <b>909</b> | BCMA-91 | BC C6-97-A6-E3 | scFv    | aa | QVQLVQSGSELKK  |

|            |                           |                                  |                              |    |  |   |
|------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------------|----|--|---|
|            |                           |                                  |                              |    |  | PGASVKVSCKASG<br>YTFTNFGMNMWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>NTYTGESIYADDFK<br>GRFVFSLDTSVTTA<br>YLQINSLKDEDTAV<br>YYCARGGVYGGYD<br>AMDYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSLSASVGDRVTIT<br>CRASQDISNYLNW<br>YQQKPGKAPKLLIY<br>YTSRLHSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLEQEDIATYFCQS<br>FATLPWTFGQGTK<br>VEIK |
| <b>910</b> | BCMA-91<br>HL x CD3<br>HL | BC C6-97-A6-E3<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecífi<br>ca | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNFGMNMWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>NTYTGESIYADDFK<br>GRFVFSLDTSVTTA<br>YLQINSLKDEDTAV<br>YYCARGGVYGGYD<br>AMDYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSLSASVGDRVTIT<br>CRASQDISNYLNW<br>YQQKPGKAPKLLIY<br>YTSRLHSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLEQEDIATYFCQS<br>FATLPWTFGQGTK<br>VEIKSGGGGSEVQ<br>LVESGGGLVQPGG<br>SLKLSCAASGFTFN<br>KYAMNWVRQAPG<br>KGLEWVARIRSKY<br>NNYATYYADSVKD<br>RFTISRDDSKNTAY<br>LQMNNLKTEDTAV<br>YYCVRHGNFGNSY<br>ISYWAYWGQGTLV<br>TVSSGGGGSGGG<br>GSGGGGSQTVVT<br>QEPLSTVSPGGTV<br>TLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE |   |

|            |                           |                                  |                              |    |  |
|------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------------|----|--|
|            |                           |                                  |                              |    | DEAEYYCVLWYSN<br>RWVFGGGTKLTVL   |
| <b>911</b> | BCMA-92                   | BC C6-97-G5-G9                   | VH CDR1                      | aa | NFGMN  |
| <b>912</b> | BCMA-92                   | BC C6-97-G5-G9                   | VH CDR2                      | aa | WINTYTGESIYADD<br>FKG  |
| <b>913</b> | BCMA-92                   | BC C6-97-G5-G9                   | VH CDR3                      | aa | GGVYGGYDAMDY   |
| <b>914</b> | BCMA-92                   | BC C6-97-G5-G9                   | VL CDR1                      | aa | RASQDISNYLN  |
| <b>915</b> | BCMA-92                   | BC C6-97-G5-G9                   | VL CDR2                      | aa | YTSLRHS  |
| <b>916</b> | BCMA-92                   | BC C6-97-G5-G9                   | VL CDR3                      | aa | QHFRTLPWT  |
| <b>917</b> | BCMA-92                   | BC C6-97-G5-G9                   | VH                           | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNFGMNMWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>NTYTGESIYADDFK<br>GRFVFSLDTSVTTA<br>YLQINSLKDEDTAV<br>YYCARGGVYGGYD<br>AMDYWGGTQLTVT<br>SS   |
| <b>918</b> | BCMA-92                   | BC C6-97-G5-G9                   | VL                           | aa | DIQMTQSPSSLSAS<br>LGDRVITCRASQD<br>ISNYLNWYQQKPD<br>KAPKLLIYYTSRLH<br>SGVPSRFSGSGSG<br>TDYTLTISSLEPEDI<br>ATYYCQHFRTLPW<br>TFGQGTKVEIK   |
| <b>919</b> | BCMA-92                   | BC C6-97-G5-G9                   | scFv                         | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNFGMNMWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>NTYTGESIYADDFK<br>GRFVFSLDTSVTTA<br>YLQINSLKDEDTAV<br>YYCARGGVYGGYD<br>AMDYWGGTQLTVT<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSL SASL GDRVIT<br>CRASQDISNYLNW<br>YQQKPD KAPKLLIY<br>YTSLRHS GVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLEPEDIATYYCQH<br>FRTLPWT FGQGTK<br>VEIK |
| <b>920</b> | BCMA-92<br>HL x CD3<br>HL | BC C6-97-G5-G9<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNFGMNMWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>NTYTGESIYADDFK<br>GRFVFSLDTSVTTA<br>YLQINSLKDEDTAV   |

|            |         |                |         |    |   |
|------------|---------|----------------|---------|----|---|
|            |         |                |         |    | YYCARGGVYGGYD<br>AMDYWGQGTLTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSLASLGDRTIT<br>CRASQDISNYLNW<br>YQQKPDKAPKLLIY<br>YTSLRLHSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLEPEDIATYYCQH<br>FRTLWPWTFGQGTK<br>VEIKSGGGGSEVQ<br>LVESGGGLVQPQGG<br>SLKLSCAASGFTFN<br>KYAMNWVRQAPG<br>KGLEWVARIRSKY<br>NNYATYYADSVKD<br>RFTISRDDSKNTAY<br>LQMNNLKTEDTAV<br>YYCVRHGNFGNSY<br>ISYWAYWGQGTLV<br>TVSSGGGGSGGG<br>GSGGGGSQTVVT<br>QEPLSLTVSPGGTV<br>TLTCGSSTGAVENT<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTKFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWVFGGGTKLTVL |
| <b>921</b> | BCMA-93 | BC C6-98-C8-G9 | VH CDR1 | aa | NFGMN   |
| <b>922</b> | BCMA-93 | BC C6-98-C8-G9 | VH CDR2 | aa | WINTYTGESIYADD<br>FKG   |
| <b>923</b> | BCMA-93 | BC C6-98-C8-G9 | VH CDR3 | aa | GGVYGGYDAMDY  |
| <b>924</b> | BCMA-93 | BC C6-98-C8-G9 | VL CDR1 | aa | RASQDISNYLN   |
| <b>925</b> | BCMA-93 | BC C6-98-C8-G9 | VL CDR2 | aa | YTSLRLHS  |
| <b>926</b> | BCMA-93 | BC C6-98-C8-G9 | VL CDR3 | aa | QHFRTLPWT   |
| <b>927</b> | BCMA-93 | BC C6-98-C8-G9 | VH      | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNFGMNMWVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>NTYTGESIYADDFK<br>GRVFVSSDTSVST<br>AYLQINSLKAEDTA<br>VYFCARGGVYGGY<br>DAMDYWGQGTLV<br>TVSS  |
| <b>928</b> | BCMA-93 | BC C6-98-C8-G9 | VL      | aa | DIQMTQTPSSLSAS<br>VGDRVTITCRASQ<br>DISNYLNWYQQKP<br>GKALKLLIYYTSRL<br>HSGVPSRFSGSGS   |

|     |                           |                                  |                              |    |   |
|-----|---------------------------|----------------------------------|------------------------------|----|---|
|     |                           |                                  |                              |    | GTDYSLTISNLQPE<br>DIATYYCQHFRTLP<br>WTFGQGTKVEIK  |
| 929 | BCMA-93                   | BC C6-98-C8-G9                   | scFv                         | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNFGMWNVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>NTYTGESIYADDFK<br>GRFVFSSDTSVST<br>AYLQINSLKAEDTA<br>VYFCARGGVYGGY<br>DAMDYWGQGTLV<br>TVSSGGGSGGG<br>GSGGGGSDIQMTQ<br>TPSSLASAVGDRV<br>TITCRASQDISNYL<br>NWYQQKPGKALKL<br>LIYYTSRLHSGVPS<br>RFSGSGSGTDYSL<br>TISNLQPEDIATYYC<br>QHFRTLPWTFGQG<br>TKVEIK  |
| 930 | BCMA-93<br>HL x CD3<br>HL | BC C6-98-C8-G9<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNFGMWNVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>NTYTGESIYADDFK<br>GRFVFSSDTSVST<br>AYLQINSLKAEDTA<br>VYFCARGGVYGGY<br>DAMDYWGQGTLV<br>TVSSGGGSGGG<br>GSGGGGSDIQMTQ<br>TPSSLASAVGDRV<br>TITCRASQDISNYL<br>NWYQQKPGKALKL<br>LIYYTSRLHSGVPS<br>RFSGSGSGTDYSL<br>TISNLQPEDIATYYC<br>QHFRTLPWTFGQG<br>TKVEIKSGGGSE<br>VQLVESGGGLVQP<br>GGSLKLSCAASGF<br>TFNKYAMNWVRQA<br>PGKGLEWVARIRS<br>KYNNYATYYADSV<br>KDRFTISRDDSKNT<br>AYLQMNNLKTEDT<br>AVYYCVRHGNFGN<br>SYISYWAYWGQGT<br>LTVSSGGGSQTVV<br>GGSGGGGSQTVV<br>TQEPLTVSPGGT<br>VTLTCGSSTGAVTS |

|     |                           |                                  |                              |    |   |
|-----|---------------------------|----------------------------------|------------------------------|----|---|
|     |                           |                                  |                              |    | GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTKFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWWFGGGTKLTVL   |
| 931 | BCMA-94                   | BC C6-97-A6-G9                   | VH CDR1                      | aa | NFGMN   |
| 932 | BCMA-94                   | BC C6-97-A6-G9                   | VH CDR2                      | aa | WINTYTGESIYADD<br>FKG   |
| 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 | YTSLRHS   |
| 936 | BCMA-94                   | BC C6-97-A6-G9                   | VL CDR3                      | aa | QHFRTLPWT   |
| 937 | BCMA-94                   | BC C6-97-A6-G9                   | VH                           | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNFGMNMVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>NTYTGESIYADDFK<br>GRFVFSLDTVTAA<br>YLQINSLKDEDTAV<br>YYCARGGVYGGYD<br>AMDYWGQQGTLVTV<br>SS   |
| 938 | BCMA-94                   | BC C6-97-A6-G9                   | VL                           | aa | DIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVITCRASQ<br>DISNYLNWYQQKP<br>GKAPKLLIYYTSRL<br>HSGVPSRFSGSGS<br>GTDYTLTISSLEQE<br>DIATYFCQHFRTLP<br>WTFGQGTKVEIK  |
| 939 | BCMA-94                   | BC C6-97-A6-G9                   | scFv                         | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNFGMNMVRQ<br>APGQGLEWMGWI<br>NTYTGESIYADDFK<br>GRFVFSLDTVTAA<br>YLQINSLKDEDTAV<br>YYCARGGVYGGYD<br>AMDYWGQQGTLVTV<br>SSGGGGGGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSLSASVGDRVIT<br>CRASQDISNYLNW<br>YQQKPGKAPKLLIY<br>YTSLRHSVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLEQEDIATYFCQH<br>FRTLPWTFGQGTK<br>VEIK |
| 940 | BCMA-94<br>HL x CD3<br>HL | BC C6-97-A6-G9<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecífic<br>a | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKVSCKASG<br>YTFTNFGMNMVRQ   |

|     |         |                |         |    |  |
|-----|---------|----------------|---------|----|--|
|     |         |                |         |    | APGQGLEWMGWI<br>NTYTGESIYADDFK<br>GRFVFSLDTSVTTA<br>YLQINSLKDEDTAV<br>YYCARGGVYGGYD<br>AMDYWQQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSL SASVGDRVTIT<br>CRASQDISNYLNW<br>YQQKPGKAPKLLIY<br>YTSRLHSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLEQEDIATYFCQH<br>FRTPWTFGQGKT<br>VEIKSGGGGSEVQ<br>LVESGGLVQPGG<br>SLKLSCAASGFTFN<br>KYAMNWVRQAPG<br>KGLEWVARIRSKY<br>NNYATYYADSVKD<br>RFTISRDDSKNTAY<br>LQMNNLKTEDTAV<br>YYCVRHGNFGNSY<br>ISYWAYWGQGTLV<br>TVSSGGGSQTVVT<br>QEPLSTVSPGGTV<br>TLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWWFGGGTKLTVL |
| 941 | BCMA-95 | BC C6-98-A1-G9 | VH CDR1 | aa | NFGMN  |
| 942 | BCMA-95 | BC C6-98-A1-G9 | VH CDR2 | aa | WINTYTGESIYADD<br>FKG  |
| 943 | BCMA-95 | BC C6-98-A1-G9 | VH CDR3 | aa | GGVYGGYDAMDY   |
| 944 | BCMA-95 | BC C6-98-A1-G9 | VL CDR1 | aa | RASQDISNYLN  |
| 945 | BCMA-95 | BC C6-98-A1-G9 | VL CDR2 | aa | YTSRLHS  |
| 946 | BCMA-95 | BC C6-98-A1-G9 | VL CDR3 | aa | QHFRTLPWT  |
| 947 | BCMA-95 | BC C6-98-A1-G9 | VH      | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKISCKASGY<br>TFTNFGMNVWRQA<br>PGQGLEWMGIN<br>TYTGESIYADDKG<br>RFVFSSDTSVSTAY<br>LQINNLKAEDTAVY<br>YCARGGVYGGYDA<br>MDYWQQGTLVTVS<br>S  |
| 948 | BCMA-95 | BC C6-98-A1-G9 | VL      | aa | DIQMTQSPSSLSAS   |

|            |                           |                                  |                              |    |  |
|------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------------|----|--|
|            |                           |                                  |                              |    | VGDRVVTISCRASQ<br>DISNYLNWYQQKPK<br>GKAPKLLIYYTSRL<br>HSGVPSRFSGSGS<br>GTDYTFTISNLQPE<br>DIATYFCQHFRTLP<br>WTFGQQGTKEIK  |
| <b>949</b> | BCMA-95                   | BC C6-98-A1-G9                   | scFv                         | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKISCKASGY<br>TFTNFGMNMVRQA<br>PGQGLEWMGWIN<br>TYTGESIYADDFKG<br>RFVFSSDTSVSTAY<br>LQINNLKAEDTAVY<br>YCARGGVYGGYDA<br>MDYWGQQGTLTVS<br>SGGGGSGGGGSG<br>GGGSDIQMTQSPPS<br>SLSASVGDRVVTISC<br>RASQDISNYLNWY<br>QQKPGKAPKLLIYY<br>TSRLHSGVPSRFS<br>GSGSGTDYTFTISN<br>LQPEDIATYFCQHF<br>RTLPWTFGQQGTKV<br>EIK   |
| <b>950</b> | BCMA-95<br>HL x CD3<br>HL | BC C6-98-A1-G9<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecífic<br>a | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKISCKASGY<br>TFTNFGMNMVRQA<br>PGQGLEWMGWIN<br>TYTGESIYADDFKG<br>RFVFSSDTSVSTAY<br>LQINNLKAEDTAVY<br>YCARGGVYGGYDA<br>MDYWGQQGTLTVS<br>SGGGGSGGGGSG<br>GGGSDIQMTQSPPS<br>SLSASVGDRVVTISC<br>RASQDISNYLNWY<br>QQKPGKAPKLLIYY<br>TSRLHSGVPSRFS<br>GSGSGTDYTFTISN<br>LQPEDIATYFCQHF<br>RTLPWTFGQQGTKV<br>EIKSGGGGSEVQL<br>VESGGGLVQPGGS<br>LKLSCAAAGFTFNK<br>YAMNWVRQAPGK<br>GLEWVARIRSKYN<br>NYATYYADSVKDR<br>FTISRDDSKNTAYL<br>QMNNLKTEDTAVY<br>YCVRHGNFGNSYI<br>SYWAYWGQQGTLV |

