(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111902159 A
(43)申请公布日 2020.11.06

(21)申请号 201880084824.8
(22)申请日 2018.11.01
(30)优先权数据
62/580,439 2017.11.01 US
62/580,445 2017.11.01 US
62/582,932 2017.11.07 US
62/582,938 2017.11.07 US
62/596,763 2017.12.08 US
62/596,765 2017.12.08 US
62/614,960 2018.01.08 US
62/614,963 2018.01.08 US
62/665,442 2018.05.01 US
62/665,447 2018.05.01 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.06.29
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/058811 2018.11.01
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/090003 EN 2019.05.09
(71)申请人 朱诺治疗学股份有限公司
地址 美国华盛顿州
申请人 纪念斯隆-凯特林癌症中心
(72)发明人 B·D·萨瑟 E·L·史密斯 R·阿敏 A·陈 K·哈林顿 C·哈斯金斯 E·赫斯 C·德艾莫斯 J·琼斯 A·奥尔森斯基 S·庞科 R·萨蒙 S·塔林 R·吴 Y·陈 S·M·沙曼 C·帕兹莫 J·杜塔·西蒙斯 M·C·施蒂纳 M·沃克斯
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 封新琴
(51)Int.Cl.
A61K 39/395(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)
A61P 39/02(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
C07K 14/725(2006.01)
A61K 35/17(2006.01)

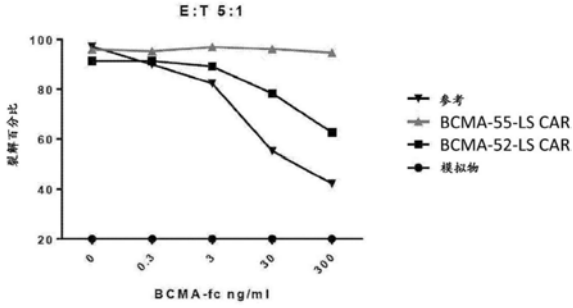
权利要求书26页 说明书335页
序列表（电子公布） 附图38页

(54)发明名称

对B细胞成熟抗原(BCMA)具有特异性的嵌合抗原受体

(57)摘要

本文提供嵌合抗原受体(CAR)，其包含细胞外BCMA结合结构域，特别是scFv。该CAR还包含长度至少为125个氨基酸的间隔子、跨膜域和细胞内信号传导区。其还可包含细胞内共刺激结构域。还提供了表达该CAR的遗传工程改造的细胞以及其在例如过继性细胞疗法中的用途。



CN 111902159 A

1.一种嵌合抗原受体,其包含(a)特异性识别B细胞成熟抗原(BCMA)的细胞外抗原结合域;(b)长度至少125个氨基酸的间隔子;(c)跨膜域;及(d)细胞内信号传导区。

2.如权利要求1的嵌合抗原受体,其中该间隔子包含免疫球蛋白恒定区的一部分。

3.如权利要求1或权利要求2的嵌合抗原受体,其中该间隔子包含铰链区、C_H2区及C_H3区的序列。

4.如权利要求3的嵌合抗原受体,其中

该铰链区包含IgG4铰链区的全部或一部分和/或IgG2铰链区的全部或一部分,其中该IgG4铰链区任选为人类IgG4铰链区,并且该IgG2铰链区任选为人类IgG2铰链区;

该C_H2区包含IgG4 C_H2区的全部或一部分和/或IgG2 C_H2区的全部或一部分,其中该IgG4 C_H2区任选为人类IgG4 C_H2区,并且该IgG2 C_H2区任选为人类IgG2 C_H2区;且/或

该C_H3区包含IgG4 C_H3区的全部或一部分和/或IgG2 C_H3区的全部或一部分,其中该IgG4 C_H3区任选为人类IgG4 C_H3区,并且该IgG2 C_H3区任选为人类IgG2 C_H3区。

5.如权利要求3或权利要求4的嵌合抗原受体,其中该铰链、C_H2和C_H3包含来自IgG4的铰链区、C_H2和C_H3各自的全部或一部分。

6.如权利要求3或权利要求4的嵌合抗原受体,其中:

该铰链区是嵌合的,并且包含来自人类IgG4和人类IgG2的铰链区;

该C_H2区是嵌合的,并且包含来自人类IgG4和人类IgG2的C_H2区;且/或

该C_H3区是嵌合的,并且包含来自人类IgG4和人类IgG2的C_H3区。

7.如权利要求1至6中任一项的嵌合抗原受体,其中所述间隔子包含IgG4/2嵌合铰链或与人类IgG4铰链区相比包含至少一个氨基酸置换的经修饰的IgG4铰链;人类IgG2/4嵌合C_H2区;及人类IgG4 C_H3区。

8.如权利要求1至4、6及7中任一项的嵌合抗原受体,其中所述间隔子为或包含(i)SEQ ID NO:649中所示的序列;(ii)与SEQ ID NO:649具有至少95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的SEQ ID NO:649的功能变体;或(iii)长度至少125个氨基酸的(i)或(ii)的连续部分。

9.如权利要求1至3及6至8中任一项的嵌合抗原受体,其中所述间隔子为或包含SEQ ID NO:649中所示的序列。

10.一种嵌合抗原受体,其包含:(a)特异性识别B细胞成熟抗原(BCMA)的细胞外抗原结合域;(b)SEQ ID NO:649中所示的间隔子;(c)跨膜域;及(d)细胞内信号传导区。

11.如权利要求1至10中任一项的嵌合抗原受体,其中所述抗原结合域为包含可变重链(V_H)及可变轻链(V_L)区的抗体片段。

12.如权利要求11的嵌合抗原受体,其中:

所述V_H区为或包含与SEQ ID NO:617、115、256、519或609中的任一者中所示的V_H区氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;且

所述V_L区为或包含与SEQ ID NO:618、267、535、536或610中的任一者中所示的V_L区氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

13.如权利要求11或12的嵌合抗原受体,其中:

所述V_H区及所述V_L区包含SEQ ID NO:617及618中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:617及618具有至少90％同一性的氨基酸序列；

所述V_H区及所述V_L区包含SEQ ID NO:256及267中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:256及267具有至少90％同一性的氨基酸序列；

所述V_H区及所述V_L区包含SEQ ID NO:519及535中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:519及535具有至少90％同一性的氨基酸序列；

所述V_H区及所述V_L区包含SEQ ID NO:115及536中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:115及536具有至少90％同一性的氨基酸序列;或

所述V_H区及所述V_L区包含SEQ ID NO:609及610中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:609及610具有至少90％同一性的氨基酸序列。

14.如权利要求11至13中任一项的嵌合抗原受体,其中所述V_H区及所述V_L区包含SEQ ID NO:617及618中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:617及618具有至少90％同一性的氨基酸序列。

15.如权利要求11至13中任一项的嵌合抗原受体,其中：

所述V_H区包含选自SEQ ID NO:617、115、256、519或609中的任一者的V_H区氨基酸序列内所含有的重链互补决定区1(CDR-H1)、重链互补决定区2(CDR-H2)及重链互补决定区3(CDR-H3)；且

所述V_L区包含选自SEQ ID NO:618、267、535、536或610中的任一者的V_L区氨基酸序列内所含有的轻链互补决定区1(CDR-L1)、轻链互补决定区2(CDR-L2)及轻链互补决定区3(CDR-L3)。

16.如权利要求11至15中任一项的嵌合抗原受体,其中：

所述V_H区包含SEQ ID NO:617中所示的V_H区氨基酸序列内所含有的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;且

所述V_L区包含SEQ ID NO:618中所示的V_L区氨基酸序列内所含有的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

17.如权利要求11至13及15中任一项的嵌合抗原受体,其中：

所述V_H区包含(a)包含选自SEQ ID NO:1、2、507或593中的任一者的氨基酸序列的CDR-H1；(b)包含选自SEQ ID NO:4、5、513或594中的任一者的氨基酸序列的CDR-H2;及(c)包含选自SEQ ID NO:7、10、157、517或595中的任一者的氨基酸序列的CDR-H3;且

所述V_L区包含(a)包含选自SEQ ID NO:33、178、380、589或601中的任一者的氨基酸序列的CDR-L1；(b)包含选自SEQ ID NO:43、183、400、590或602中的任一者的氨基酸序列的CDR-L2;及(c)包含选自SEQ ID NO:194、416、421、591或603中的任一者的氨基酸序列的CDR-L3。

18.如权利要求11至13、15及17中任一项的嵌合抗原受体,其中：

所述V_H区包含分别包含SEQ ID NO:593、594及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且所述V_L区包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

所述V_H区包含分别包含SEQ ID NO:2、5及157的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且所述V_L区包含分别包含SEQ ID NO:178、183及194的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

所述V_H区包含分别包含SEQ ID NO:1、4及7的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且所述V_L区包含分别包含SEQ ID NO:380、400及416的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

所述V_H区包含分别包含SEQ ID NO:2、5及10的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且所述V_L区包含分别包含SEQ ID NO:33、43及421的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

所述V_H区包含分别包含SEQ ID NO:507、513及517的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且所述V_L区包含分别包含SEQ ID NO:589、590及591的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

所述V_H区包含分别包含SEQ ID NO:596、597及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且所述V_L区包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

所述V_H区包含分别包含SEQ ID NO:598、599及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且所述V_L区包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；或

所述V_H区包含分别包含SEQ ID NO:611、612及613的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且所述V_L区包含分别包含SEQ ID NO:614、615及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

19.如权利要求11至18中任一项的嵌合抗原受体，其中所述V_H区包含分别包含SEQ ID NO:593、594及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且所述V_L区包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