|     |         |             |         |    |   |
|-----|---------|-------------|---------|----|---|
|     |         |             |         |    | TVSSGGGGSGGG<br>GSGGGGSQTVVT<br>QEPELTSPGGTV<br>TLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWVFGGGTKLTVL   |
| 951 | BCMA-96 | BC C6 98-A1 | VH CDR1 | aa | NFGMN   |
| 952 | BCMA-96 | BC C6 98-A1 | VH CDR2 | aa | WINTYTGESIYADD<br>FKG   |
| 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 | YTSLRHS   |
| 956 | BCMA-96 | BC C6 98-A1 | VL CDR3 | aa | QQGNTLPWT   |
| 957 | BCMA-96 | BC C6 98-A1 | VH      | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKISCKASGY<br>TFTNFGMNMWVRQA<br>PGQGLEWMGWIN<br>TYTGESIYADDFKG<br>RFVFSSDTSTVSTAY<br>LQINNLKAEDTAVY<br>YCARGGVYGGYDA<br>MDYWGQGTLTVVS<br>S   |
| 958 | BCMA-96 | BC C6 98-A1 | VL      | aa | DIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVTISCRASQ<br>DISNYLNWYQQKPG<br>GKAPKLLIYYTSRL<br>HSGVPSRFSGSGS<br>GTDYTFTISNLQPE<br>DIATYYCQQGNTLP<br>WTFGQGKTVEIK  |
| 959 | BCMA-96 | BC C6 98-A1 | scFv    | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKISCKASGY<br>TFTNFGMNMWVRQA<br>PGQGLEWMGWIN<br>TYTGESIYADDFKG<br>RFVFSSDTSTVSTAY<br>LQINNLKAEDTAVY<br>YCARGGVYGGYDA<br>MDYWGQGTLTVVS<br>S<br>GGGGSGGGGSG<br>GGGSDIQMTQS<br>SLSASVGDRVTIS<br>RASQDISNYLNWY<br>QQKPGKAPKLLIYY<br>TSRLHSGVPSRFS<br>GSGSGTDYTFTIS<br>LQPEDIATYYCQQ<br>GNTLPWTFGQGKT |

|            |                           |                            |                              |    | VEIK  |
|------------|---------------------------|----------------------------|------------------------------|----|---|
| <b>960</b> | BCMA-96<br>HL x CD3<br>HL | BC C6 98-A1 HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | QVQLVQSGSELKK<br>PGASVKISCKASGY<br>TFTNFGMNWVRQA<br>PGQGLEWMGWIN<br>TYTGESIYADDFKG<br>RFVFSSDTSVSTAY<br>LQINNLKAEDTAVY<br>YCARGGVYGGYDA<br>MDYWGGTTLTVS<br>SGGGGSGGGGSG<br>GGGSDIQMTQSPPS<br>SLSASVGDRVTISC<br>RASQDISNYLNWY<br>QQKPGKAPKLLIYY<br>TSRLHSGVPSRFS<br>GSGSGTDYTFTISN<br>LQPEDIATYYCQQ<br>GNTLPWTFGQGTK<br>VEIKSGGGGSEVQ<br>LVESGGGLVQPQGG<br>SLKLSCAASGFTFN<br>KYAMNWVRQAPG<br>KGLEWVARIRSKY<br>NNYATYYADSVKD<br>RFTISRDDSKNTAY<br>LQMNNLKTEDTAV<br>YYCVRHGNFGNSY<br>ISYWAYWGQGTLV<br>TVSSGGGGSGGG<br>GSGGGGSQTVVT<br>QEPLSTVSPGGTV<br>TLTCGSSTGAVENTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWVFGGGTKLTVL |
| <b>961</b> | BCMA-97                   | BC B12-33-G2-<br>B2        | VH CDR1                      | aa | NFDMA   |
| <b>962</b> | BCMA-97                   | BC B12-33-G2-<br>B2        | VH CDR2                      | aa | SITTGGGDYYADS<br>VKG  |
| <b>963</b> | BCMA-97                   | BC B12-33-G2-<br>B2        | VH CDR3                      | aa | HGYYDGYHLFDY  |
| <b>964</b> | BCMA-97                   | BC B12-33-G2-<br>B2        | VL CDR1                      | aa | RASQGISNNLN   |
| <b>965</b> | BCMA-97                   | BC B12-33-G2-<br>B2        | VL CDR2                      | aa | YTSNLQS   |
| <b>966</b> | BCMA-97                   | BC B12-33-G2-<br>B2        | VL CDR3                      | aa | QQFTSLPYT   |
| <b>967</b> | BCMA-97                   | BC B12-33-G2-<br>B2        | VH                           | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG  |

|            |                           |                                |                       |    |   |
|------------|---------------------------|--------------------------------|-----------------------|----|---|
|            |                           |                                |                       |    | FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYDGYH<br>LFDYWGQGTLVTV<br>SS  |
| <b>968</b> | BCMA-97                   | BC B12-33-G2-B2                | VL                    | aa | DIQMTQSPSSMSA<br>SVGDRVITCRASQ<br>GISNNLNWYQQKP<br>GKAPKSLIYYTSNL<br>QSGVPSRFSGSGS<br>GTDYTLTISSLQPE<br>DFATYYCQQFTSL<br>PYTFGQGTKEIK   |
| <b>969</b> | BCMA-97                   | BC B12-33-G2-B2                | scFv                  | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PG GSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYDGYH<br>LFDYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSMSASVGDRVIT<br>CRASQGISNNLNW<br>YQQKPGKAPKSLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDFATYYCQ<br>QFTSLPYTFGQGT<br>KLEIK        |
| <b>970</b> | BCMA-97<br>HL x CD3<br>HL | BC B12-33-G2-B2 HL<br>x CD3 HL | Molécula biespecífica | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PG GSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAV<br>YYCVRHGYDGYH<br>LFDYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSMSASVGDRVIT<br>CRASQGISNNLNW<br>YQQKPGKAPKSLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDFATYYCQ<br>QFTSLPYTFGQGT<br>KLEIKSGGGSEV |

|     |         |                 |         |    |  |
|-----|---------|-----------------|---------|----|--|
|     |         |                 |         |    | QLVESGGGLVQPG<br>GSLKLSCAASGFTF<br>NKYAMNVRQAP<br>GKGLEWVARIRSK<br>YNNYATYYADSVK<br>DRFTISRDDSKNTA<br>YLQMNNLKTEDTA<br>VYYCVRHGNFGNS<br>YISYWAYWGQGTL<br>VTVSSGGGSGG<br>GGSGGGGSQTVV<br>TQEPESTVSPGGT<br>VLTTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWVFGGGTKLTVL |
| 971 | BCMA-98 | BC B12-33-A4-B2 | VH CDR1 | aa | NFDMA  |
| 972 | BCMA-98 | BC B12-33-A4-B2 | VH CDR2 | aa | SITTGGGDYYADS<br>VKG   |
| 973 | BCMA-98 | BC B12-33-A4-B2 | VH CDR3 | aa | HGYYDGYHLFDY   |
| 974 | BCMA-98 | BC B12-33-A4-B2 | VL CDR1 | aa | RANQGISNNLN  |
| 975 | BCMA-98 | BC B12-33-A4-B2 | VL CDR2 | aa | YTSNLQS  |
| 976 | BCMA-98 | BC B12-33-A4-B2 | VL CDR3 | aa | QQFTSLPYT  |
| 977 | BCMA-98 | BC B12-33-A4-B2 | VH      | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKSTLY<br>LQMDSLRSEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLTVV<br>SS  |
| 978 | BCMA-98 | BC B12-33-A4-B2 | VL      | aa | DIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVTITCRANQ<br>GISNNLNWYQQKP<br>GKAPKPLIYYTSNL<br>QSGVPSRFSGSGS<br>GTDYTLTISSLQPE<br>DFATYYCQQFTSL<br>PYTFGQGKLEIK   |
| 979 | BCMA-98 | BC B12-33-A4-B2 | scFv    | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKSTLY<br>LQMDSLRSEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLTVV  |

|            |                           |                                   |                              |    |   |
|------------|---------------------------|-----------------------------------|------------------------------|----|---|
|            |                           |                                   |                              |    | SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSLSASVGDRVTIT<br>CRANQGISNNLNW<br>YQQKPGKAPKPLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDFATYYCQ<br>QFTSLPYTFGQGT<br>KLEIK  |
| <b>980</b> | BCMA-98<br>HL x CD3<br>HL | BC B12-33-A4-B2<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKSTLY<br>LQMDSLRSEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLTVT<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSLSASVGDRVTIT<br>CRANQGISNNLNW<br>YQQKPGKAPKPLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDFATYYCQ<br>QFTSLPYTFGQGT<br>KLEIKSGGGGSEV<br>QLVESGGGLVQPG<br>GSLKLSCAASGFTF<br>NKYAMNWVRQAP<br>GKGLEWVARIRSK<br>YNNYATYYADSVK<br>DRFTISRDDSKNTA<br>YLQMNNLKTEDTA<br>VYYCVRHGNFGNS<br>YISYWAYWGQGTL<br>VTVSSGGGGSGG<br>GGSGGGGSQTVV<br>TQEPLTVSPGGT<br>VTLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTKFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWVFGGGTKLTVL |
| <b>981</b> | BCMA-99                   | BC B12-33-A5-B2                   | VH CDR1                      | aa | NFDMA   |
| <b>982</b> | BCMA-99                   | BC B12-33-A5-B2                   | VH CDR2                      | aa | SITTGGGDYYADS<br>VKG  |
| <b>983</b> | BCMA-99                   | BC B12-33-A5-B2                   | VH CDR3                      | aa | HGYYDGYHLFDY  |
| <b>984</b> | BCMA-99                   | BC B12-33-A5-B2                   | VL CDR1                      | aa | RASQGISNNLN   |

|            |                           |                                   |                              |    |  |
|------------|---------------------------|-----------------------------------|------------------------------|----|--|
| <b>985</b> | BCMA-99                   | BC B12-33-A5-B2                   | VL CDR2                      | aa | YTSNLQSG   |
| <b>986</b> | BCMA-99                   | BC B12-33-A5-B2                   | VL CDR3                      | aa | QQFTSLPYT  |
| <b>987</b> | BCMA-99                   | BC B12-33-A5-B2                   | VH                           | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMDSLRSEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLVTV<br>SS  |
| <b>988</b> | BCMA-99                   | BC B12-33-A5-B2                   | VL                           | aa | DIQMTQSPSSMSA<br>SVGDRVITCRASQ<br>GISNNLNWYQQKP<br>GKAPKSLIYYTSNL<br>QSGVPSRFSGSGS<br>GTDYTLTISSLQPE<br>DFATYYCQQFTSL<br>PYTFGQGKLEIK  |
| <b>989</b> | BCMA-99                   | BC B12-33-A5-B2                   | scFv                         | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMDSLRSEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSMSASVGDRVIT<br>CRASQGISNNLNW<br>YQQKPGKAPKSLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDFATYYCQ<br>QFTSLPYTFGQGT<br>KLEIK |
| <b>990</b> | BCMA-99<br>HL x CD3<br>HL | BC B12-33-A5-B2<br>HL<br>x CD3 HL | Molécula<br>biespecíf<br>ica | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMDSLRSEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSMSASVGDRVIT<br>CRASQGISNNLNW<br>YQQKPGKAPKSLIY   |

|            |          |                  |         |    |  |
|------------|----------|------------------|---------|----|--|
|            |          |                  |         |    | YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDFATYYCQ<br>QFTSLPYTFGQGT<br>KLEIKSGGGGSEV<br>QLVESGGGLVQPG<br>GSLKLSCAASGFTF<br>NKYAMNVRQAP<br>GKGLEWVARIRSK<br>YNNYATYYADSVK<br>DRFTISRDDSKNTA<br>YLQMNNLKTEDTA<br>VYYCVRHGNFGNS<br>YISYWAYWGQQGTL<br>VTVSSGGGSQTVV<br>TQEPESTVSPGGT<br>VTLTCGSSTGAVTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGTKFLA<br>PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWVFGGGTKLTVL |
| <b>991</b> | BCMA-100 | BC B12-33-A5-C10 | VH CDR1 | aa | NFDMA  |
| <b>992</b> | BCMA-100 | BC B12-33-A5-C10 | VH CDR2 | aa | SITTGGGDYYADS<br>VKG   |
| <b>993</b> | BCMA-100 | BC B12-33-A5-C10 | VH CDR3 | aa | HGYYDGYHLFDY   |
| <b>994</b> | BCMA-100 | BC B12-33-A5-C10 | VL CDR1 | aa | RASQGISNNLN  |
| <b>995</b> | BCMA-100 | BC B12-33-A5-C10 | VL CDR2 | aa | YTSNLQS  |
| <b>996</b> | BCMA-100 | BC B12-33-A5-C10 | VL CDR3 | aa | QQFAHLPYT  |
| <b>997</b> | BCMA-100 | BC B12-33-A5-C10 | VH      | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GGGDTYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMDSLRSEDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLTV<br>SS   |
| <b>998</b> | BCMA-100 | BC B12-33-A5-C10 | VL      | aa | DIQMTQSPSSMSA<br>SVGDRVITCRASQ<br>GISNNLNWYQQKP<br>GKAPKSLIYYTSNL<br>QSGVPSRFSGSGS<br>GTDYTLTISSLQPE<br>DFATYYCQQFAHL  |

|             |                      |                               |                       |    |   |
|-------------|----------------------|-------------------------------|-----------------------|----|---|
|             |                      |                               |                       |    | PYTGFQGKLEIK  |
| <b>999</b>  | BCMA-100             | BC C10 B12-33-A5-             | scFv                  | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PG GSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GGGD TYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMDSLRS EDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLVT<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSMSASVGDRV TIT<br>CRASQGISNNLNW<br>YQQKPGKAPKSLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDFATYYCQ<br>QFAHPYTFGQGT<br>KLEIK   |
| <b>1000</b> | BCMA-100 HL x CD3 HL | BC C10 HL x CD3 HL B12-33-A5- | Molécula biespecífica | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PG GSLRLSCAASG<br>FTFSNFDMAWVRQ<br>APGKGLVWVSSITT<br>GGGD TYYADSVKG<br>RFTISRDNAKNTLY<br>LQMDSLRS EDTAV<br>YYCVRHGYYDGYH<br>LFDYWGQGTLVT<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGGSDIQMTQSP<br>SSMSASVGDRV TIT<br>CRASQGISNNLNW<br>YQQKPGKAPKSLIY<br>YTSNLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDYTLTIS<br>SLQPEDFATYYCQ<br>QFAHPYTFGQGT<br>KLEIKSGGGGSEV<br>QLVESGGGLVQPG<br>GSLKLSCAASGFTF<br>NK YAMN W VRQAP<br>GK GLEW VARI SK<br>YNNY AT YYADSVK<br>DRFTISRDDSKNTA<br>YLQMNNLKTEDTA<br>VYYCVRHGNFGNS<br>YISY WAYWGQGTL<br>VTVSSGGGGSGG<br>GGSGGGGSQTVV<br>TQEPLTVSPGGT<br>VLT CGSSTGA VTS<br>GNYPNWVQQKPG<br>QAPRGLIGGT KFLA |

|             |                    |        |    |  |  |
|-------------|--------------------|--------|----|--|--|
|             |                    |        |    |  | PGTPARFSGSLLG<br>GKAALTLSGVQPE<br>DEAEYYCVLWYSN<br>RWWFGGGTKLTVL   |
| <b>1001</b> | BCMA humana        | humana | na |  | atgttcagatggctggc<br>agtgcctccaaaatgaata<br>tttgacagtttgtcatgctt<br>gcatacctgtcaactcga<br>tgitctctaataactcctct<br>aacatgtcagcgtattgtta<br>atgcaagtgtgaccaattc<br>agtaaaaggAACGAATG<br>cgattctggaccctgtttgg<br>gactgagctaataattcttt<br>ggcagtttcgtgctaatttt<br>ttgctaaggaaagataaaact<br>ctgaaccattaaaggacg<br>agttaaaaacacaggatc<br>aggctcctggcatggct<br>aacattgacctggaaaag<br>agcaggactgtgatgaa<br>attattctccgagaggcct<br>cgagtacacggtggaga<br>atgcacctgtgaaactgc<br>atcaagagcaaaccgaa<br>ggtcgactctgaccattgct<br>ttccactcccagctatgg<br>ggaaggcgcaaccattctt<br>gtcaccacgaaaacgaat<br>gactattgcaagagcctgc<br>cagctgctttagtgcata<br>gagatagagaaaatcaattt<br>ctgcttaggtaa |
| <b>1002</b> | BCMA humana        | humana | aa |  | MLQMAGQCSQNE<br>YFDSLLHACIPCQL<br>RCSSNTPPLTCQR<br>YCNASVTNSVKGT<br>NAILWTCLGLSLIIS<br>LAVFVLMFLLRKIN<br>SEPLKDEFKNTGS<br>GLLGMANIDLEKSR<br>TGDEIILPRGLEYTV<br>EECTCEDCIKSFK<br>VDSDHCFPLPAME<br>EGATILVTTKTNDY<br>CKSLPAALSATEIE<br>KSISAR  |
| <b>1003</b> | BCMA de camundongo | murina | na |  | atggcgcaacagtgttcc<br>acagtgaatatttgcacagt<br>ctgctgcattgtgcata<br>cgtgtcactgtgcata<br>aaccctctgcacacgtc<br>agccttactgtgatccaag<br>cgtgaccagttcagtgaaa   |

|             |                    |        |    |  |
|-------------|--------------------|--------|----|--|
|             |                    |        |    | gggacgtacacggtgctct<br>ggatcttctggggctgacc<br>ttggccctctttggcacttt<br>cacaatctcattcttgcata<br>ggaagatgaaccccgag<br>gccctgaaggacgagcct<br>caaagcccaggcagctt<br>gacggatcggctcagctg<br>gacaaggccgacaccga<br>gctgactaggatcagggct<br>ggtgacgacaggatcttc<br>cccgaagcctggagtata<br>cagtggaagagtgcacct<br>gtgaggactgtcaaga<br>gcaaaccacaaggggatt<br>ctgaccattctccgcttc<br>cagccatggaggagggg<br>gcaaccattctgtcaccac<br>aaaaacgggtgactacgg<br>caagtcaagtgtgccaact<br>gcttgcaaagtgtcatggg<br>gatggagaagccaactca<br>cactagataa |
| <b>1004</b> | BCMA de camundongo | murina | aa | MAQQCFHSEYFDS<br>LLHACKPCHLRCS<br>NPPATCQPYCDPS<br>VTSSVKGTYTVLWI<br>FLGLTLVSLALFTI<br>SFLLRKMNPEALKD<br>EPQSPGQLDGSAQ<br>LDKADTELTRIRAG<br>DDRIFPRSLEYTVE<br>ECTCEDCVKS PK<br>GDSDHFFPLPAME<br>EGATILVTTKTGDY<br>GKSSVPTALQSVM<br>GMEKPTHTR   |
| <b>1005</b> | BCMA de macaco     | rhesus | na | atgtgcagatggctcg<br>agtgcctccaaaatgaata<br>tttgacagtttgtcatgat<br>tgcaaaccctgtcaacttc<br>atgttcttagtactccct<br>aacatgtcagcgttattgca<br>atgcaagtatgaccaattc<br>agtgaaaggaatgaatgc<br>gattctctggacctgttgg<br>actgagctgtataattctt<br>gcagtttcgtgctaacgttt<br>tgctaaggaaagatgagct<br>tgaaccattaaaggatga<br>gttaaaaacacaggatca<br>ggtctcctggcatggcta<br>acattgacctgaaaagg<br>gcaggactggtgatgaaa   |

|             |   |                   |    |  |
|-------------|---|-------------------|----|--|
|             |   |                   |    | ttgttctccaagaggcctg<br>gagtacacggtgaaaga<br>atgcacctgtgaagactgc<br>atcaagaataaacccaaag<br>gttattctgaccattctcg<br>cactcccagccatggagg<br>aaggcgcaaccattctcg<br>caccacgaaaacgaatg<br>actattgcaatagcctgtca<br>gctcttgagttacgga<br>gatagagaaaatcaatttct<br>gcttagttaa |
| <b>1006</b> | BCMA de macaco                                    | rhesus            | aa | MLQMARQCSQNE<br>YFDSLLHDCKPCQ<br>LRCSSTPPLTCQR<br>YCNASMTNSVKGM<br>NAILWTCLGLSLIIS<br>LAVFVLTFLLRKMS<br>SEPLKDEFKNTGS<br>GLLGMANIDLEKGR<br>TGDEIVLPRGLEYT<br>VEECTCEDCIKNKP<br>KVDSDHCFPLPAM<br>EEGATILVTTKTND<br>YCNLSAALSVTEI<br>EKSISAR                       |
| <b>1007</b> | ECD de BCMA hu = posições 1-54 de SEQ ID NO: 1002 | humana            | aa | MLQMAGQCSQNE<br>YFDSLLHACIPCQL<br>RCSSNTPPLTCQR<br>YCNASVTNSVKGT<br>NA   |
| <b>1008</b> | ECD de BCMA mu = posições 1-49 de SEQ ID NO: 1004 | murina            | aa | MAQQCFHSEYFDS<br>LLHACKPCHLRCS<br>NPPATCQPYCDPS<br>VTSSVKGTYT  |
| <b>1009</b> | ECD de BCMA hu / E1 murina                        | químérica hu / mu | aa | MAQQCSQNEYFDS<br>LLHACIPCQLRCSS<br>NTPPLTCQRYCNA<br>SVTNSVKGTNA  |
| <b>1010</b> | ECD de BCMA hu / E2 murina                        | químérica hu / mu | aa | MLQMAGQCFHSEY<br>FDLLLHACIPCQLR<br>CSSNTPPLTCQRY<br>CNASVTNSVKGTNA   |
| <b>1011</b> | ECD de BCMA hu / E3 murina                        | químérica hu / mu | aa | MLQMAGQCSQNE<br>YFDSLLHACIPCQL<br>RCSNPPATCQPYC<br>NASVTNSVKGTNA   |
| <b>1012</b> | ECD de BCMA hu / E4 murina                        | químérica hu / mu | aa | MLQMAGQCSQNE<br>YFDSLLHACIPCQL<br>RCSSNTPPLTCQR<br>YCDPSVTSSVKGT<br>YT   |

|             |                                      |        |                      |    |   |
|-------------|--------------------------------------|--------|----------------------|----|---|
| <b>1013</b> | ECD de BCMA hu / E5 murina           |        | quimérica<br>hu / mu | aa | MLQMAGQCSQNE<br>YFDSSLHACKPCQL<br>RCSSNTPPLTCQR<br>YCNASVTNSVKGT<br>NA  |
| <b>1014</b> | ECD de BCMA hu / E6 murina           |        | quimérica<br>hu / mu | aa | MLQMAGQCSQNE<br>YFDSSLHACIPCHL<br>RCSSNTPPLTCQR<br>YCNASVTNSVKGT<br>NA  |
| <b>1015</b> | ECD de BCMA hu / E7 murina           |        | quimérica<br>hu / mu | aa | MLQMAGQCSQNE<br>YFDSSLHACIPCQL<br>RCSSNTPPLTCQP<br>YCNASVTNSVKGT<br>NA  |
| <b>1016</b> | Agrupamento de epítopo 3 de BCMA hu  |        | humana               | aa | CQLRCSSNTPPLT<br>CQRYC  |
| <b>1017</b> | Agrupamento de epítopo 3 de BCMA mac |        | macaco               | aa | CQLRCSSTPPLTC<br>QRYC   |
| <b>1018</b> | Agrupamento de epítopo 1 de BCMA hu  |        | humana               | aa | MLQMAGQ   |
| <b>1019</b> | Agrupamento de epítopo 4 de BCMA hu  |        | humana               | aa | NASVTNSVKGTNA   |
| <b>1020</b> | Agrupamento de epítopo 1 de BCMA mac |        | macaco               | aa | MLQMARQ   |
| <b>1021</b> | Agrupamento de epítopo 4 de BCMA mac |        | macaco               | aa | NASMTNSVKGMNA   |
| <b>1022</b> | BCMA-101                             | BC 5G9 | VH CDR1              | aa | GFTFSNYDMA  |
| <b>1023</b> | BCMA-101                             | BC 5G9 | VH CDR2              | aa | SIITSGGDNYYRDS<br>VKG   |
| <b>1024</b> | BCMA-101                             | BC 5G9 | VH CDR3              | aa | HDYYDGSYGFAY  |
| <b>1025</b> | BCMA-101                             | BC 5G9 | VL CDR1              | aa | KASQSVGINVD   |
| <b>1026</b> | BCMA-101                             | BC 5G9 | VL CDR2              | aa | GASN RHT  |
| <b>1027</b> | BCMA-101                             | BC 5G9 | VL CDR3              | aa | LQYGSIPFT   |
| <b>1028</b> | BCMA-101                             | BC 5G9 | VH                   | aa | EVQLVESGGGLVQ<br>PGRSLKLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APTKGLEWVASIIT<br>SGGDNYYRDSVKG<br>RFTVSRDNAKSTLY<br>LQMDSLRSEDTAT<br>YYCVRHDYYDGSY<br>GFAYWGQGTLVTV<br>SS |
| <b>1029</b> | BCMA-101                             | BC 5G9 | VL                   | aa | ETVMTQSPTSMST<br>SIGERVTLNCKASQ<br>SVGINVWDYQQTP<br>GQSPKLLIYGASNR<br>HTGVPDFRTGSGF<br>GRDFLTISNVEAE<br>DLAVYYCLQYGSIP<br>FTFGSGTKLELK                        |
| <b>1030</b> | BCMA-101                             | BC 5G9 | scFv                 | aa | EVQLVESGGGLVQ   |

|             |          |           |         |    |   |
|-------------|----------|-----------|---------|----|---|
|             |          |           |         |    | PGRSLKLSCAASG<br>FTFSNYDMAWVRQ<br>APTKGLEWVASIIT<br>SGGDNYYRDSVKKG<br>RFTVSRDNAKSTLY<br>LQMDSLRSEDTAT<br>YYCVRHDYYDGSY<br>GFAYWGQGTLVTV<br>SSGGGGGGGGGGGG<br>SGGGGSETVMTQS<br>PTSMSTSIGERVTL<br>NCKASQSVGINVD<br>WYQQTPGQSPKLL<br>IYGASNRTGVPD<br>RFTGSGFGRDFTL<br>TISNVEAEDLAVYY<br>CLQYGSIPFTFGSG<br>TKLELK |
| <b>1031</b> | BCMA-102 | BC 244-A7 | VH CDR1 | aa | GYTFTNHIIH  |
| <b>1032</b> | BCMA-102 | BC 244-A7 | VH CDR2 | aa | YINPYNDDTEYNEKF<br>KKG  |
| <b>1033</b> | BCMA-102 | BC 244-A7 | VH CDR3 | aa | DGYYRDMDVMDY  |
| <b>1034</b> | BCMA-102 | BC 244-A7 | VL CDR1 | aa | RASQDISNYLN   |
| <b>1035</b> | BCMA-102 | BC 244-A7 | VL CDR2 | aa | YTSLRHS   |
| <b>1036</b> | BCMA-102 | BC 244-A7 | VL CDR3 | aa | QQGNTLPWT   |
| <b>1037</b> | BCMA-102 | BC 244-A7 | VH      | aa | EVQLVEQSGPELV<br>KPGASVKMSCKAS<br>GYTFTNHIIHWVKQ<br>KPGQGLEWIGYINP<br>YNDDTEYNEKF<br>KKG<br>KATLTSDKSSTAY<br>MELSSLTSEDSAVY<br>YCARDGYYRDMDV<br>MDYWGQGTTVTV<br>SS  |
| <b>1038</b> | BCMA-102 | BC 244-A7 | VL      | aa | ELVMTQTPSSLSAS<br>LGDRVTSRASQD<br>ISNYLNWYQQKPD<br>GTVKLLIYYTSRLH<br>SGVPSRFSGSGSG<br>TDYSLTISNLEQEDI<br>ATYFCQQGNTLPW<br>TFGGGTKLEIK   |
| <b>1039</b> | BCMA-102 | BC 244-A7 | scFv    | aa | EVQLVEQSGPELV<br>KPGASVKMSCKAS<br>GYTFTNHIIHWVKQ<br>KPGQGLEWIGYINP<br>YNDDTEYNEKF<br>KKG<br>KATLTSDKSSTAY<br>MELSSLTSEDSAVY<br>YCARDGYYRDMDV<br>MDYWGQGTTVTV<br>SSGGGGGGGGGS  |

|             |          |           |         |    |  |
|-------------|----------|-----------|---------|----|--|
|             |          |           |         |    | GGGGSELVMTQTP<br>SSLSASLGDRVITIS<br>CRASQDISNYLNW<br>YQQKPDGTVKLLIY<br>YTSLRLHSGVPSRF<br>SGSGSGTDYSLTIS<br>NLEQEEDIATYFCQQ<br>GNTLPWTFGGGTK<br>LEIK  |
| <b>1040</b> | BCMA-103 | BC 263-A4 | VH CDR1 | aa | GFTFSNYDMA   |
| <b>1041</b> | BCMA-103 | BC 263-A4 | VH CDR2 | aa | SISTRGDITSYRDS<br>VKG  |
| <b>1042</b> | BCMA-103 | BC 263-A4 | VH CDR3 | aa | QDYYTDYMGFAY   |
| <b>1043</b> | BCMA-103 | BC 263-A4 | VL CDR1 | aa | RASEDIYNGLA  |
| <b>1044</b> | BCMA-103 | BC 263-A4 | VL CDR2 | aa | GASSLQD  |
| <b>1045</b> | BCMA-103 | BC 263-A4 | VL CDR3 | aa | QQSYKYPLT  |
| <b>1046</b> | BCMA-103 | BC 263-A4 | VH      | aa | EVQLVEESGGLL<br>QPGRSLKLSCAAS<br>GFTFSNYDMAWVR<br>QAPTKGLEWVYSIS<br>TRGDITSYRDSVKG<br>RFTISRDNAKSTLY<br>LQMDSLRSEDTAT<br>YYCARQDYYTDYM<br>GFAYWGQGTLVTV<br>SS  |
| <b>1047</b> | BCMA-103 | BC 263-A4 | VL      | aa | ELVMTQSPASLSA<br>SLGETVTIECRASE<br>DIYNGLAWYQQKP<br>GKSPQLLIYGASSL<br>QDGVPSRFSGS<br>GTQYSLKISGMQP<br>EDEANYFCQQSYK<br>YPLTFGSGTKLELK  |
| <b>1048</b> | BCMA-103 | BC 263-A4 | scFv    | aa | EVQLVEESGGLL<br>QPGRSLKLSCAAS<br>GFTFSNYDMAWVR<br>QAPTKGLEWVYSIS<br>TRGDITSYRDSVKG<br>RFTISRDNAKSTLY<br>LQMDSLRSEDTAT<br>YYCARQDYYTDYM<br>GFAYWGQGTLVTV<br>SSGGGGSGGGGS<br>GGGELVMTQSPAS<br>LSASLGETVTIECR<br>ASEDIYNGLAWYQ<br>QKPGKSPQLLIYGA<br>SSLQDGVPSRFS<br>SGSGTQYSLKISG<br>MQPEDEANYFCQQ<br>SYKYPLTFGSGTKL<br>ELKGS |