20.如权利要求11至13、15、17及18中任一项的嵌合抗原受体，其中所述V_H区为或包含SEQ ID NO:617、115、256、519或609中的任一者中所示的氨基酸序列；且所述V_L区为或包含SEQ ID NO:618、267、535、536或610中的任一者中所示的氨基酸序列。

21.如权利要求11至13、15、17、18及20中任一项的嵌合抗原受体，其中：

所述V_H区为或包含SEQ ID NO:617中所示的氨基酸序列；且所述V_L区为或包含SEQ ID NO:618中所示的氨基酸序列；

所述V_H区为或包含SEQ ID NO:256中所示的氨基酸序列；且所述V_L区为或包含SEQ ID NO:267中所示的氨基酸序列；

所述V_H区为或包含SEQ ID NO:519中所示的氨基酸序列；且所述V_L区为或包含SEQ ID NO:535中所示的氨基酸序列；

所述V_H区为或包含SEQ ID NO:115中所示的氨基酸序列；且所述V_L区为或包含SEQ ID NO:536中所示的氨基酸序列；或

所述V_H区为或包含SEQ ID NO:609中所示的氨基酸序列；且所述V_L区为或包含SEQ ID NO:610中所示的氨基酸序列。

22.如权利要求11至21中任一项的嵌合抗原受体，其中：

所述V_H区包含分别包含SEQ ID NO:593、594及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；或所述V_H区包含分别包含SEQ ID NO:611、612及613的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；且

所述V_L区包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;或所述V_L区包含分别包含SEQ ID NO:614、615及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

23.如权利要求11至22中任一项的嵌合抗原受体,其中所述V_H区为或包含SEQ ID NO:617中所示的氨基酸序列;且所述V_L区为或包含SEQ ID NO:618中所示的氨基酸序列。

24.如权利要求11至23中任一项的嵌合抗原受体,其中所述片段包含scFv。

25.如权利要求11至24中任一项的嵌合抗原受体,其中所述V_H区及所述V_L区由柔性接头连接。

26.如权利要求25的嵌合抗原受体,其中所述scFv包含接头,所述接头包含氨基酸序列GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO:361)。

27.如权利要求11至26中任一项的嵌合抗原受体,其中所述V_H区处于所述V_L区的氨基端。

28.如权利要求11至27中任一项的嵌合抗原受体,其中所述抗原结合域包含选自SEQ ID NO:478、128-139、268-278、329、442、558-576、578-583、585或769-771中的任一者的氨基酸序列或与选自SEQ ID NO:478、128-139、268-278、329、442、558-576、578-583、585或769-771中的任一者的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

29.如权利要求1至28中任一项的嵌合抗原受体,其中所述抗原结合域包含选自SEQ ID NO:478、278、559、560或442中的任一者的氨基酸序列或与选自SEQ ID NO:478、278、559、560或442中的任一者的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

30.如权利要求1至29中任一项的嵌合抗原受体,其中所述抗原结合域包含SEQ ID NO:478中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:478中所示的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

31.如权利要求1至30中任一项的嵌合抗原受体,其中所述抗原结合域包含SEQ ID NO:478中所示的氨基酸序列。

32.如权利要求1至31中任一项的嵌合抗原受体,其中编码所述抗原结合域的核酸包含(a)SEQ ID NO:648、352、647、716或718中的任一者中所示的核苷酸序列;(b)与SEQ ID NO:648、352、647、716或718中的任一者具有至少90%序列同一性的核苷酸序列;或(c)(a)或(b)的简并序列。

33.如权利要求1至32中任一项的嵌合抗原受体,其中所述编码所述抗原结合域的核酸包含SEQ ID NO:460、440、715、717或719中的任一者中所示的核苷酸序列。

34.如权利要求1至33中任一项的嵌合抗原受体,其中所述编码所述抗原结合域的核酸包含SEQ ID NO:460中所示的核苷酸序列。

35.如权利要求11至26中任一项的嵌合抗原受体,其中所述V_H区处于所述V_L区的羧基端。

36.一种嵌合抗原受体,其包含:

(1)特异性结合人类B细胞成熟抗原(BCMA)的细胞外抗原结合域,其中所述细胞外抗原结合域包含:

(i)包含与SEQ ID NO:617中所示的V_H区氨基酸序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列的可变重链(V_H)；及

(ii)包含与SEQ ID NO:618中的任一者中所示的V_L区氨基酸序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列的可变轻链(V_L)区；

(2)包含IgG4/2嵌合铰链或经修饰的IgG4铰链；IgG2/4嵌合C_H2区；及IgG4 C_H3区，任选地长度约228个氨基酸的间隔子；或SEQ ID NO:649中所示的间隔子；

(3)跨膜域，任选地，来自人类CD28的跨膜域；及

(4)细胞内信号传导区，其包含CD3-ζ(CD3ζ)链的细胞质信号传导域及T细胞共刺激分子的细胞内信号传导域。

37.如权利要求36的嵌合抗原受体，其中：

所述V_H区包含SEQ ID NO:617中所示的V_H区氨基酸序列内所含有的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；且所述V_L区包含SEQ ID NO:618中所示的V_L区氨基酸序列内所含有的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

所述V_H区包含分别包含SEQ ID NO:593、594及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且所述V_L区包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

所述V_H区包含分别包含SEQ ID NO:596、597及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且所述V_L区包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

所述V_H区包含分别包含SEQ ID NO:598、599及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且所述V_L区包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；或

所述V_H区包含分别包含SEQ ID NO:611、612及613的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且所述V_L区包含分别包含SEQ ID NO:614、615及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

38.一种嵌合抗原受体，其包含：

(1)特异性结合人类B细胞成熟抗原(BCMA)的细胞外抗原结合域，其中所述细胞外抗原结合域包含：

包含SEQ ID NO:617中所示的V_H区氨基酸序列内所含有的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的可变重链(V_H)区；及包含SEQ ID NO:618中所示的V_L区氨基酸序列内所含有的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的可变轻链(V_L)区；或

包含分别包含SEQ ID NO:593、594及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的V_H区，及包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的V_L区；

包含分别包含SEQ ID NO:596、597及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的V_H区，及包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的V_L区；

包含分别包含SEQ ID NO:598、599及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的V_H

区，及包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的V_L区；或

包含分别包含SEQ ID NO:611、612及613的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的V_H区，及包含分别包含SEQ ID NO:614、615及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的V_L区；

(2)包含IgG4/2嵌合铰链或经修饰的IgG4铰链；IgG2/4嵌合C_H2区；及IgG4 C_H3区，任选为长度约228个氨基酸的间隔子；或SEQ ID NO:649中所示的间隔子；

(3)跨膜域，任选地，来自人类CD28的跨膜域；及

(4)细胞内信号传导区，其包含CD3-ζ(CD3ζ)链的细胞质信号传导域及T细胞共刺激分子的细胞内信号传导域。

39.如权利要求36至38中任一项的嵌合抗原受体，其中所述细胞外抗原结合域包含SEQ ID NO:617中所示的V_H区氨基酸序列及SEQ ID NO:618中所示的V_L区氨基酸序列。

40.如权利要求1至35中任一项的嵌合抗原受体，其中所述细胞内信号传导区包含活化性细胞质信号传导域。

41.如权利要求40的嵌合抗原受体，其中所述活化性细胞质信号传导域能够在T细胞中诱导初级活化信号，为T细胞受体(TCR)组分且/或包括基于免疫受体酪氨酸的活化基序(ITAM)。

42.如权利要求40或41的嵌合抗原受体，其中所述活化性细胞质信号传导域为或包含CD3-ζ(CD3ζ)链的细胞质信号传导域或其功能变体或信号传导部分。

43.如权利要求40至42中任一项的嵌合抗原受体，其中所述活化性细胞质域为人类蛋白质或来自人类蛋白质。

44.如权利要求36至39、42及43中任一项的嵌合抗原受体，其中所述细胞质信号传导域为或包含SEQ ID NO:628中所示的序列或与SEQ ID NO:628具有至少90％序列同一性的氨基酸序列。

45.如权利要求40至44中任一项的嵌合抗原受体，其中所述细胞内信号传导区进一步包含共刺激信号传导区。

46.如权利要求45的嵌合抗原受体，其中所述共刺激信号传导区包含T细胞共刺激分子的细胞内信号传导域或其信号传导部分。

47.如权利要求36至39、45及46中任一项的嵌合抗原受体，其中所述共刺激信号传导区包含CD28、4-1BB或ICOS的细胞内信号传导域或其信号传导部分。

48.如权利要求36至39及45至47中任一项的嵌合抗原受体，其中所述共刺激信号传导区包含4-1BB的细胞内信号传导域。

49.如权利要求36至39及45至48中任一项的嵌合抗原受体，其中所述共刺激信号传导区为人类蛋白质或来自人类蛋白质。

50.如权利要求36至39及45至49中任一项的嵌合抗原受体，其中所述共刺激信号传导区为或包含SEQ ID NO:626中所示的序列或与SEQ ID NO:626中所示的序列展现至少90％序列同一性的氨基酸序列。

51.如权利要求36至50中任一项的嵌合抗原受体，其中所述共刺激信号传导区处于所述跨膜域与所述细胞内信号传导区之间。

52.如权利要求1至51中任一项的嵌合抗原受体,其中所述跨膜域为或包含来自CD4、CD28或CD8的跨膜域。

53.如权利要求52的嵌合抗原受体,其中所述跨膜域为或包含来自CD28的跨膜域。

54.如权利要求1至53中任一项的嵌合抗原受体,其中所述跨膜域为人类蛋白质或来自人类蛋白质。

55.如权利要求1至54中任一项的嵌合抗原受体,其中所述跨膜域为或包含SEQ ID NO:624中所示的序列或与SEQ ID NO:624展现至少90%序列同一性的氨基酸序列。