|             |          |           |         |    |   |
|-------------|----------|-----------|---------|----|---|
| <b>1049</b> | BCMA-104 | BC 271-C3 | VH CDR1 | aa | GFTFSNFDMA  |
| <b>1050</b> | BCMA-104 | BC 271-C3 | VH CDR2 | aa | SITTGGDTYYRDS<br>VKG  |
| <b>1051</b> | BCMA-104 | BC 271-C3 | VH CDR3 | aa | HGYYDGYHLFDY  |
| <b>1052</b> | BCMA-104 | BC 271-C3 | VL CDR1 | aa | RASQGISNYL  |
| <b>1053</b> | BCMA-104 | BC 271-C3 | VL CDR2 | aa | YTSNLQS   |
| <b>1054</b> | BCMA-104 | BC 271-C3 | VL CDR3 | aa | QQYDISSYTY  |
| <b>1055</b> | BCMA-104 | BC 271-C3 | VH      | aa | EVQLVEESGGGLV<br>QPGRSLKLSCAAS<br>GFTFSNFDMAWVR<br>QAPTRGLEWVASIT<br>TGGGDTYYRDSVK<br>GRFTISRDNAKSTL<br>YLQMDSLRSEDTA<br>TYYCVRHGYYDGY<br>HLFDYWQQGASVT<br>VSS  |
| <b>1056</b> | BCMA-104 | BC 271-C3 | VL      | aa | ELVMTQTPSSMPA<br>SLGERVTISCRASQ<br>GISNYLNWYQQKP<br>DGTIKPLIYYTSNLQ<br>SGVPSRFSGSGSG<br>TDYSLTINSLEPED<br>FAVYYCQQYDISSY<br>TFGAGTKLEIK   |
| <b>1057</b> | BCMA-104 | BC 271-C3 | scFv    | aa | EVQLVEESGGGLV<br>QPGRSLKLSCAAS<br>GFTFSNFDMAWVR<br>QAPTRGLEWVASIT<br>TGGGDTYYRDSVK<br>GRFTISRDNAKSTL<br>YLQMDSLRSEDTA<br>TYYCVRHGYYDGY<br>HLFDYWQQGASVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGSELVMTQT<br>PSSMPASLGERVTI<br>SCRASQGISNYLN<br>WYQQKPDGTIKPLI<br>YYTSNLQSGVPSR<br>FSGSGSGTDYSLTI<br>NSLEPEDFAVYYC<br>QQYDISSYTFGAGT<br>KLEIK |
| <b>1058</b> | BCMA-105 | BC 265-E5 | VH CDR1 | aa | GFTFSNFDMA  |
| <b>1059</b> | BCMA-105 | BC 265-E5 | VH CDR2 | aa | SITTGGDTYYRDS<br>VKG  |
| <b>1060</b> | BCMA-105 | BC 265-E5 | VH CDR3 | aa | HGYYDGYHLFDY  |
| <b>1061</b> | BCMA-105 | BC 265-E5 | VL CDR1 | aa | RASQGISNHNLN  |
| <b>1062</b> | BCMA-105 | BC 265-E5 | VL CDR2 | aa | YTSNLQS   |
| <b>1063</b> | BCMA-105 | BC 265-E5 | VL CDR3 | aa | QQYDSFPLT   |
| <b>1064</b> | BCMA-105 | BC 265-E5 | VH      | aa | EVQLVEESGGGLV<br>QPGRSLKLSCAAS  |

|             |          |           |         |    |  |
|-------------|----------|-----------|---------|----|--|
|             |          |           |         |    | GFTFSNFDMAWVR<br>QAPTRGLEWVASIT<br>TGGGDTYYRDSVK<br>GRFTISRDNAKSTL<br>YLQMDSLRSEDTA<br>TYYCVRHGYYDGY<br>HLFDYWGQQGTLVT<br>VSS  |
| <b>1065</b> | BCMA-105 | BC 265-E5 | VL      | aa | ELVMTQTPSSMPA<br>SLGERVTISCRASQ<br>GISNHLNWYQQKP<br>DGTIKPLIYYTSNLQ<br>SGVPSRFSGSGSG<br>TDYSLTISSLEPED<br>FAMYYCQQYDSFP<br>LTFGSGTKLEIK  |
| <b>1066</b> | BCMA-105 | BC 265-E5 | scFv    | aa | EVQLVEESGGGLV<br>QPGRSLKLSCAAS<br>GFTFSNFDMAWVR<br>QAPTRGLEWVASIT<br>TGGGDTYYRDSVK<br>GRFTISRDNAKSTL<br>YLQMDSLRSEDTA<br>TYYCVRHGYYDGY<br>HLFDYWGQQGTLVT<br>VSSGGGGSGGGG<br>SGGGSELVMTQT<br>PSSMPASLGERVTI<br>SCRASQGISNHLN<br>WYQQKPDGTIKPLI<br>YYTSNLQSGVPSR<br>FSGSGSGTDYSLTI<br>SSLEPEDFAMYYC<br>QQYDSFPLTFGSG<br>TKLEIK |
| <b>1067</b> | BCMA-106 | BC271-B12 | VH CDR1 | aa | GFTFSNFDMA   |
| <b>1068</b> | BCMA-106 | BC271-B12 | VH CDR2 | aa | SITTGGGDTYYRDS<br>VKG  |
| <b>1069</b> | BCMA-106 | BC271-B12 | VH CDR3 | aa | HGYYDGYHLFDY   |
| <b>1070</b> | BCMA-106 | BC271-B12 | VL CDR1 | aa | RASQGISNNLN  |
| <b>1071</b> | BCMA-106 | BC271-B12 | VL CDR2 | aa | YTSNLQSQ   |
| <b>1072</b> | BCMA-106 | BC271-B12 | VL CDR3 | aa | QQFDTSPYT  |
| <b>1073</b> | BCMA-106 | BC271-B12 | VH      | aa | EVQLVEESGGGLV<br>QPGRSLKLSCAAS<br>GFTFSNFDMAWVR<br>QAPTRGLEWVASIT<br>TGGGDTYYRDSVK<br>GRFTISRDNAKSTL<br>YLQMDSLRSEDTA<br>TYYCVRHGYYDGY<br>HLFDYWGQQGVMV<br>TVSS  |
| <b>1074</b> | BCMA-106 | BC271-B12 | VL      | aa | ELVMTQTPSSMPA  |

|             |          |           |         |    |   |
|-------------|----------|-----------|---------|----|---|
|             |          |           |         |    | SLGERVTISCRASQ<br>GISNNLNWYQQKP<br>DGTIKPLIYYTSNLQ<br>SGVPSRFSGSGSG<br>TDYSLTISSLEPED<br>FAMYYCQQFDTSP<br>YTFGAGTKLEIK  |
| <b>1075</b> | BCMA-106 | BC271-B12 | scFv    | aa | EVQLVEESGGGLV<br>QPGRSLKLSCAAS<br>GFTFSNFDMAWVR<br>QAPTRGLEWVASIT<br>TGGGDTYYRDSVK<br>GRFTISRDNAKSTL<br>YLQMDSLRSEDTA<br>TYYCVRHGYYDGY<br>HLFDYWGQGVMV<br>TVSSGGGGSGGG<br>GSGGGGSELVMT<br>QTPSSMPASLGER<br>VTISCRASQGISNN<br>LNWYQQKPDGTIK<br>PLIYYTSNLQSGVP<br>SRFSGSGSGTDYS<br>LTISLEPEDFAMY<br>YCQQFDTSPYTFG<br>AGTKLEIK |
| <b>1076</b> | BCMA-107 | BC 247-A4 | VH CDR1 | aa | GYSFDPDYYIN   |
| <b>1077</b> | BCMA-107 | BC 247-A4 | VH CDR2 | aa | WIYFASGNSEYNE   |
| <b>1078</b> | BCMA-107 | BC 247-A4 | VH CDR3 | aa | LYDYDWYFDV  |
| <b>1079</b> | BCMA-107 | BC 247-A4 | VL CDR1 | aa | RSSQSLVHSNGNT<br>YLH  |
| <b>1080</b> | BCMA-107 | BC 247-A4 | VL CDR2 | aa | KVSNRFS   |
| <b>1081</b> | BCMA-107 | BC 247-A4 | VL CDR3 | aa | SQSTHVPYT   |
| <b>1082</b> | BCMA-107 | BC 247-A4 | VH      | aa | EVQLVEQSGPELV<br>KPGASVKISCKVSG<br>YSFPDYYINWVKQ<br>RPGQGLEWIGWIY<br>FASGNSEYNERFT<br>GKATLTVDTSSNTA<br>YMQLSSLTSEDTA<br>VYFCASLYDYDWY<br>FDVWGQGTTVTVS<br>S  |
| <b>1083</b> | BCMA-107 | BC 247-A4 | VL      | aa | ELVMTQTPLSLPVS<br>LGDQASISCRSSQ<br>SLVHSNGNTYLHW<br>YLQKPGQQSPKLIIY<br>KVSNRFSGPDRF<br>SGSGSGADFTLKIS<br>RVEAEDLGVYFCS<br>QSTHVPYTFGGGT<br>KLEIK  |
| <b>1084</b> | BCMA-107 | BC 247-A4 | scFv    | aa | EVQLVEQSGPELV   |

|             |          |           |         |    |  |
|-------------|----------|-----------|---------|----|--|
|             |          |           |         |    | KPGASVKISCKVSG<br>YSFPDYYINWVKQ<br>RPGQGLEWIGWIY<br>FASGNSEYNERFT<br>GKATLTVDTSSNTA<br>YMQLSSLTSEDTA<br>VYFCASLYDYDWY<br>FDVWGQGTTVTVS<br>SGGGGSGGGGSG<br>GGGSELVMTQTPL<br>SLPVSLGDQASISC<br>RSSQSLVHSNGNT<br>YLHWYLQKPGQSP<br>KLLIYKVSNRFSGV<br>PDRFSGSGSGADF<br>TLKISRVEAEDLGV<br>YFCSQSTHVPYTF<br>GGGTKLEIK |
| <b>1085</b> | BCMA-108 | BC 246-B6 | VH CDR1 | aa | GYSFDPDYYIN  |
| <b>1086</b> | BCMA-108 | BC 246-B6 | VH CDR2 | aa | WIYFASGNSEYNE  |
| <b>1087</b> | BCMA-108 | BC 246-B6 | VH CDR3 | aa | LYDYDWYFDV   |
| <b>1088</b> | BCMA-108 | BC 246-B6 | VL CDR1 | aa | RSSQSLVHSNGNT<br>YLH   |
| <b>1089</b> | BCMA-108 | BC 246-B6 | VL CDR2 | aa | KVSNRFS  |
| <b>1090</b> | BCMA-108 | BC 246-B6 | VL CDR3 | aa | FQGSHVPWT  |
| <b>1091</b> | BCMA-108 | BC 246-B6 | VH      | aa | EVQLVEQSGPQLV<br>KPGASVKISCKVSG<br>YSFPDYYINWVKQ<br>RPGQGLEWIGWIY<br>FASGNSEYNERFT<br>GKATLTVDTSSNTA<br>YMQLSSLTSEDTA<br>VYFCASLYDYDWY<br>FDVWGQGTTVTVS<br>S   |
| <b>1092</b> | BCMA-108 | BC 246-B6 | VL      | aa | ELVMTQTPLSLPVS<br>LGDQASISCRSSQ<br>SLVHSNGNTYLHW<br>YLQKPGQSPKLLIY<br>KVSNRFSGVPGRF<br>SGSGSGTDFTLKIN<br>RVEAEDLGVYYCF<br>QGSH<br>VPWTFGGGTKLEIK   |
| <b>1093</b> | BCMA-108 | BC 246-B6 | scFv    | aa | EVQLVEQSGPQLV<br>KPGASVKISCKVSG<br>YSFPDYYINWVKQ<br>RPGQGLEWIGWIY<br>FASGNSEYNERFT<br>GKATLTVDTSSNTA<br>YMQLSSLTSEDTA<br>VYFCASLYDYDWY<br>FDVWGQGTTVTVS  |

|  |  |  |  |  |   |
|--|--|--|--|--|---|
|  |  |  |  |  | SGGGGSGGGSG<br>GGGSELVMTQTPL<br>SLPVSLGDQASISC<br>RSSQSLVHSNGNT<br>YLHWYLQKPGQSP<br>KLLIYKVSNRFSGV<br>PGRFSGSGSGTDF<br>TLKINRVEAEDLG<br>VYYCFQGSHVPWT<br>FGGGTKLEIK |
|--|--|--|--|--|---|

## REIVINDICAÇÕES

1. Molécula de ligação que é ao menos biespecífica, caracterizada pelo fato de que compreende um primeiro e um segundo domínio de ligação, sendo que:

(a) o primeiro domínio de ligação é capaz de se ligar ao agrupamento de epítopo 3 de BCMA (CQLRCSSNTPPLTCQRYC); e

(b) o segundo domínio de ligação é capaz de se ligar CD3; e

em que o agrupamento de epítopo 3 de BCMA corresponde aos resíduos de aminoácido 24 a 41 da sequência representada em SEQ ID NO: 1002, e

em que a referida molécula de ligação é um polipeptídeo,

em que o primeiro domínio de ligação compreende uma região VH comprendendo CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 e uma região VL comprendendo CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 selecionadas a partir do grupo consistindo em:

(1) CDR-H1 como representado na SEQ ID NO: 191, CDR-H2 como representado na SEQ ID NO: 192, CDR-H3 como representado na SEQ ID NO: 193, CDR-L1 como representado na SEQ ID NO: 194, CDR-L2 como representado na SEQ ID NO: 195 e CDR-L3 como representado na SEQ ID NO: 196;

(2) CDR-H1 como representado na SEQ ID NO: 331, CDR-H2 como representado na SEQ ID NO: 332, CDR-H3 como representado na SEQ ID NO: 333, CDR-L1 como representado na SEQ ID NO: 334, CDR-L2 como representado na SEQ ID NO: 335 e CDR-L3 como representado na SEQ ID NO: 336;

(3) CDR-H1 como representado na SEQ ID NO: 701, CDR-H2 como representado na SEQ ID NO: 702, CDR-H3 como representado na SEQ ID NO: 703, CDR-L1 como representado na SEQ ID NO: 704, CDR-L2 como representado na SEQ ID NO: 705 e

CDR-L3 como representado na SEQ ID NO: 706;

(4) CDR-H1 como representado na SEQ ID NO: 731, CDR-H2 como representado na SEQ ID NO: 732, CDR-H3 como representado na SEQ ID NO: 733, CDR-L1 como representado na SEQ ID NO: 734, CDR-L2 como representado na SEQ ID NO: 735 e CDR-L3 como representado na SEQ ID NO: 736;

(5) CDR-H1 como representado na SEQ ID NO: 821, CDR-H2 como representado na SEQ ID NO: 822, CDR-H3 como representado na SEQ ID NO: 823, CDR-L1 como representado na SEQ ID NO: 824, CDR-L2 como representado na SEQ ID NO: 825 e CDR-L3 como representado na SEQ ID NO: 826; e

(6) CDR-H1 como representado na SEQ ID NO: 971, CDR-H2 como representado na SEQ ID NO: 972, CDR-H3 como representado na SEQ ID NO: 973, CDR-L1 como representado na SEQ ID NO: 974, CDR-L2 como representado na SEQ ID NO: 975 e CDR-L3 como representado na SEQ ID NO: 976.

2. Molécula de ligação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o primeiro domínio de ligação é adicionalmente capaz de se ligar ao agrupamento de epítopo 3 de BCMA de macaco (CQLRCSSTPPLTCQRYC).

3. Molécula de ligação, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o segundo domínio de ligação é capaz de se ligar a CD3 epsilon.

4. Molécula de ligação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que o primeiro e/ou o segundo domínio de ligação compreendem CDRs de um anticorpo.

5. Molécula de ligação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o primeiro e o segundo domínio de ligação formam uma molécula que é selecionada

a partir do grupo que consiste em (scFv)<sub>2</sub>, (único domínio mAb)<sub>2</sub>, scFv-único domínio mAb, diacorpo e oligômeros da mesma.

6. Molécula de ligação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que o primeiro domínio de ligação compreende uma região VH selecionada a partir do grupo que consiste em regiões VH como representadas na SEQ ID NO: 197, na SEQ ID NO: 337, SEQ ID NO: 707, SEQ ID NO: 737, SEQ ID NO: 827, e SEQ ID NO: 977.

7. Molécula de ligação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que o primeiro domínio de ligação compreende uma região VL selecionada a partir do grupo que consiste em regiões VL como representadas na SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 338, SEQ ID NO: 708, SEQ ID NO: 738, SEQ ID NO: 828, e SEQ ID NO: 978.

8. Molécula de ligação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que o primeiro domínio de ligação compreende uma região VH selecionada e uma região VL selecionadas a partir do grupo que consiste em:

(1) uma região VH como representado na SEQ ID NO: 197, e uma região VL como representado na SEQ ID NO: 198;

(2) uma região VH como representado na SEQ ID NO: 337, e uma região VL como representado na SEQ ID NO: 338;

(3) uma região VH como representado na SEQ ID NO: 707, e uma região VL como representado na SEQ ID NO: 708;

(4) uma região VH como representado na SEQ ID NO: 737, e uma região VL como representado na SEQ ID NO: 738;

(5) uma região VH como representado na SEQ ID NO: 827, e uma região VL como representado na SEQ ID NO: 828; e

(6) uma região VH como representado na SEQ ID NO: 977, e uma região VL como representado na SEQ ID NO: 978.

9. Molécula de ligação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que tem a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO: 340 ou SEQ ID NO: 980.

10. Molécula de ligação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que apresenta um EC<sub>50</sub> (pg/ml) de 350 ou menos, preferencialmente 320 ou menos.

11. Molécula de ligação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de que um EC<sub>50</sub> (pg/ml) que é igual ao EC<sub>50</sub> (pg/ml) de qualquer um dentre moléculas de ligação biespecífica de BCMA/CD3, conforme estabelecido nas SEQ ID NO: 829xCD3, SEQ ID NO: 619xCD3, SEQ ID NO: 49xCD3, SEQ ID NO: 979xCD3, SEQ ID NO: 709xCD3, SEQ ID NO: 339xCD3, SEQ ID NO: 739xCD3 ou SEQ ID NO: 199xCD3.

12. Molécula de ligação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que o referido segundo domínio de ligação é capaz de se ligar a CD3 humano e a CD3 de macaco.

13. Molécula de ligação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que os referidos domínios de ligação são derivados de um anticorpo, lipocalina ou anticalina.

14. Molécula de ligação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o primeiro e/ou o segundo domínio de ligação é um anticorpo.

15. Molécula de ligação, de acordo com a reivindicação 13 ou 14, caracterizada pelo fato de que o referido anticorpo inclui anticorpos monoclonais, quiméricos, de cadeia única, humanizados e humanos.

16. Molécula de ligação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 15, caracterizada pelo fato de que o referido anticorpo inclui fragmentos Fab, fragmentos F(ab')<sub>2</sub>, Fv, scFv,

anticorpos de domínio único, nanocorpos, diabetes, anticorpos DART, diabetes de cadeia única, diabetes tandem, minicorpos, anticorpos Fc DART, anticorpos IgG DART e multicorpos.

17. Molécula de ligação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 16, caracterizada pelo fato de que o referido anticorpo é um anticorpo amadurecido por afinidade.

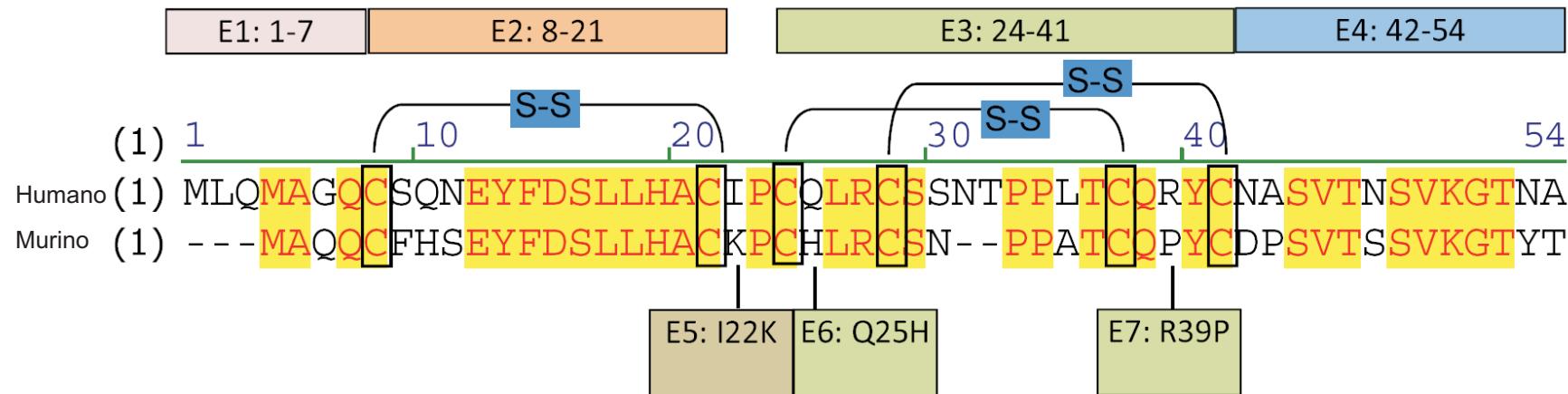
18. Molécula de ligação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a referida ligação ao agrupamento de epítopo 3 de BCMA é testada por troca com o respectivo agrupamento de epítopo de um antígeno BCMA não humano ou por varredura de alanina.

19. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma molécula de ligação, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 18.

20. Uso de uma molécula de ligação, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de uma composição para o tratamento ou melhora de uma doença selecionada a partir do grupo consistindo em distúrbios de células plasmáticas, outros distúrbios de células B que estão correlacionados com a expressão de BCMA e doenças autoimunes.

21. Kit, caracterizado pelo fato de que compreende uma molécula de ligação, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 18.

FIG. 1



1/18

E1: domínio N-terminal

E2: primeiro domínio definido por ponte dissulfeto

E3: segundo domínio definido por ponte dissulfeto (dupla)

E4: domínio extracelular C-terminal

E5: mutação pontual inter-E2/E3

E6 + E7: mutações pontuais E3

FIG. 2a

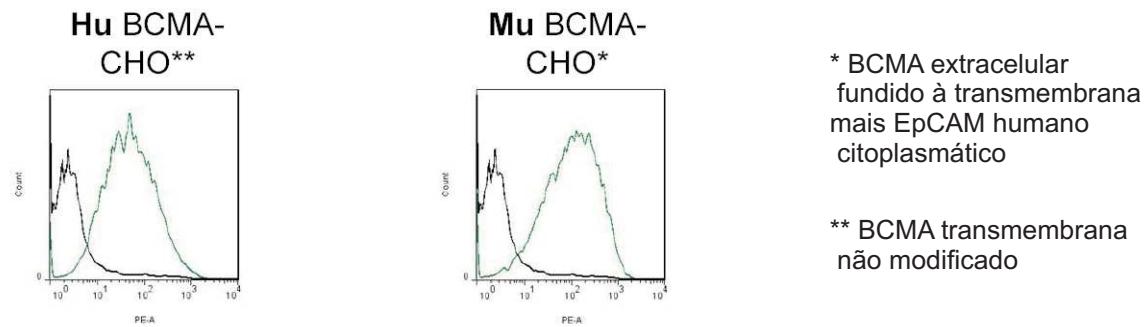


FIG. 2b

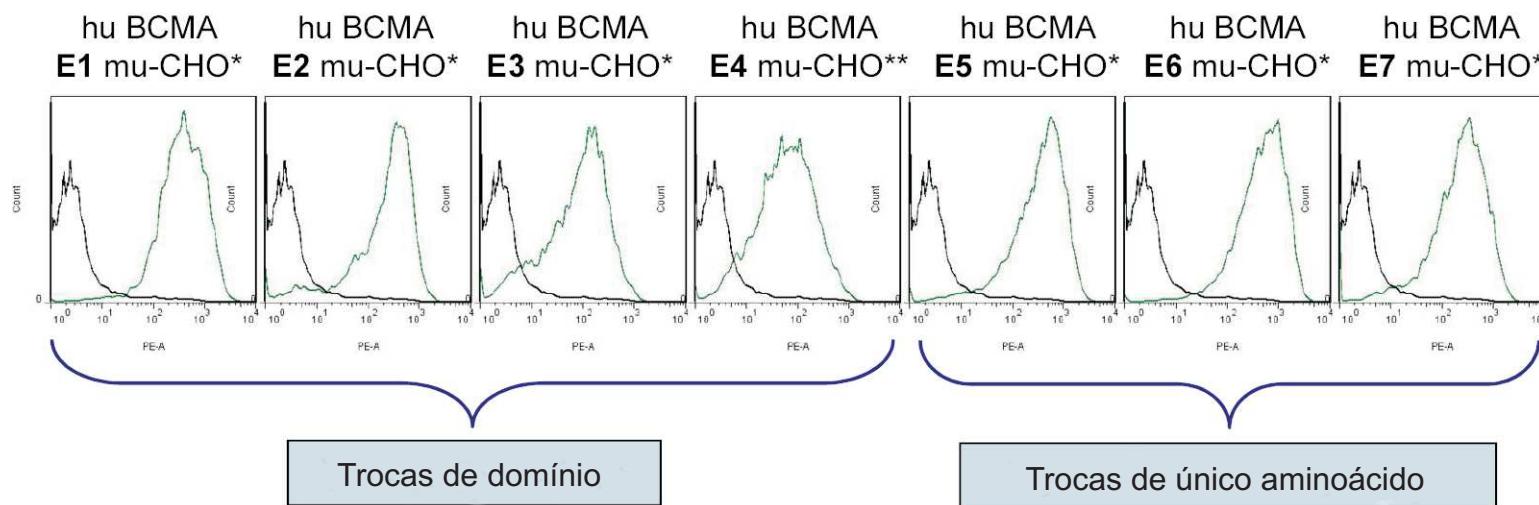


FIG. 3

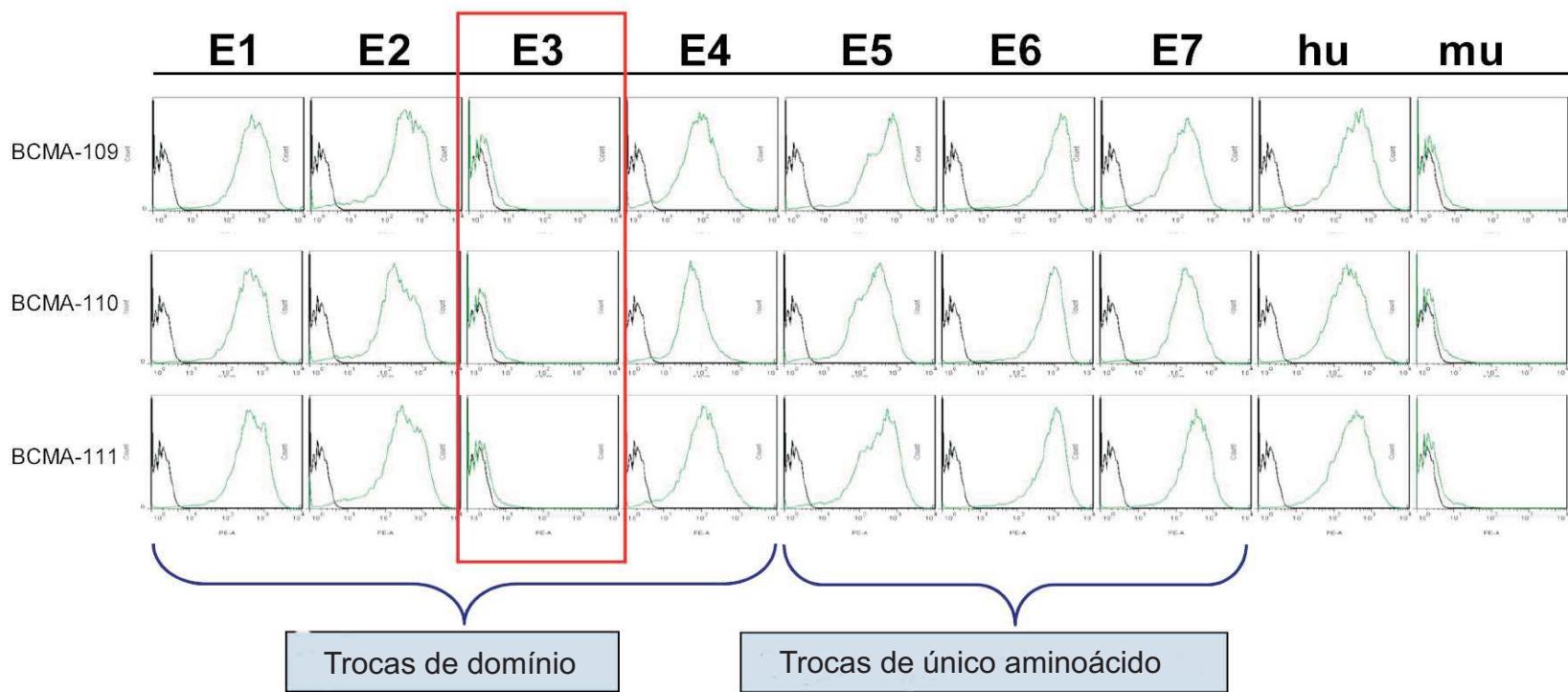


FIG. 3 cont.