56.如权利要求1至55中任一项的嵌合抗原受体,其中所述嵌合抗原受体自其N端至C端依序包含:所述抗原结合域、所述间隔子、所述跨膜域及所述细胞内信号传导域。

57.如权利要求1至56中任一项的嵌合抗原受体,其中(a)所述抗原结合域或所述嵌合抗原受体的结合在靶细胞表面上表达的BCMA的能力,或(b)指示在表达所述嵌合抗原受体的细胞暴露于表达表面BCMA的细胞后所述嵌合抗原受体的功能或活性的量度,在一定浓度或一定量的可溶性或脱落形式的BCMA存在下不减小或不受阻断或不显著减小或不显著受阻断,其中所述浓度或量是在相同或基本相同的条件下能够阻断或减小或者显著阻断或减小与参考抗BCMA重组受体或参考抗BMCA结合域相关的结合或功能或活性的量度,或是存在于生物样品中的浓度或量。

58.如权利要求57的嵌合抗原受体,其中所述可溶性或脱落形式的BCMA的浓度或量:

是存在于受试者或多发性骨髓瘤患者的血清或血液或血浆中的浓度或量,或存在于患有多发性骨髓瘤的患者群体或其亚型或亚群中的患者的血清、血液或血浆中的平均浓度或量,或

是在相同或基本相同的条件下对于参考抗BCMA重组受体结合或量度减小或受阻断或者显著减小或受阻断的浓度或量,所述参考抗BCMA重组受体任选为参考抗BCMA CAR。

59.如权利要求1至58中任一项的嵌合抗原受体,其中所述嵌合抗原受体是由包含SEQ ID NO:751-756中的任一者中所示的序列的多核苷酸序列或由与SEQ ID NO:751-756中的任一者中所示的序列展现至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列编码的。

60.如权利要求1至59中任一项的嵌合抗原受体,其中所述嵌合抗原受体是由包含SEQ ID NO:755及756中的任一者中所示的序列的多核苷酸序列或由与SEQ ID NO:755及756中的任一者中所示的序列展现至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列编码的。

61.如权利要求1至60中任一项的嵌合抗原受体,其中所述嵌合抗原受体是由包含SEQ ID NO:755中所示的序列的多核苷酸序列或与其展现至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列编码的。

62.如权利要求1至61中任一项的嵌合抗原受体,其中所述嵌合抗原受体是由包含SEQ ID NO:755中所示的序列的多核苷酸序列编码。

63.一种多核苷酸,其编码如权利要求1至62中任一项的嵌合抗原受体。

64.如权利要求63的多核苷酸,其中在人类细胞(任选地,人类T细胞)中表达所述多核苷酸之后,来自所述多核苷酸的RNA(任选地,信使RNA(mRNA))展现至少70%、75%、80%、85%、90%或95%RNA同质性。

65.如权利要求63或64的多核苷酸，其中所编码的所述嵌合抗原受体包含包含IgG4/2嵌合铰链或经修饰的IgG4铰链；IgG2/4嵌合C_H2区；及IgG4 C_H3区，任选为长度约228个氨基酸的间隔子；或SEQ ID NO:649中所示的间隔子，与SEQ ID NO:649具有至少95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的SEQ ID NO:649的功能变体。

66.一种编码嵌合抗原受体的多核苷酸，其包含编码以下的核酸：(a)特异性识别抗原的细胞外抗原结合域；(b)长度至少125个氨基酸的间隔子；(c)跨膜域；及(d)细胞内信号传导区，其中在人类细胞(任选地，人类T细胞)中表达所述多核苷酸之后，来自所述多核苷酸的经转录RNA(任选地，信使RNA(mRNA))展现至少70％、75％、80％、85％、90％或95％RNA同质性。

67.如权利要求63-66中任一项的多核苷酸，其中所编码的间隔子包含免疫球蛋白的一部分。

68.如权利要求63至67中任一项的多核苷酸，其中所编码的间隔子包含铰链区、C_H2区及C_H3区的序列。

69.如权利要求63、64及66至68中任一项的多核苷酸，其中

所述铰链区包含IgG4铰链区的全部或一部分和/或IgG2铰链区的全部或一部分，其中所述IgG4铰链区任选为人类IgG4铰链区，并且所述IgG2铰链区任选为人类IgG2铰链区；

所述CH2区包含IgG4 CH2区的全部或一部分和/或IgG2 CH2区的全部或一部分，其中所述IgG4 CH2区任选为人类IgG4 CH2区，并且所述IgG2 CH2区任选为人类IgG2 CH2区；且/或

所述CH3区包含IgG4 CH3区的全部或一部分和/或IgG2 CH3区的全部或一部分，其中所述IgG4 CH3区任选为人类IgG4 CH3区，并且所述IgG2 CH3区任选为人类IgG2 CH3区。

70.如权利要求63、64及66至69中任一项的多核苷酸，其中所述铰链、C_H2及C_H3包含来自IgG4的铰链区、C_H2及C_H3各自的全部或一部分。

71.如权利要求63、64及66至69中任一项的多核苷酸，其中：

所述铰链区为嵌合的，并且包含来自人类IgG4和人类IgG2的铰链区；

所述C_H2区为嵌合的，并且包含来自人类IgG4和人类IgG2的C_H2区；且/或

所述C_H3区为嵌合的，并且包含来自人类IgG4和人类IgG2的C_H3区。

72.如权利要求63、64及66至71中任一项的多核苷酸，其中所述间隔子包含IgG4/2嵌合铰链或与人类IgG4铰链区相比包含至少一个氨基酸置换的经修饰的IgG4铰链；人类IgG2/4嵌合C_H2区；及人类IgG4 C_H3区。

73.如权利要求63、64及66至72中任一项的多核苷酸，其中所编码的间隔子为或包含(i)SEQ ID NO:649中所示的序列；(ii)与SEQ ID NO:649具有至少95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的SEQ ID NO:649的功能变体；或(iii)长度至少125个氨基酸的(i)或(ii)的连续部分。

74.如权利要求63至73中任一项的多核苷酸，其中所编码的间隔子为或包含SEQ ID NO:649中所示的序列。

75.如权利要求63至74中任一项的多核苷酸，其中编码所述间隔子的核酸包含至少一个经修饰的剪接供体和/或剪接受体位点，所述经修饰的剪接供体和/或受体位点包含对应于SEQ ID NO:621中所示的序列中所含有的参考剪接供体位点和/或参考剪接受体位点的一或多个核苷酸修饰。

76.如权利要求75的多核苷酸,其中所述一或多个核苷酸修饰包含核苷酸取代。

77.如权利要求75或76的多核苷酸,其中所述参考剪接供体和/或参考剪接受体位点为典型、非典型或隐蔽的剪接位点。

78.如权利要求75至77中任一项的多核苷酸,其中:

所述一个或多个参考剪接供体和/或参考剪接受体位点的剪接位点预测得分为至少或约0.4、0.5、0.6、0.70、0.75、0.80、0.85、0.90、0.95、0.99或1.0;且/或

所述一个或多个参考剪接供体和/或参考剪接受体位点涉及剪接事件的机率预测为至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或100%。

79.如权利要求75至78中任一项的多核苷酸,其中:

所述参考剪接供体位点包含序列aatctaagtacggac(SEQ ID NO:705)、tcaactggtacgtgg(SEQ ID NO:706)、acaattagtaaggca(SEQ ID NO:707)和/或accacaggtgtatac(SEQ ID NO:708);且/或

所述参考剪接受体位点包含序列aagtttctttctgtattccaggctgaccgtggataaatctc(SEQ ID NO:742)和/或gggcaacgtgttctcttgcagtgtcatgcacgaagccctgc(SEQ ID NO:743)。

80.如权利要求75至78中任一项的多核苷酸,其中:

所述一个或多个参考剪接供体和/或参考剪接受体位点的剪接位点预测得分为至少或约0.70、0.75、0.80、0.85、0.90、0.95、0.99或1.0;且/或

所述一个或多个参考剪接供体和/或参考剪接受体位点涉及剪接事件的机率预测为至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或100%。

81.如权利要求75至78及80中任一项的多核苷酸,其中:

所述参考剪接供体位点包含序列tcaactggtacgtgg(SEQ ID NO:706);且/或

所述参考剪接受体位点包含序列aagtttctttctgtattccaggctgaccgtggataaatctc(SEQ ID NO:742)。

82.如权利要求75至81中任一项的多核苷酸,其中所述一或多个核苷酸修饰中的至少一者处于所述参考剪接受体和/或参考剪接供体位点的剪接位点连接处的1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个残基内。

83.如权利要求75至82中任一项的多核苷酸,其中所述一或多个核苷酸修饰为沉默的,和/或产生与SEQ ID NO:621相比简并的密码子,和/或不改变所编码的间隔子的氨基酸序列。

84.如权利要求75至83中任一项的多核苷酸,其中:

经修饰的剪接供体位点示于agtctaaatacggac(SEQ ID NO:661)、tcaactggtatgtgg(SEQ ID NO:662)、accatctccaaggcc(SEQ ID NO:663)和/或gccccaggtttacac(SEQ ID NO:664)中;且/或

经修饰的剪接受体位点示于cagtttcttcctgtatagtagactcaccgtggataaatcaa(SEQ ID NO:672)、gggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgc(SEQ ID NO:673)和/或cgccttgtcctccttgtcccgctcctcctgttgccggacct(SEQ ID NO:766)中。