4/18

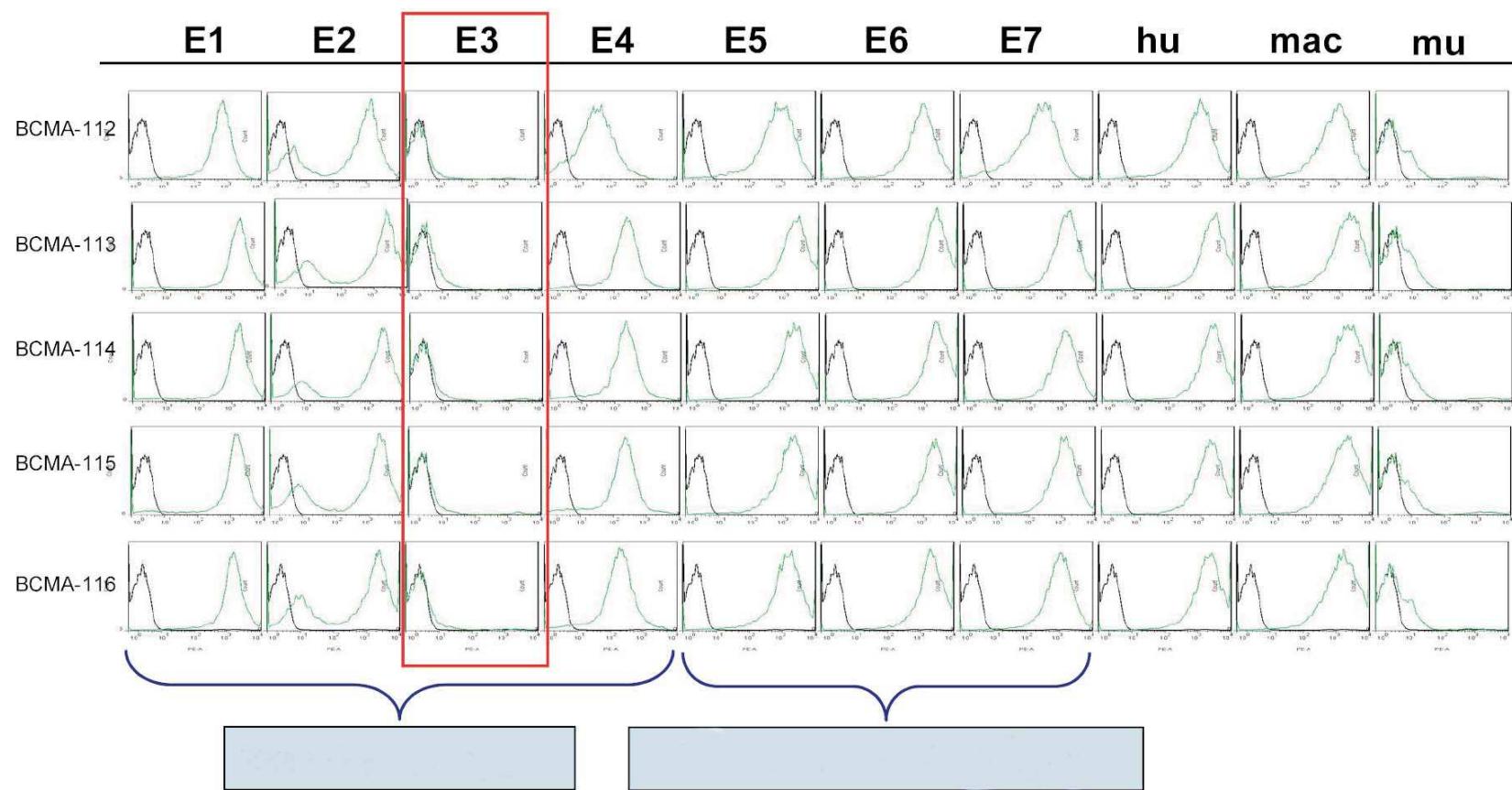


FIG. 4

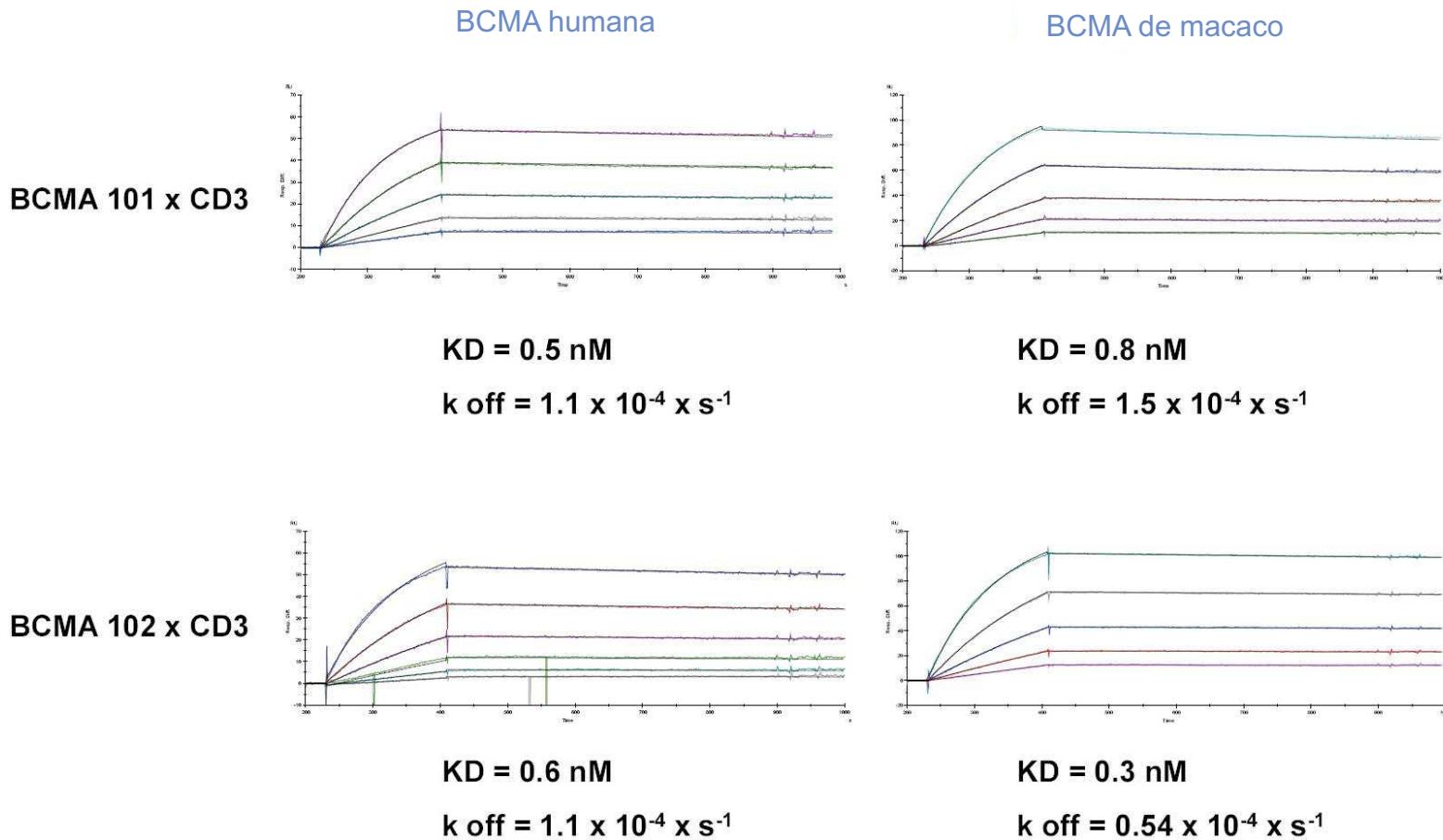
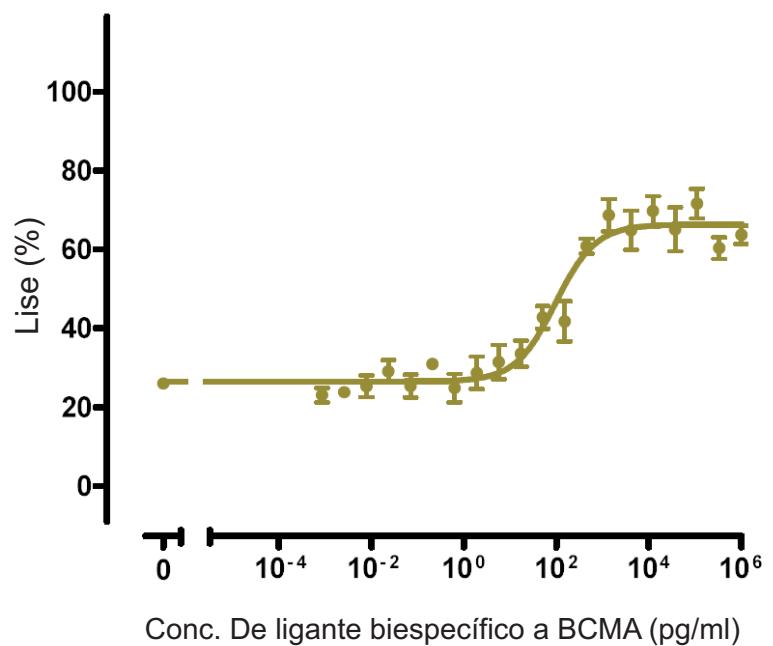
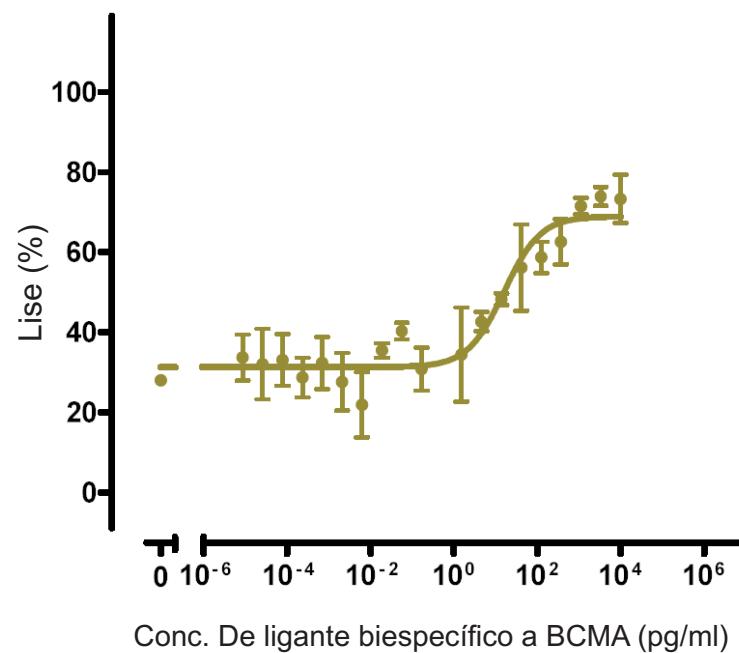


FIG. 5



Alvo: células CHO transfectadas com BCMA humana

$$EC_{50} = 44.4 \text{ pg/ml}$$



Alvo: células CHO transfectadas com BCMA de macaco

$$EC_{50} = 14.2 \text{ pg/ml}$$

FIG. 6

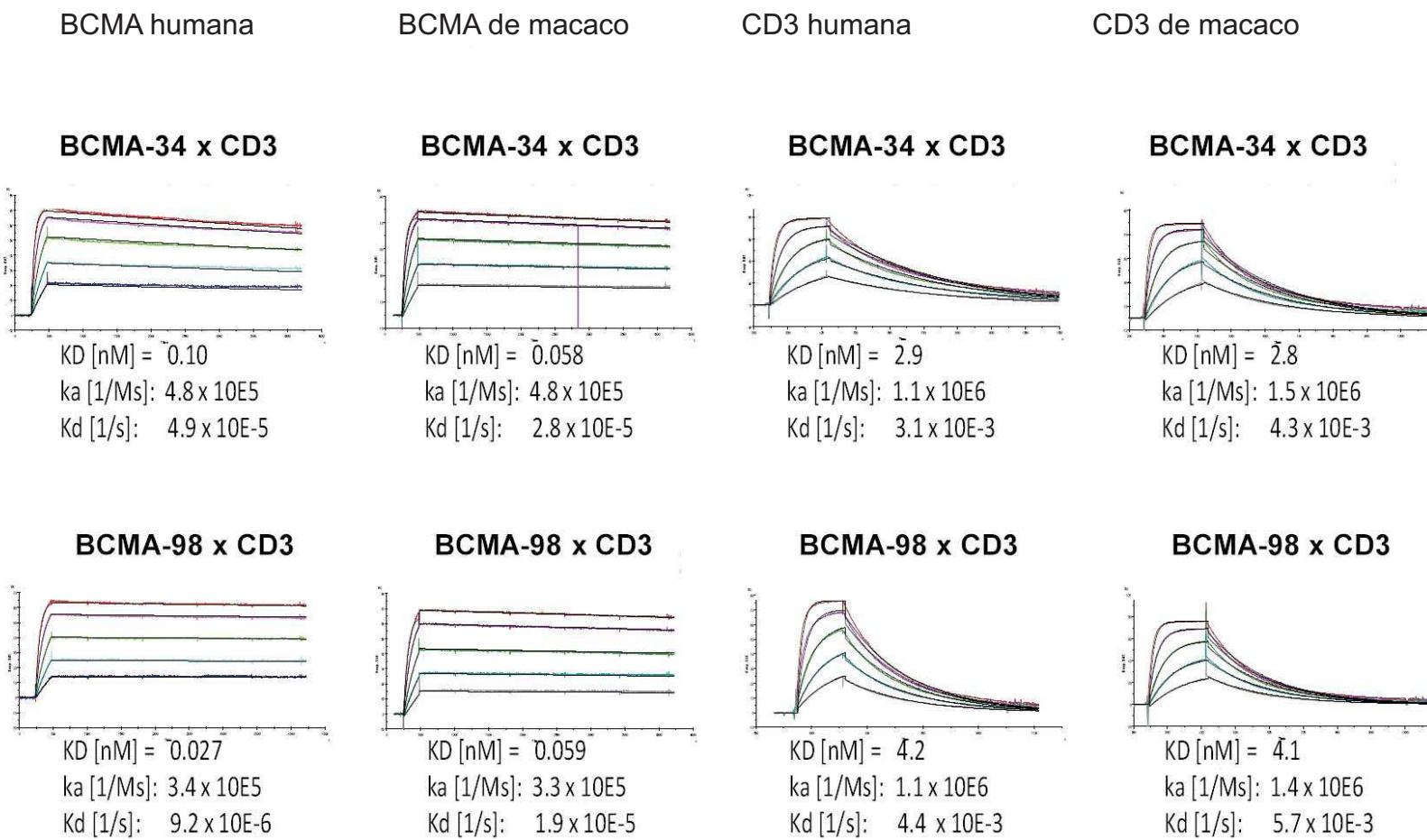
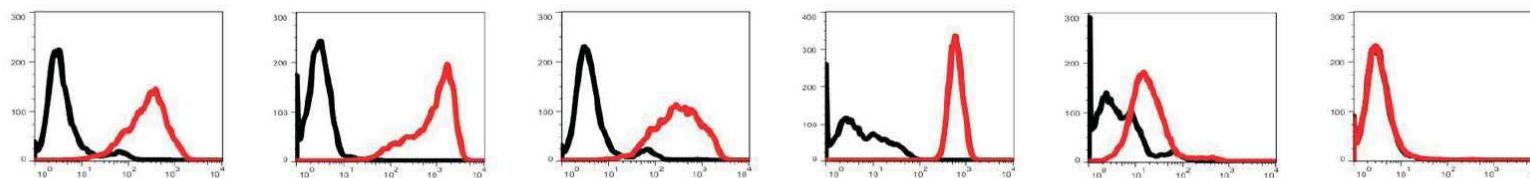


FIG. 7

1) CHO – BCMA humana      2) PB-ALL  
(CD3 humano)      3) CHO – BCMA  
de macaco      4) 4119 LnPx  
(CD3 de macaco)      5) NCI-H929  
6) CHO não transfectada