85.如权利要求75至84中任一项的多核苷酸,其中所述经修饰的剪接供体位点示于tcaactggtatgtgg(SEQ ID NO:662)中,且/或所述经修饰的受体位点示于cagtttcttcctgtatagtagactcaccgtggataaatcaa(SEQ ID NO:672)和/或cgccttgtcctccttgtcccgctcctcct

gttgccggacct(SEQ ID NO:766)中。

86.如权利要求63至85中任一项的多核苷酸,其中所述间隔子是由SEQ ID NO:622中所示的核苷酸序列或其一部分编码的。

87.一种编码嵌合抗原受体的多核苷酸,其中所述多核苷酸包含编码以下的核酸:(a)特异性识别抗原的细胞外抗原结合域;(b)间隔子,其中所述编码核酸为或包含SEQ ID NO:622中所示的序列或编码SEQ ID NO:649中所示的氨基酸序列;(c)跨膜域;及(d)细胞内信号传导区。

88.一种编码嵌合抗原受体的多核苷酸,其中所述多核苷酸包含编码以下的核酸:(a)特异性识别抗原的细胞外抗原结合域;(b)间隔子,其中所述编码核酸由SEQ ID NO:622中所示的序列组成或基本上由SEQ ID NO:622中所示的序列组成或者编码SEQ ID NO:649中所示的氨基酸序列;(c)跨膜域;及(d)细胞内信号传导区。

89.如权利要求87或88的多核苷酸,其中在细胞中表达所述多核苷酸之后,来自所述多核苷酸的经转录RNA(任选地,信使RNA(mRNA))展现至少70%、75%、80%、85%、90%或95%RNA同质性。

90.如权利要求63至89中任一项的多核苷酸,其中,在人类细胞(任选地,人类T细胞)中表达之后,来自所述多核苷酸的经转录RNA(任选地,信使RNA(mRNA))展现其异质性与自参考多核苷酸转录的mRNA的异质性相比减小,所述参考多核苷酸编码与所述多核苷酸相同的氨基酸序列,其中所述参考多核苷酸与所述多核苷酸相比的不同之处在于在所述编码所述间隔子的核酸中存在一或多个剪接供体位点和/或一或多个剪接受体位点和/或与所述多核苷酸相比包含一或多个核苷酸修饰和/或包含SEQ ID NO:621中所示的序列。

91.如权利要求90的多核苷酸,其中所述RNA异质性减小了大于或大于约10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%或更多。

92.如权利要求90或权利要求91的多核苷酸,其中来自所述参考多核苷酸的所述经转录RNA(任选地,信使RNA(mRNA))展现大于或大于约10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%或更大的RNA异质性。

93.如权利要求63至92中任一项的多核苷酸,其中所述RNA同质性和/或异质性是通过琼脂糖凝胶电泳、基于芯片的毛细管电泳、分析型超速离心、场流动分级分离或液相层析来加以测定。

94.如权利要求63至93中任一项的多核苷酸,其中所述多核苷酸经密码子优化以用于在人类细胞中表达。

95.如权利要求63至94中任一项的多核苷酸,其中所述抗原与疾病或病状相关联或在与疾病或病状相关联的病灶的环境的细胞中进行表达。

96.如权利要求63至95中任一项的多核苷酸,其中所述疾病或病状为癌症。

97.如权利要求63至96中任一项的多核苷酸,其中所述疾病或病状为骨髓瘤、白血病或淋巴瘤。

98.如权利要求63至97中任一项的多核苷酸,其中所述抗原为B细胞成熟抗原(BCMA)、ROR1、碳酸酐酶9(CAIX)、tEGFR、Her2/neu(受体酪氨酸激酶erbB2)、L1-CAM、CD19、CD20、CD22、间皮素、CEA及B型肝炎表面抗原、抗叶酸受体、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、EGFR、上皮糖蛋白2(EPG-9)、上皮糖蛋白40(EPG-40)、EPHa2、erb-B2、erb-B3、erb-B4、erbB

二聚体、EGFR vIII、叶酸结合蛋白(FBP)、FCRL5、FCRH5、胎儿乙酰胆碱受体、GD2、GD3、G蛋白偶联受体C类5族成员D(GPRC5D)、HMW-MAA、IL-92R-α、IL-13R-α2、激酶插入域受体(kdr)、κ轻链、Lewis Y、L1细胞黏附分子(L1-CAM)、黑素瘤相关抗原(MAGE)-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、优先表达的黑素瘤抗原(PRAME)、存活素、TAG72、B7-H6、IL-13受体α2(IL-13Ra2)、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-AI MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、叶酸受体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6整合素、8H9、NCAM、VEGF受体、5T4、胎儿AchR、NKG2D配体、CD44v6、双重抗原、睾丸癌抗原、间皮素、鼠类CMV、黏蛋白1(MUC1)、MUC16、PSCA、NKG2D、NY-ESO-1、MART-1、gp100、癌胚胎抗原、ROR1、TAG72、VEGF-R2、癌胚抗原(CEA)、Her2/neu、雌激素受体、孕酮受体、肝配蛋白B2、CD123、c-Met、GD-9、O-乙酰化GD2(OGD2)、CE7、威尔姆斯肿瘤1(WT-1)、周期蛋白、周期蛋白A2、CCL-1、CD138、病原体特异性抗原。

99.如权利要求98的多核苷酸,其中所述抗原为B细胞成熟抗原(BCMA)。

100.如权利要求63至99中任一项的多核苷酸,其中所编码的抗原结合域为包含可变重链(V_H)及可变轻链(V_L)区的抗体片段。

101.如权利要求100的多核苷酸,其中:

所述V_H区为或包含与SEQ ID NO:617、115、256、519或609中的任一者中所示的V_H区氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;且

所述V_L区为或包含与SEQ ID NO:618、267、535、536或610中的任一者中所示的V_L区氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

102.如权利要求100或101的多核苷酸,其中:

所述V_H区及所述V_L区包含SEQ ID NO:617及618中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:617及618具有至少90%同一性的氨基酸序列;

所述V_H区及所述V_L区包含SEQ ID NO:256及267中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:256及267具有至少90%同一性的氨基酸序列;

所述V_H区及所述V_L区包含SEQ ID NO:519及535中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:519及535具有至少90%同一性的氨基酸序列;

所述V_H区及所述V_L区包含SEQ ID NO:115及536中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:115及536具有至少90%同一性的氨基酸序列;或

所述V_H区及所述V_L区包含SEQ ID NO:609及610中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:609及610具有至少90%同一性的氨基酸序列。

103.如权利要求100至102中任一项的多核苷酸,其中所述V_H区及所述V_L区包含SEQ ID NO:617及618中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:617及618具有至少90%同一性的氨基酸序列。

104.如权利要求100至102中任一项的多核苷酸,其中:

所述V_H区包含选自SEQ ID NO:617、115、256、519或609中的任一者的V_H区氨基酸序列内所含有的重链互补决定区1(CDR-H1)、重链互补决定区2(CDR-H2)及重链互补决定区3(CDR-H3);且

所述V_L区包含选自SEQ ID NO:618、267、535、536或610中的任一者的V_L区氨基酸序列内

所含有的轻链互补决定区1(CDR-L1)、轻链互补决定区2(CDR-L2)及轻链互补决定区3(CDR-L3)。

105.如权利要求100至104中任一项的多核苷酸,其中:

所述V_H区包含SEQ ID NO:617中所示的V_H区氨基酸序列内所含有的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;且

所述V_L区包含SEQ ID NO:618中所示的V_L区氨基酸序列内所含有的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

106.如权利要求100至102及104中任一项的多核苷酸,其中:

所述V_H区包含(a)包含选自SEQ ID NO:1、2、507或593中的任一者的氨基酸序列的CDR-H1;(b)包含选自SEQ ID NO:4、5、513或594中的任一者的氨基酸序列的CDR-H2;及(c)包含选自SEQ ID NO:7、10、157、517或595中的任一者的氨基酸序列的CDR-H3;且

所述V_L区包含(a)包含选自SEQ ID NO:33、178、380、589或601中的任一者的氨基酸序列的CDR-L1;(b)包含选自SEQ ID NO:43、183、400、590或602中的任一者的氨基酸序列的CDR-L2;及(c)包含选自SEQ ID NO:194、416、421、591或603中的任一者的氨基酸序列的CDR-L3。

107.如权利要求100至102、104及106中任一项的多核苷酸,其中:

所述V_H区包含分别包含SEQ ID NO:593、594及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且所述V_L区包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;

所述V_H区包含分别包含SEQ ID NO:2、5及157的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且所述V_L区包含分别包含SEQ ID NO:178、183及194的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;

所述V_H区包含分别包含SEQ ID NO:1、4及7的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且所述V_L区包含分别包含SEQ ID NO:380、400及416的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;

所述V_H区包含分别包含SEQ ID NO:2、5及10的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且所述V_L区包含分别包含SEQ ID NO:33、43及421的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;

所述V_H区包含分别包含SEQ ID NO:507、513及517的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且所述V_L区包含分别包含SEQ ID NO:589、590及591的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;

所述V_H区包含分别包含SEQ ID NO:596、597及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且所述V_L区包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;

所述V_H区包含分别包含SEQ ID NO:598、599及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且所述V_L区包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;或

所述V_H区包含分别包含SEQ ID NO:611、612及613的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且所述V_L区包含分别包含SEQ ID NO:614、615及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

108.如权利要求100至107中任一项的多核苷酸，其中所述V_H区包含分别包含SEQ ID NO:593、594及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且所述V_L区包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

109.如权利要求100至102、104、106及107中任一项的多核苷酸，其中所述V_H区为或包含SEQ ID NO:617、115、256、519或609中的任一者中所示的氨基酸序列；且所述V_L区为或包含SEQ ID NO:618、267、535、536或610中的任一者中所示的氨基酸序列。

110.如权利要求100至102、104、106、107及109中任一项的多核苷酸，其中：

所述V_H区为或包含SEQ ID NO:617中所示的氨基酸序列；且所述V_L区为或包含SEQ ID NO:618中所示的氨基酸序列；

所述V_H区为或包含SEQ ID NO:256中所示的氨基酸序列；且所述V_L区为或包含SEQ ID NO:267中所示的氨基酸序列；

所述V_H区为或包含SEQ ID NO:519中所示的氨基酸序列；且所述V_L区为或包含SEQ ID NO:535中所示的氨基酸序列；

所述V_H区为或包含SEQ ID NO:115中所示的氨基酸序列；且所述V_L区为或包含SEQ ID NO:536中所示的氨基酸序列；或

所述V_H区为或包含SEQ ID NO:609中所示的氨基酸序列；且所述V_L区为或包含SEQ ID NO:610中所示的氨基酸序列。

111.如权利要求100至110中任一项的多核苷酸，其中：

所述V_H区包含分别包含SEQ ID NO:593、594及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；或所述V_H区包含分别包含SEQ ID NO:611、612及613的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；且

所述V_L区包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；或所述V_L区包含分别包含SEQ ID NO:614、615及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

112.如权利要求110至111中任一项的多核苷酸，其中所述V_H区为或包含SEQ ID NO:617中所示的氨基酸序列；且所述V_L区为或包含SEQ ID NO:618中所示的氨基酸序列。

113.如权利要求100至112中任一项的多核苷酸，其中所述片段包含scFv。

114.如权利要求100至113中任一项的多核苷酸，其中所述V_H区及所述V_L区由柔性接头连接。

115.如权利要求114的多核苷酸，其中所述scFv包含接头，所述接头包含氨基酸序列GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO:361)。

116.如权利要求100至115中任一项的多核苷酸，其中所述V_H区处于所述V_L区的氨基端。

117.如权利要求100至116中任一项的多核苷酸，其中所述抗原结合域包含选自SEQ ID NO:478、278、559、560或442中的任一者的氨基酸序列或与选自SEQ ID NO:478、278、559、560或442中的任一者的氨基酸序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

118.如权利要求100至117中任一项的多核苷酸，其中所述抗原结合域包含SEQ ID NO:478中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:478中所示的氨基酸序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

119.如权利要求100至118中任一项的多核苷酸,其中所述抗原结合域包含SEQ ID NO:478中所示的氨基酸序列。

120.如权利要求100至119中任一项的多核苷酸,其中编码所述抗原结合域的核酸包含(a)SEQ ID NO:648、352、647、716或718中的任一者中所示的核苷酸序列;(b)与SEQ ID NO:648、352、647、716或718中的任一者具有至少90%序列同一性的核苷酸序列;或(c)(a)或(b)的简并序列。

121.如权利要求100至120中任一项的多核苷酸,其中所述编码所述抗原结合域的核酸包含SEQ ID NO:460、440、715、717或719中的任一者中所示的核苷酸序列。

122.如权利要求100至121中任一项的多核苷酸,其中所述编码所述抗原结合域的核酸包含SEQ ID NO:460中所示的核苷酸序列。

123.如权利要求100至116中任一项的多核苷酸,其中所述V_H区处于所述V_L区的羧基端。

124.一种编码嵌合抗原受体的多核苷酸,其包含编码以下的核酸:

(1)特异性结合人类B细胞成熟抗原(BCMA)的细胞外抗原结合域,其中所述细胞外抗原结合域包含:

(i)包含与SEQ ID NO:617中所示的V_H区氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的可变重链(V_H);及

(ii)包含与SEQ ID NO:618中的任一者中所示的V_L区氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的可变轻链(V_L)区;

(2)包含IgG4/2嵌合铰链或经修饰的IgG4铰链;IgG2/4嵌合C_H2区;及IgG4 C_H3区,任选为长度约228个氨基酸的间隔子;或SEQ ID NO:649中所示的间隔子;

(3)跨膜域,任选地,来自人类CD28的跨膜域;及

(4)细胞内信号传导区,其包含CD3-ζ(CD3ζ)链的细胞质信号传导域及T细胞共刺激分子的细胞内信号传导域。

125.如权利要求124的多核苷酸,其中:

所述V_H区包含SEQ ID NO:617中所示的V_H区氨基酸序列内所含有的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;且所述V_L区包含SEQ ID NO:618中所示的V_L区氨基酸序列内所含有的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;

所述V_H区包含分别包含SEQ ID NO:593、594及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且所述V_L区包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;

所述V_H区包含分别包含SEQ ID NO:596、597及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且所述V_L区包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;

所述V_H区包含分别包含SEQ ID NO:598、599及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且所述V_L区包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;或

所述V_H区包含分别包含SEQ ID NO:611、612及613的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且所述V_L区包含分别包含SEQ ID NO:614、615及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-

L2及CDR-L3。

126.一种编码嵌合抗原受体的多核苷酸,其包含编码以下的核酸:

(1)特异性结合人类B细胞成熟抗原(BCMA)的细胞外抗原结合域,其中所述细胞外抗原结合域包含:

包含SEQ ID NO:617中所示的V_H区氨基酸序列内所含有的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的可变重链(V_H)区;及包含SEQ ID NO:618中所示的V_L区氨基酸序列内所含有的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的可变轻链(V_L)区;或

包含分别包含SEQ ID NO:593、594及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的V_H区,及包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的V_L区;

包含分别包含SEQ ID NO:596、597及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的V_H区,及包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的V_L区;

包含分别包含SEQ ID NO:598、599及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的V_H区,及包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的V_L区;或

包含分别包含SEQ ID NO:611、612及613的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的V_H区,及包含分别包含SEQ ID NO:614、615及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的V_L区;

(2)包含IgG4/2嵌合铰链或经修饰的IgG4铰链;IgG2/4嵌合C_H2区;及IgG4 C_H3区,任选为长度约228个氨基酸的间隔子;或SEQ ID NO:649中所示的间隔子;

(3)跨膜域,任选地,来自人类CD28的跨膜域;及

(4)细胞内信号传导区,其包含CD3-ζ(CD3ζ)链的细胞质信号传导域及T细胞共刺激分子的细胞内信号传导域。

127.如权利要求124至126中任一项的多核苷酸,其中所述细胞外抗原结合域包含SEQ ID NO:617中所示的V_H区氨基酸序列及SEQ ID NO:618中所示的V_L区氨基酸序列。

128.如权利要求63至123中任一项的多核苷酸,其中所述细胞内信号传导区包含活化性细胞质信号传导域。

129.如权利要求128的多核苷酸,其中所述活化性细胞质信号传导域能够在T细胞中诱导初级活化信号,为T细胞受体(TCR)组分且/或包含基于免疫受体酪氨酸的活化基序(ITAM)。

130.如权利要求128或权利要求129的多核苷酸,其中所述活化性细胞质信号传导域为或包含CD3-ζ(CD3ζ)链的细胞质信号传导域或其功能变体或信号传导部分。

131.如权利要求128-130中任一项的多核苷酸,其中所述活化性细胞质域为人类蛋白质或来自人类蛋白质。

132.如权利要求124至127、130及131中任一项的多核苷酸,其中所述细胞质信号传导域为或包含SEQ ID NO:628中所示的序列或与SEQ ID NO:628具有至少90%序列同一性的氨基酸序列。

133.如权利要求124至127及130至132中任一项的多核苷酸,其中编码所述细胞质信号

传导域的核酸为或包含SEQ ID NO:627中所示的序列或为其经密码子优化的序列和/或简并序列。

134.如权利要求124至127及130至133中任一项的多核苷酸,其中所述编码所述细胞质信号传导域的核酸为或包含SEQ ID NO:652中所示的序列。

135.如权利要求128至134中任一项的多核苷酸,其中所述细胞内信号传导区进一步包含共刺激信号传导区。

136.如权利要求135的多核苷酸,其中所述共刺激信号传导区包含T细胞共刺激分子的细胞内信号传导域或其信号传导部分。

137.如权利要求124至127、135及136的多核苷酸,其中所述共刺激信号传导区包含CD28、4-1BB或ICOS的细胞内信号传导域或其信号传导部分。

138.如权利要求124至127及135至137中任一项的多核苷酸,其中所述共刺激信号传导区包含4-1BB的细胞内信号传导域。

139.如权利要求124至127及135至138中任一项的多核苷酸,其中所述共刺激信号传导区为人类蛋白质或来自人类蛋白质。

140.如权利要求124至127及135至139中任一项的多核苷酸,其中所述共刺激信号传导区为或包含SEQ ID NO:626中所示的序列或与SEQ ID NO:626中所示的序列展现至少90%序列同一性的氨基酸序列。

141.如权利要求124至127及135至140中任一项的多核苷酸,其中编码所述共刺激区的核酸为或包含SEQ ID NO:625中所示的序列或为其经密码子优化的序列和/或简并序列。

142.如权利要求124至127及135至141中任一项的多核苷酸,其中所述编码所述共刺激信号传导区的核酸包含SEQ ID NO:681中所示的序列。

143.如权利要求63至139中任一项的多核苷酸,其中所述细胞内信号传导区包含SEQ ID NO:628中所示的序列或与SEQ ID NO:628具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列,及SEQ ID NO:626中所示的序列或与SEQ ID NO:626中所示的序列展现至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