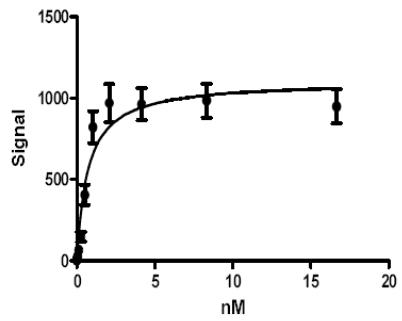


BCMA-98 x CD3

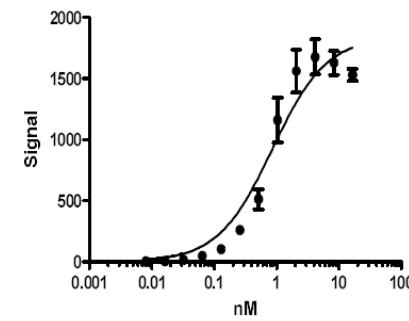
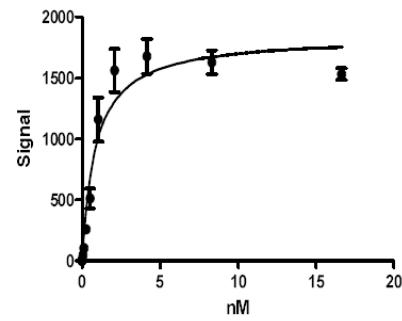
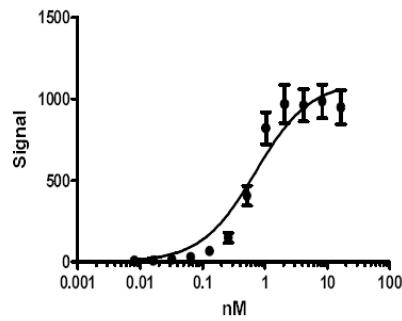
FIG. 8

9/18

CHO / BCMA humana

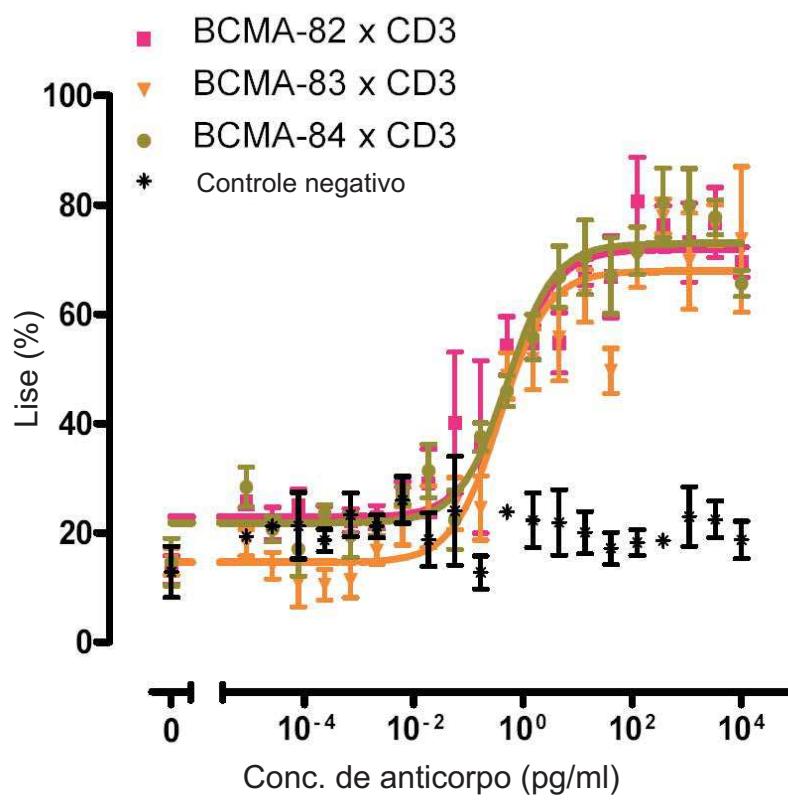
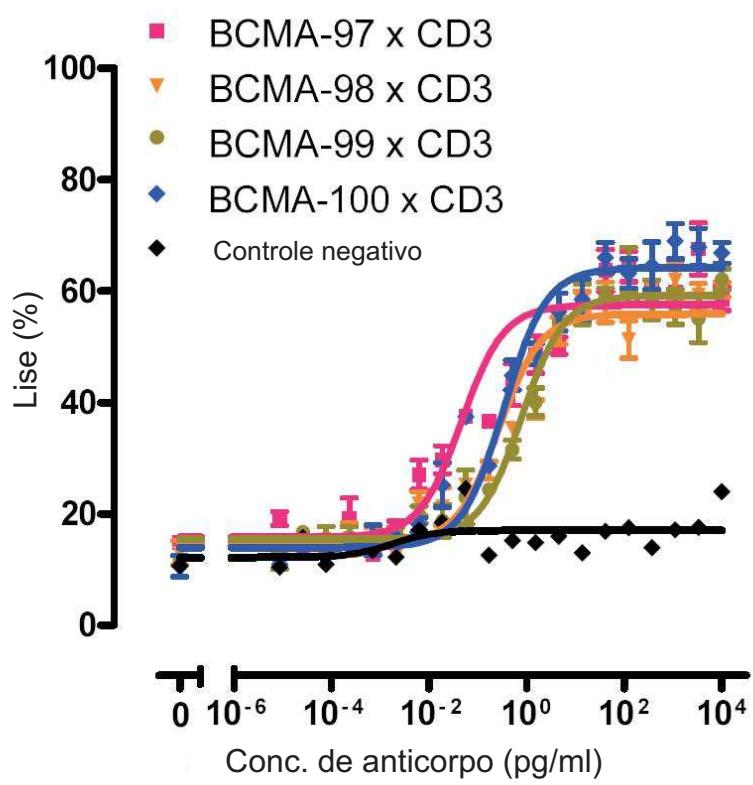


CHO / BCMA de macaco



BCMA-20 x CD3

FIG. 9



10/18

FIG. 10

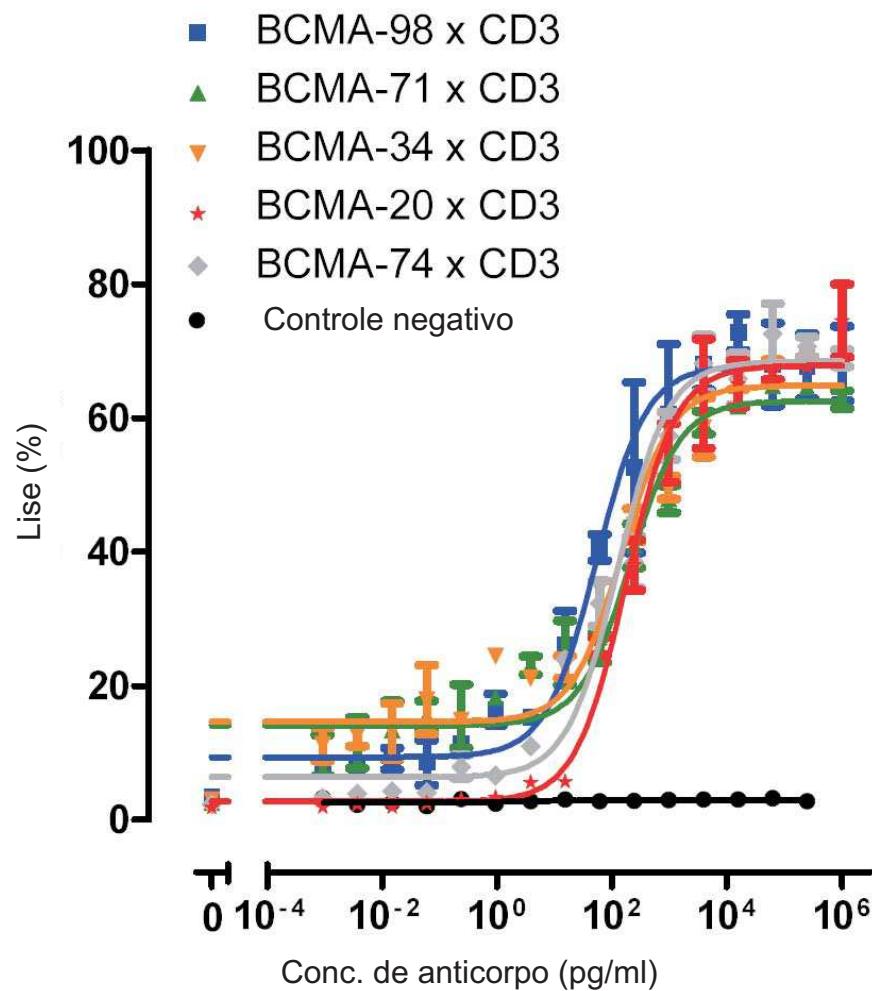


FIG. 11

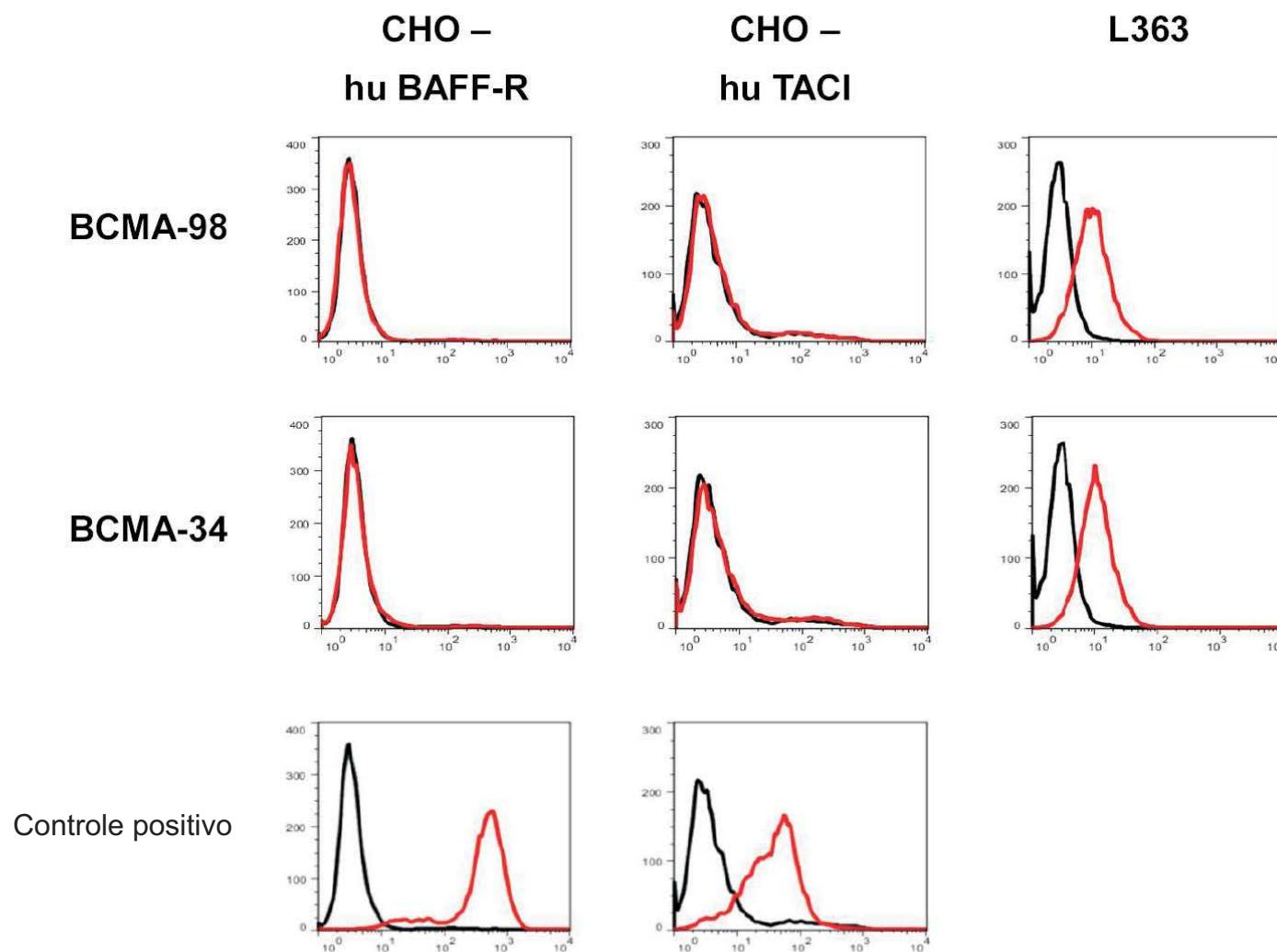


FIG. 12

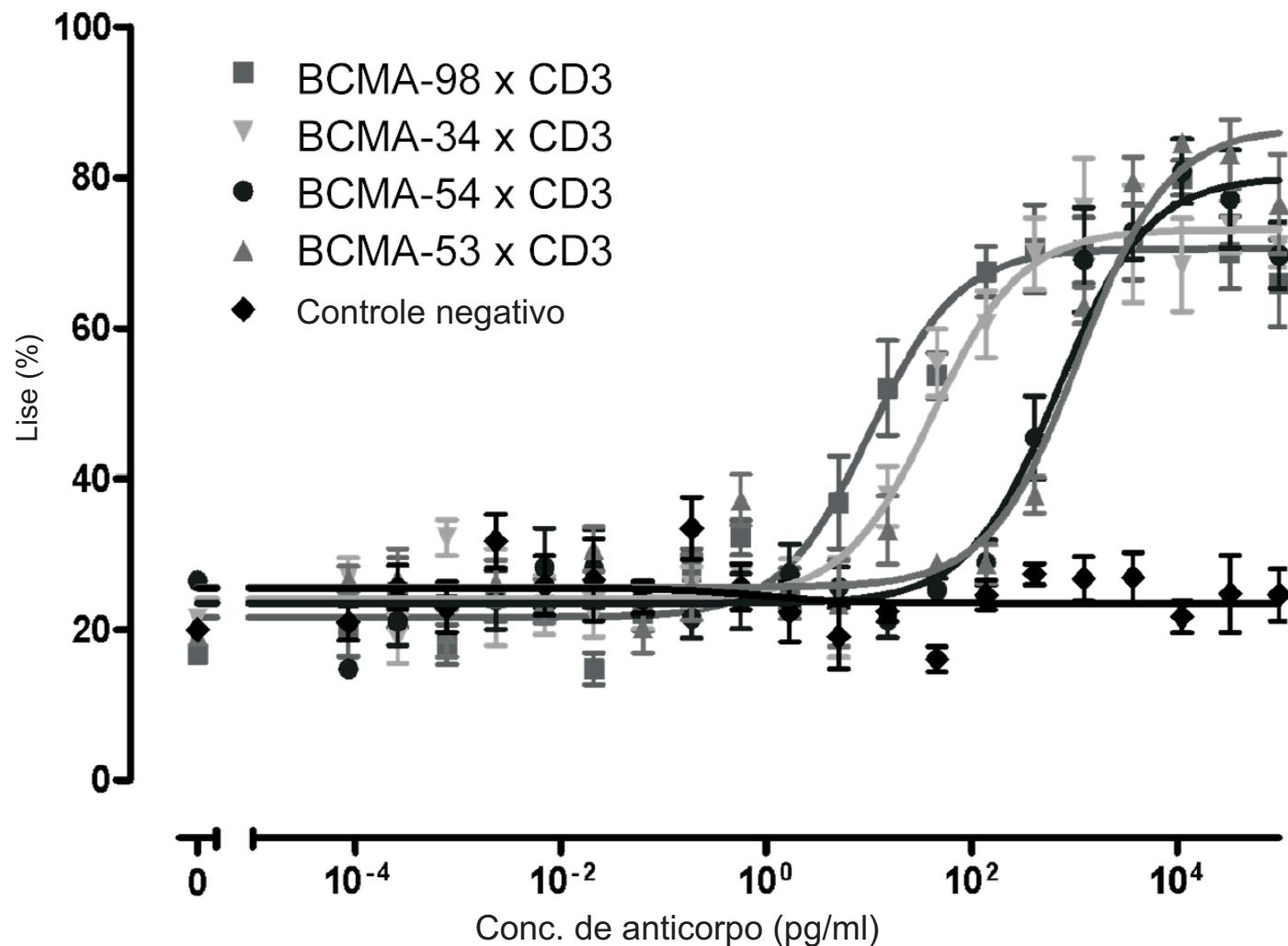


FIG. 13

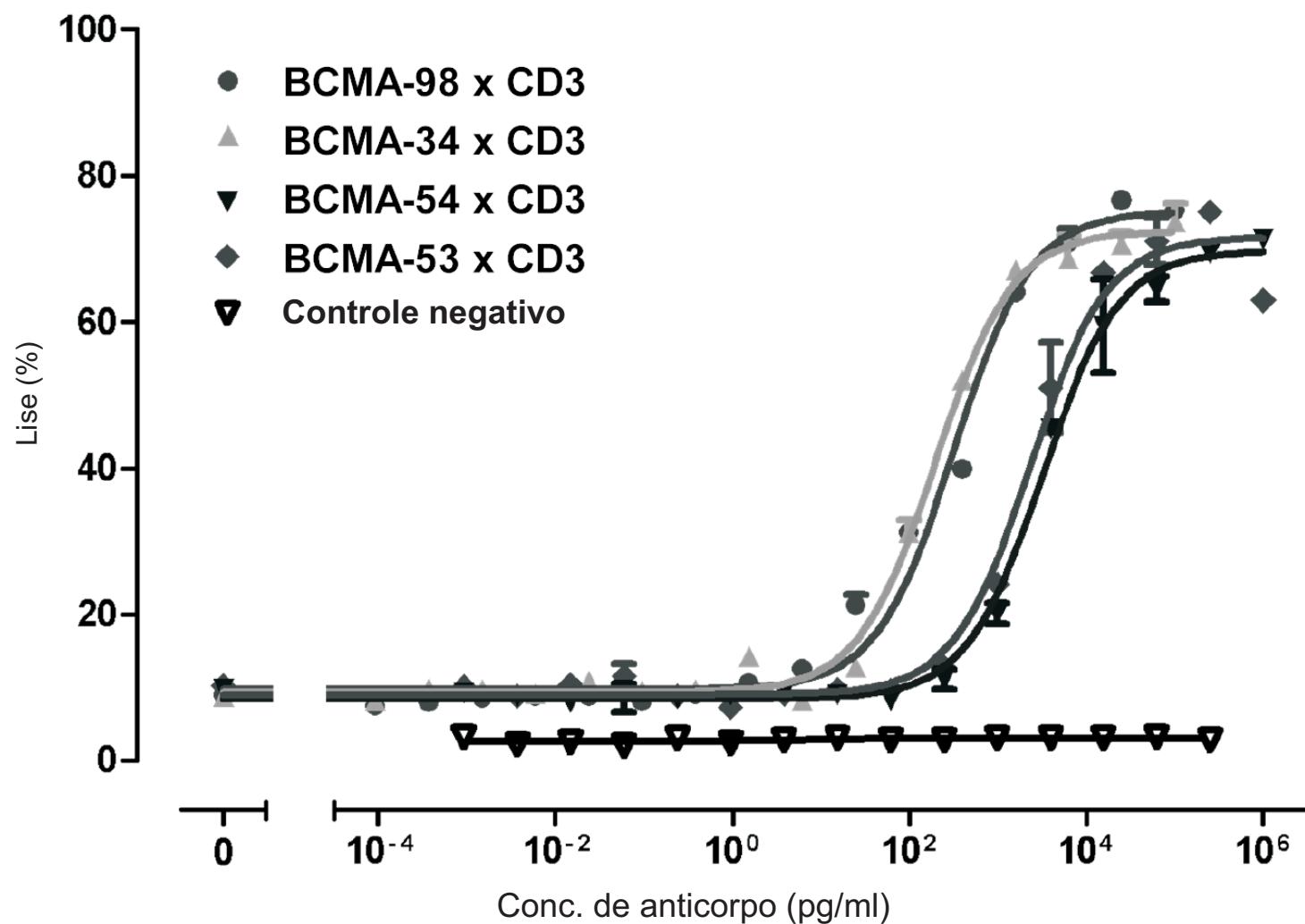


FIG. 14

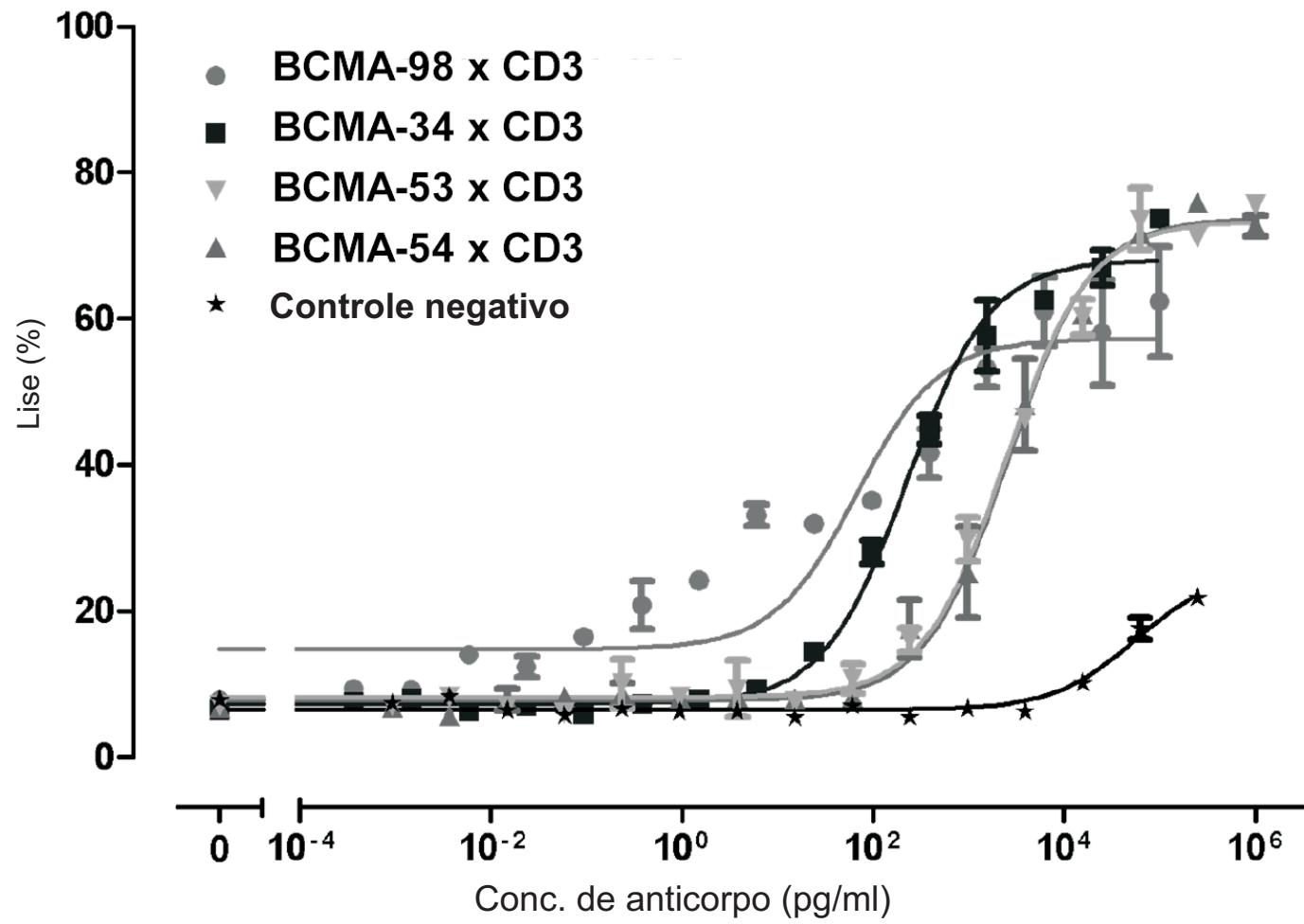


FIG. 15

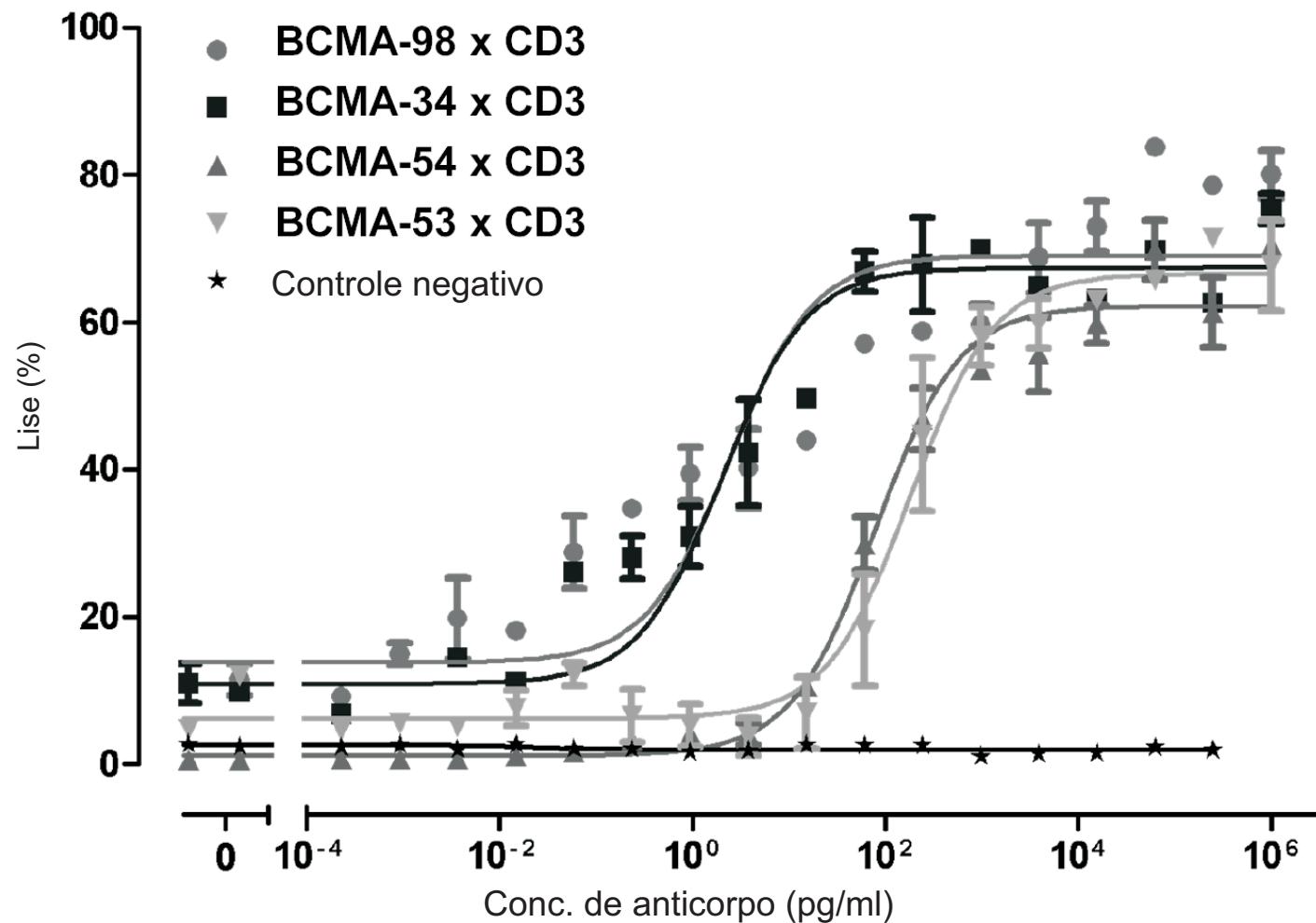


FIG. 16

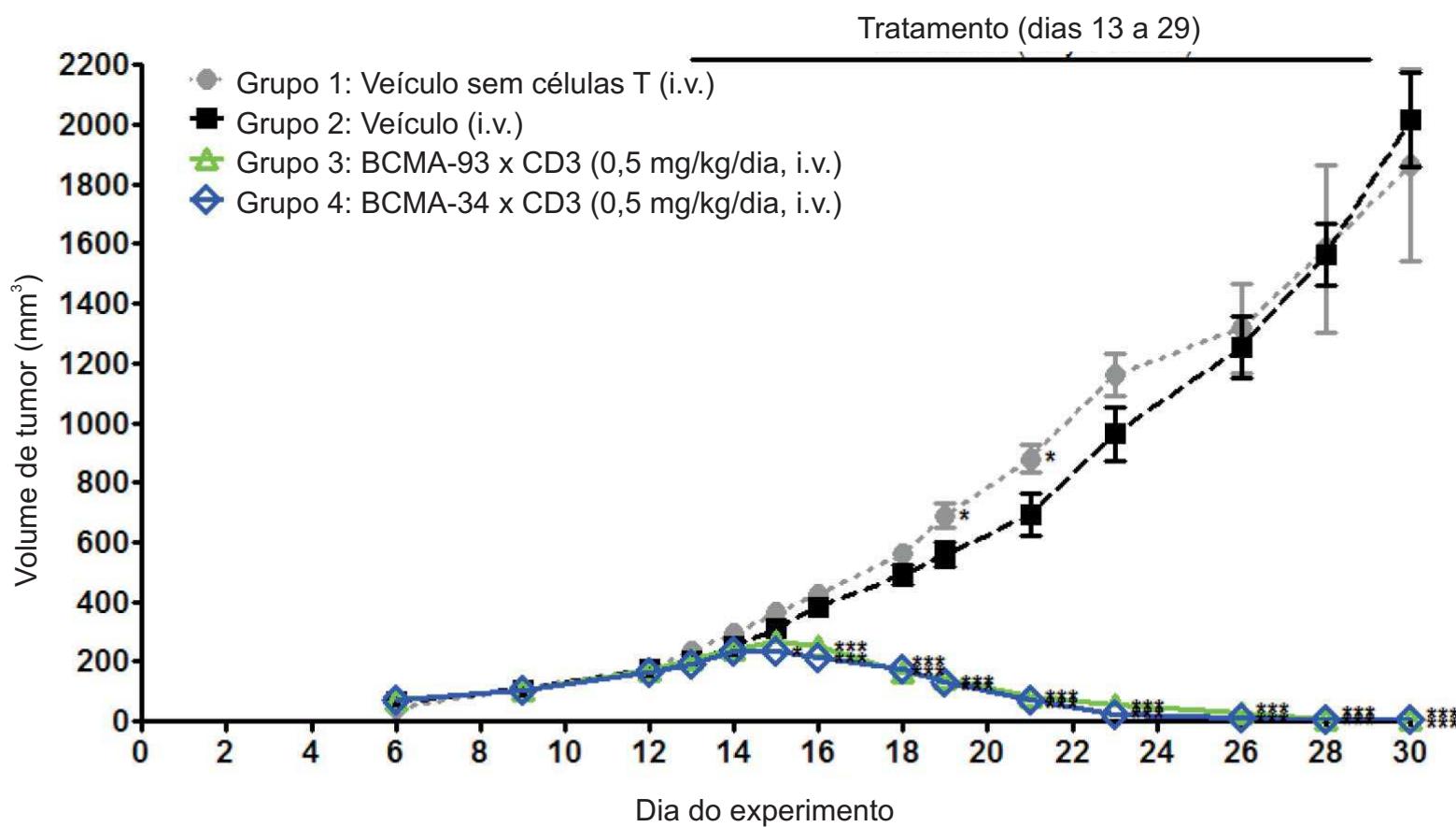


FIG. 17