144.如权利要求63至139及143中任一项的多核苷酸,其中所述细胞内信号传导区为或包含SEQ ID NO:628及SEQ ID NO:626中所示的序列。

145.如权利要求124至127、135至137、139及144中任一项的多核苷酸,其中所述共刺激信号传导区包含CD28的细胞内信号传导域。

146.如权利要求63至139及145中任一项的多核苷酸,其中所述细胞内信号传导区包含SEQ ID NO:628中所示的序列或与SEQ ID NO:628具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列,及SEQ ID NO:680中所示的序列或与SEQ ID NO:680中所示的序列展现至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

147.如权利要求63至139、145及146中任一项的多核苷酸,其中所述细胞内信号传导区为或包含SEQ ID NO:628及SEQ ID NO:680中所示的序列。

148.如权利要求135至147中任一项的多核苷酸,其中所述共刺激信号传导区处于所述跨膜域与所述细胞内信号传导区之间。

149.如权利要求63至148中任一项的多核苷酸，其中所述跨膜域为或包含来自CD4、CD28或CD8的跨膜域。

150.如权利要求149的多核苷酸，其中所述跨膜域为或包含来自CD28的跨膜域。

151.如权利要求63至150中任一项的多核苷酸，其中所述跨膜域为人类蛋白质或来自人类蛋白质。

152.如权利要求63至151中任一项的多核苷酸，其中所述跨膜域为或包含SEQ ID NO:624中所示的序列或与SEQ ID NO:624展现至少90％序列同一性的氨基酸序列。

153.如权利要求63至152中任一项的多核苷酸，其中编码所述跨膜域的核酸为或包含SEQ ID NO:623中所示的序列或为其经密码子优化的序列和/或简并序列。

154.如权利要求153的多核苷酸，其中所述编码所述跨膜域的核酸包含SEQ ID NO:688中所示的序列。

155.如权利要求63至154中任一项的多核苷酸，其中所编码的所述嵌合抗原受体自其N端至C端依序包含：所述抗原结合域、所述间隔子、所述跨膜域及所述细胞内信号传导区。

156.如权利要求63至155中任一项的多核苷酸，其中所述多核苷酸进一步编码截短的受体。

157.如权利要求63至156中任一项的多核苷酸，其中所编码的所述抗原结合域和/或所编码的所述嵌合抗原受体的结合或指示所编码的所述嵌合抗原受体在暴露于表达表面BCMA的细胞后的功能或活性的量度在可溶性或脱落形式的BCMA存在下不减小或不受阻断或不显著减小或不显著受阻断。

158.如权利要求157的多核苷酸，其中所述可溶性或脱落形式的BCMA的浓度或量对应于存在于受试者或多发性骨髓瘤患者的血清或血液或血浆中的浓度或量或在所述疾病或病症的患者群体中的平均浓度或量，或所述可溶性或脱落形式的BCMA所处的浓度或量使得在相同分析中，表达参考抗BCMA重组受体(任选地，参考抗BCMACAR)的细胞的结合或量度减小或受阻断或显著减小或受阻断。

159.如权利要求63至158中任一项的多核苷酸，其中所述多核苷酸包含SEQ ID NO:751-756中的任一者中所示的序列或与SEQ ID NO:751-756中的任一者中所示的序列展现至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的序列，且所编码的受体保留结合于BCMA的功能且保留减小的RNA异质性。

160.如权利要求63至159中任一项的多核苷酸，其中所述多核苷酸包含SEQ ID NO:755及756中的任一者中所示的序列或与SEQ ID NO:755及756中的任一者中所示的序列展现至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的序列，且所编码的受体保留结合于BCMA的功能且保留减小的RNA异质性。

161.如权利要求63至160中任一项的多核苷酸，其中所述多核苷酸包含SEQ ID NO:755中所示的序列或与其展现至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的序列，且所编码的受体保留结合于BCMA的功能且保留减小的RNA异质性。

162.如权利要求63至161中任一项的多核苷酸，其中所述多核苷酸包含SEQ ID NO:755中所示的序列，且所编码的受体保留结合于BCMA的功能且保留减小的RNA异质性。

163.一种载体，其包含如权利要求63至162中任一项的多核苷酸。

164.如权利要求163的载体，其中所述载体为病毒载体。

165.如权利要求164的载体，其中所述病毒载体为逆转录病毒载体。

166.如权利要求164或165的载体，其中所述病毒载体为慢病毒载体。

167.一种嵌合抗原受体，其由如权利要求63至162中任一项的多核苷酸编码。

168.一种经工程改造的细胞，其包含如权利要求1至62及167中任一项的嵌合抗原受体。

169.一种经工程改造的细胞，其包含如权利要求63至162中任一项的多核苷酸或如权利要求163至166中任一项的载体。

170.如权利要求168或169的经工程改造的细胞，其中所述细胞为免疫细胞。

171.如权利要求168至170中任一项的经工程改造的细胞，其中所述免疫细胞为获自受试者的原代细胞。

172.如权利要求170或171的经工程改造的细胞，其中所述免疫细胞为NK细胞或T细胞。

173.如权利要求170至172中任一项的经工程改造的细胞，其中所述免疫细胞为T细胞，且所述T细胞为CD4+和/或CD8+T细胞。

174.如权利要求168至173中任一项的经工程改造的细胞，其中所述细胞包含编码所述嵌合抗原受体的经转录RNA(任选地，信使RNA(mRNA))，所述RNA展现至少70％、75％、80％、85％、90％或95％RNA同质性。

175.如权利要求168至174中任一项的经工程改造的细胞，其中所述细胞包含编码所述嵌合抗原受体的经转录RNA(任选地，信使RNA(mRNA))，所述RNA展现其异质性与处于编码参考嵌合抗原受体的细胞中的经转录mRNA的异质性相比减小，所述参考嵌合抗原受体包含与所述嵌合抗原受体相同的氨基酸序列，但由在编码所述CAR的多核苷酸中包含一或多个核苷酸差异的不同多核苷酸序列编码，且/或其中所述参考嵌合抗原受体是由在所述编码所述间隔子的核酸中包含一或多个剪接供体位点和/或一或多个剪接受体位点的多核苷酸编码。

176.如权利要求175的经工程改造的细胞，其中所述RNA异质性减小了大于或大于约10％、15％、20％、25％、30％、40％、50％或更多。

177.如权利要求175或176的经工程改造的细胞，其中编码所述参考CAR的多核苷酸包含编码所述参考CAR的经转录RNA(任选地，信使RNA(mRNA))，所述RNA展现大于或大于约10％、15％、20％、25％、30％、40％、50％或更大的RNA异质性。

178.如权利要求174至177中任一项的经工程改造的细胞，其中所述RN的A同质性和/或异质性是通过琼脂糖凝胶电泳、基于芯片的毛细管电泳、分析型超速离心、场流动分级分离或液相层析来加以测定。

179.如权利要求168至178中任一项的经工程改造的细胞，其中，在多个这类经工程改造的细胞当中，在所述多个细胞中少于或少于约10％、9％、8％、7％、5％、4％、3％、2％或1％的细胞包含展现紧张性(tonic)信号传导和/或与抗原无关的活性或信号传导的嵌合抗原受体。

180.一种组合物，其包含如权利要求1至62及167中任一项的嵌合抗原受体、如权利要求63至162中任一项的多核苷酸或如权利要求163至166中任一项的载体。

181.一种组合物，其包含如权利要求168至179中任一项的经工程改造的细胞。

182.如权利要求181的组合物，其中所述组合物包含CD4+及CD8+T细胞，且CD4+与CD8+T细胞的比率为自或自约1:3至3:1。

183.如权利要求180至182中任一项的组合物，其进一步包含药学上可接受的赋形剂。

184.一种治疗方法，其包含向患有疾病或病症的受试者施用如权利要求168至179中任一项的经工程改造的细胞或如权利要求180至183中任一项的组合物。

185.如权利要求184的方法，其中所述方法包括施用一定剂量的所述经工程改造的细胞或包含一定剂量的所述经工程改造的细胞的组合物。

186.如权利要求168至179中任一项的经工程改造的细胞或如权利要求180至183中任一项的组合物在制造用于治疗疾病或病症的药物中的用途。

187.如权利要求168至179中任一项的经工程改造的细胞或如权利要求180至183中任一项的组合物用于治疗疾病或病症的用途。

188.如权利要求186或权利要求187的用途，其中所述经工程改造的细胞或所述组合物供在治疗方案中使用，其中所述治疗方案包括施用一定剂量的所述经工程改造的细胞或包含一定剂量的所述经工程改造的细胞的组合物。

189.如权利要求184或权利要求185的方法或如权利要求186-188中任一项的用途，其中所述疾病或病症与B细胞成熟抗原(BCMA)的表达相关联，任选为B细胞相关病症。

190.如权利要求184至189中任一项的方法或用途，其中所述与BCMA相关联的疾病或病症为自体免疫疾病或病症。

191.如权利要求185至190中任一项的方法或用途，其中所述与BCMA相关联的疾病或病症为癌症。

192.如权利要求191的方法或用途，其中所述癌症为表达BCMA的癌症。

193.如权利要求191或192的方法或用途，其中所述癌症为B细胞恶性肿瘤。

194.如权利要求191至193中任一项的方法或用途，其中所述癌症为淋巴瘤、白血病或浆细胞恶性肿瘤。

195.如权利要求194的方法或用途，其中所述癌症为淋巴瘤，且所述淋巴瘤为伯基特氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤NHL)、霍奇金氏淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、滤泡性淋巴瘤、小无裂细胞淋巴瘤、黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(MALT)、边缘区淋巴瘤、脾淋巴瘤、结节单核细胞样B细胞淋巴瘤、免疫母细胞淋巴瘤、大细胞淋巴瘤、弥漫性混合细胞淋巴瘤、肺部B细胞血管中心性淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、原发性纵隔B细胞淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤(LPL)或套细胞淋巴瘤(MCL)。

196.如权利要求195的方法或用途，其中所述癌症为白血病，且所述白血病为慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、浆细胞白血病或急性淋巴细胞性白血病(ALL)。

197.如权利要求194的方法或用途，其中所述癌症为浆细胞恶性肿瘤，且所述浆细胞恶性肿瘤为多发性骨髓瘤(MM)或浆细胞瘤。

198.如权利要求191至194及197中任一项的方法或用途，其中所述癌症为多发性骨髓瘤(MM)。

199.如权利要求185及188-198中任一项的方法或用途，其中所述经工程改造的T细胞的剂量包括在或约1 x 10^7个CAR表达性T细胞与在或在约2 x 10^9个CAR表达性T细胞之间，或在或约之间。

200.如权利要求185及188-199中任一项的方法或用途，其中所述经工程改造的T细胞的剂量包括在或约2.5 x 10^7个CAR表达性T细胞与在或在约1.2 x 10^9个CAR表达性T细胞之间、在或约5 x 10^7个CAR表达性T细胞与在或在约4.5 x 10^8个CAR表达性T细胞之间、在或约1.5 x 10^8个CAR表达性T细胞与在或在约3.0 x 10^8个CAR表达性T细胞之间。

201.如权利要求185及188-200中任一项的方法或用途，其中所述经工程改造的T细胞的剂量包括在或在约2.5 x 10^7、在或在约5.0 x 10^7、在或在约1.5 x 10^8、在或在约3.0 x 10^8、在或在约4.5 x 10^8、在或在约8.0 x 10^8、或在或在约1.2 x 10^9个CAR表达性T细胞。

202.如权利要求185及188-201中任一项的方法或用途，其中所述经工程改造的T细胞的剂量包括在或在约5.0 x 10^7、在或在约1.5 x 10^8、在或在约3.0 x 10^8、或在或在约4.5 x 10^8个CAR表达性T细胞。

203.如权利要求185及188-202中任一项的方法或用途，其中所述经工程改造的T细胞的剂量以$CD4^+$CAR表达性T细胞与$CD8^+$CAR表达性T细胞的一定比率和/或以$CD4^+$T细胞与$CD8^+$T细胞的一定比率包括$CD4^+$T细胞和$CD8^+$T细胞的组合，该比率为或约为1:1，或介于约1:3与约3:1之间。

204.如权利要求185及188-203中任一项的方法或用途，其中在所述一定剂量的经工程改造的T细胞中少于约25％、20％、15％、10％、9％、8％、7％、6％、5％、4％、3％、2％或1％的所述CAR表达性T细胞表达细胞凋亡标记物，任选地表达膜联蛋白V或活性半胱天冬酶3。

205.如权利要求185及188-204中任一项的方法或用途，其中在所述一定剂量的经工程改造的T细胞中少于5％、4％、3％、2％或1％的CAR表达性T细胞表达膜联蛋白V或活性半胱天冬酶3。

206.如权利要求184、185及188-205中任一项的方法或用途，其中在所述施用之前，受试者已接受淋巴耗乏疗法，该淋巴耗乏疗法包括每天以在或在约20-40mg/m^2(任选地在或在约30mg/m^2)所述受试者的体表面积施用氟达拉滨持续2-4天，和/或每天以在或在约200-400mg/m^2(任选在或在约300mg/m^2)所述受试者的体表面积施用环磷酰胺持续2-4天。

207.如权利要求184、185和188-206中任一项的方法或用途，其中所述受试者已接受淋巴耗乏疗法，该淋巴耗乏疗法包括每天以在或在约30mg/m^2所述受试者的体表面积施用氟达拉滨，和每天以在或在约300mg/m^2所述受试者的体表面积施用环磷酰胺，持续3天。

208.如权利要求184、185和188-207中任一项的方法或用途，其中在施用所述剂量的细胞时或之前，受试者已经接受三种或更多种用于所述疾病或病状的在先疗法，任选四种或更多种在先疗法，任选地所述在先疗法选自：

自体干细胞移植(ASCT)；

免疫调节剂；

蛋白酶体抑制剂；和

抗CD38抗体。

209.如权利要求208中任一项的方法或用途，其中所述免疫调节剂选自沙利度胺(thalidomide)、来那度胺(lenalidomide)和泊马度胺(pomalidomide)。

210.如权利要求208或权利要求209的方法或用途，其中所述蛋白酶体抑制剂选自硼替佐米(bortezomib)、卡非佐米(carfilzomib)和伊沙佐米(ixazomib)。

211.如权利要求208-210中任一项的方法或用途，其中所述抗CD38抗体是或包含达雷

木单抗(daratumumab)。

212.如权利要求184、185及188-211中任一项的方法或用途,其中,在施用所述剂量的细胞时和/或在淋巴耗乏化学疗法或白细胞去除术时,所述受试者尚未具有活性的或历史性的浆细胞白血病(PCL)。

213.如权利要求184、185及188-212中任一项的方法或用途,其中在施用所述剂量的细胞时,所述受试者已发展为继发性浆细胞白血病(PCL)。

214.如权利要求184、185及188-213中任一项的方法或用途,其中,在施用时,所述受试者:

已经在用于多发性骨髓瘤的至少3种或4种在先疗法后复发或难治;

是成年受试者或25、35岁或以上;

诊断为多发性骨髓瘤的时间为约4年或2-15年或2-12年;

曾接受过约10个或3至15个或4至15个用于多发性骨髓瘤的在先方案;已经对于硼替佐米、卡非佐米、来那度胺、泊马度胺和/或抗CD38单克隆抗体难治或不反应;

已进行过在先自体干细胞移植或尚未进行过在先自体干细胞移植;和/或具有IMWG高风险细胞遗传学。

215.如权利要求184-214中任一项的方法或用途,其中所述方法能够任选在起始所述施用之后的指定时间点,在一群患有所述受试者的所述疾病或病状的受试者中的至少一个受试者或至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、60%、70%、80%、90%或95%的受试者中实现指定的响应或结果,任选地其中所述一群受试者具有与通过所述方法治疗的受试者至少相同的在先治疗数目、预后或预后因素、亚型、继发性涉及(secondary involvement)或一种或多种其它指定的患者特征,其中:

所述响应选自客观响应(OR)、完全响应(CR)、严格完全响应(sCR)、非常好的部分响应(VGPR)、部分响应(PR)和最小响应(MR);

所述响应或结果为或包含OR;

所述响应或结果为或包含CR。

216.如权利要求215的方法或用途,其中所述响应或结果为OR,并且在所述群中至少40%、至少50%、至少60%、至少70%或至少80%的受试者中实现。

217.如权利要求215的方法或用途,其中所述响应或结果是CR或sCR,并且在所述群中至少20%、30%或40%的受试者中实现。

218.如权利要求215-217中任一项的方法或用途,其中所述细胞的剂量少于1.5 x 10^8个细胞或少于1.5 x 10^8个CAR+T细胞或少于3 x 10^8个CAR+T细胞或少于4.5 x 10^8个CAR+T细胞。

219.如权利要求215-217中任一项的方法或用途,其中所述细胞的剂量为或少于1.5 x 10^8个细胞或少于1.5 x 10^8个CAR+T细胞。

220.如权利要求215-219中任一项的方法或用途,其中,所述细胞的剂量为或约为5 x 10^7个细胞或CAR+T细胞。

221.如权利要求215-219中任一项的方法或用途,其中所述细胞的剂量为或约为1.5 x 10^8个细胞或CAR+T细胞。

222.如权利要求215-219中任一项的方法或用途,其中所述细胞的剂量为或约为3 x

10^8个细胞或CAR+T细胞。

223.如权利要求215-219中任一项的方法或用途，其中所述细胞的剂量为或约为4.5 x 10^8个细胞或CAR+T细胞。

224.如权利要求215-223中任一项的方法或用途，其中所述响应或结果包括或进一步包括不存在3级或更高或者4级或更高的神经毒性、不存在3级或更高或者4级或更高的细胞因子释放综合征。

225.如权利要求215-224中任一项的方法或用途，其中所述经工程改造的T细胞的剂量包括在或在约5.0 x 10^7个、在或在约1.5 x 10^8个、在或在约3.0 x 10^8个、或在或在约4.5 x 10^8个CAR表达性T细胞。

226.如权利要求215-225中任一项的方法或用途，其中所述经工程改造的T细胞的剂量包括在或在约5.0 x 10^7个CAR表达性T细胞。

227.如权利要求215-225中任一项的方法或用途，其中所述经工程改造的T细胞的剂量包括在或在约1.5 x 10^8个CAR表达性T细胞。

228.如权利要求215-225中任一项的方法或用途，其中所述经工程改造的T细胞的剂量包括在或在约3 x 10^8个CAR表达性T细胞。

229.如权利要求215-225中任一项的方法或用途，其中所述经工程改造的T细胞的剂量包括在或在约4.5 x 10^8个CAR表达性T细胞。

230.如权利要求168-179中任一项的细胞或如权利要求180-183中任一项的组合物，其中，在施用一定剂量的CAR+细胞之后，所述细胞或组合物能够，任选在起始所述施用之后的指定时间点，在一群受试者或其可评估的受试者中的至少在一个受试者或至少10％、至少20％、至少30％、至少40％、至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％的受试者中实现指定的响应或结果，其中所述一群受试者是患有多发性骨髓瘤的一群受试者。

231.如权利要求230的细胞或组合物，其中所述响应或结果的实现是在起始施用后的指定时间，即在所述起始后的1、2、3、6、9或12个月。

232.如权利要求231的细胞或组合物，其中所述响应或结果的实现是在起始施用后的指定时间，即在所述起始后的1、2或3个月。

233.如权利要求230的细胞或组合物，其中：

所述一群受试者是患有复发性或难治性多发性骨髓瘤的受试者；

所述一群受试者是患有复发性或难治性多发性骨髓瘤的受试者，其已经施用至少3种用于多发性骨髓瘤的在先疗法并且在至少3种用于多发性骨髓瘤的在先疗法之后复发或难治，所述在先疗法任选地包括免疫调节剂；蛋白酶体抑制剂；和/或抗CD38抗体；

所述一群受试者是患有复发性或难治性多发性骨髓瘤的受试者，其已经施用至少3种用于多发性骨髓瘤的在先疗法并且在至少3种用于多发性骨髓瘤的在先疗法之后复发或难治，所述在先疗法任选地包括免疫调节剂；蛋白酶体抑制剂；和/或抗CD38抗体和/或自体干细胞移植；

所述一群受试者是在所述施用时不具有活性的浆细胞白血病(PCL)或不具有历史性的PCL的受试者；

所述一群受试者是在施用所述细胞之前已经发展继发性浆细胞白血病(PCL)的受试

者；

所述一群受试者是或包括患有复发性或难治性多发性骨髓瘤的受试者，其已经施用至少4种或平均至少10种用于多发性骨髓瘤的在先疗法并且在至少4种或平均至少10种用于多发性骨髓瘤的在先疗法之后复发或难治；

所述一群受试者由成年受试者组成或包括成年受试者；

所述一群受试者自诊断的中值时间为4年和/或自诊断的时间范围为2至12年；

所述一群受试者已经接受中值为10个的在先方案或介于3个与15个之间或4个与15个之间的用于多发性骨髓瘤的在先疗法；

所述一群受试者包括对于硼替佐米、卡非佐米、来那度胺、泊马度胺和抗CD38单克隆抗体难治的受试者；

所述一群受试者包括已经进行在先自体干细胞移植的受试者；和/或

所述一群受试者包括具有IMWG高风险细胞遗传学的受试者。

234.如权利要求233的细胞或组合物，其中所述免疫调节剂选自沙利度胺、来那度胺和泊马度胺，所述蛋白酶体抑制剂选自硼替佐米、卡非佐米和伊沙佐米，且/或所述抗CD38抗体是或包含达雷木单抗。

235.如权利要求230至234中任一项的细胞或组合物，其中：

所述响应或结果选自：客观响应(OR)、完全响应(CR)、严格完全响应(sCR)、非常好的部分响应(VGPR)、部分响应(PR)和最小响应(MR)，任选地基于国际骨髓瘤工作小组(IMWG)统一响应标准；

所述响应或结果是或包含OR，任选地基于国际骨髓瘤工作小组(IMWG)统一响应标准；或

所述响应或结果是或包含CR，任选地基于国际骨髓瘤工作小组(IMWG)统一响应标准。

236.如权利要求230至235中任一项的细胞或组合物，其中所述响应或结果是或包含OR。

237.如权利要求230至236中任一项的细胞或组合物，其中所述剂量能够在所述群体中的至少40％、至少50％、至少60％、至少70％或至少80％的受试者中实现所述响应或结果。

238.如权利要求230至235中任一项的细胞或组合物，其中所述响应或结果是或包含CR或sCR。

239.如权利要求230至238中任一项的细胞或组合物，其中所述剂量能够在所述群体中的至少20％、至少30％或至少40％的受试者中实现所述响应或结果。

240.如权利要求230至239中任一项的细胞或组合物，其中

所述能够实现所述响应或结果的剂量为少于1.5 x 10^8个细胞；

所述能够实现所述响应或结果的剂量为少于1.5 x 10^8个CAR+T细胞。

241.如权利要求230至240中任一项的细胞或组合物，其中

所述能够实现所述响应或结果的剂量为少于1.5 x 10^8个细胞；

所述能够实现所述响应或结果的剂量为少于1.5 x 10^8个CAR+T细胞；

所述能够实现所述响应或结果的剂量为少于3 x 10^8个CAR+T细胞；或

所述能够实现所述响应或结果的剂量为少于或少于4.5 x 10^8个CAR+T细胞。

242.如权利要求230至241中任一项的细胞或组合物，其中

所述能够实现所述响应或结果的剂量为少于1 x 10^8个细胞

所述能够实现所述响应或结果的剂量为少于3 x 10^8个CAR+T细胞。

243.如权利要求230至242中任一项的细胞或组合物,其中所述能够实现所述响应或结果的剂量为或为约5 x 10^7个细胞,或者为或为约5 x 10^7个CAR+T细胞。

244.如权利要求230至243中任一项的细胞或组合物,其中所述能够实现所述响应或结果的剂量为或为约1.5 x 10^8个细胞或CAR+T细胞。

245.如权利要求230至244中任一项的细胞或组合物,其中所述能够实现所述响应或结果的剂量为或为约3 x 10^8个细胞或CAR+T细胞。

246.如权利要求230至245中任一项的细胞或组合物,其中所述能够实现所述响应或结果的剂量为或为约4.5×10^8个细胞或CAR+T细胞。

247.如权利要求230至246中任一项的细胞或组合物,其中所述响应或结果包括或进一步包括不存在3级或更高或者4级或更高的神经毒性、不存在3级或更高或者4级或更高的细胞因子释放综合征。

248.一种测定转基因的经转录核酸的异质性的方法,所述方法包含:

a)使用至少一种5′及3′引物对使经转录核酸扩增,其中至少一对包含与所述经转录核酸的5′非翻译区(5′UTR)内的核酸序列互补的5′引物及与所述经转录核酸的3′非翻译区(3′UTR)内的核酸序列互补的3′引物,以产生一或多种扩增产物;及

b)检测所述扩增产物,其中存在来自至少一种5′及3′引物对的两种或更多种扩增产物指示所述扩增产物中的异质性。

249.如权利要求248的方法,其中在b)中所检测的差异为所述扩增的转录本的不同长度。

250.如权利要求248的方法,其中在b)中的差异为在所述扩增的转录本的层析概况中的差异。

251.如权利要求248至250中任一项的方法,其中所述扩增产物中的差异是通过琼脂糖凝胶电泳、基于芯片的毛细管电泳、分析型超速离心、场流动分级分离或层析来加以测定。

252.如权利要求248至251中任一项的方法,其中所述5′引物对自所述经转录核酸的启动子区转录的序列具特异性。

253.如权利要求248至252中任一项的方法,其中所述经转录核酸是使用对所述多核苷酸的氨基酸编码序列内的序列和/或经转录的前mRNA的3′非翻译区具特异性的3′引物来加以扩增。

254.如权利要求248至253中任一项的方法,其中所述3′引物对所述经转录的前mRNA的所述3′非翻译区的聚腺苷酸化序列或增强子区具特异性。

255.如权利要求248至254中任一项的方法,其中步骤a)是通过单个扩增反应使用单个5′及3′引物对来实现,所述引物对包含与所述经转录的核酸的5′非翻译区(5′UTR)内的核酸序列互补的5′引物及与3′非翻译区(3′UTR)内的核酸序列互补的3′引物。

256.如权利要求248至255中任一项的方法,其中步骤a)是通过平行或后续扩增反应使用第一5′及3′引物对、第二5′及3′引物对及任选地另外的5′及3′引物对来实现,其中:

所述第一5′及3′引物对含有与所述经转录核酸的5′UTR内的核酸序列互补的5′引物及与所述经转录核酸的3′UTR内的核酸序列互补的3′引物;

所述第二5′及3′引物对含有其序列与所述核酸转录本的经翻译序列的一部分互补的5′引物及其序列与所述转录本的3′UTR内的核酸序列互补的3′引物;且

所述任选地另外的5′及3′引物对各自含有与所述转录本的经翻译区内的序列互补的序列。

257.如权利要求256的方法,其中这类平行或后续扩增反应使所述转录本的重叠部分扩增。

258.如权利要求248至257中任一项的方法,其中扩增产物预测为长度约1.5千碱基、2千碱基、2.5千碱基、3千碱基、3.5千碱基、4千碱基、4.5千碱基、5千碱基、5.5千碱基、6千碱基、7千碱基或8千碱基。

259.如权利要求248至258中任一项的方法,其中检测为具有异质性的经转录核酸被鉴别为用于一或多个剪接位点的移除的转基因候选者。

260.如权利要求259的方法,其中所述转基因候选者的经转录核酸在细胞中表达之后展现至少或至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或更高的异质性。

261.一种减小所表达转基因转录本的异质性的方法,所述方法包含:

a)根据如权利要求259或260的方法来鉴别用于剪接位点移除的转基因候选者;

b)鉴别一或多个潜在的剪接供体和/或剪接受体位点;及

c)对在b)中所鉴别的所述一或多个潜在的剪接供体和/或剪接受体位点处或附近的核酸序列进行修饰,从而产生经修饰的多核苷酸。

262.如权利要求261的方法,其进一步包含:d)如同步骤a)中,评定用于剪接位点移除的转基因候选性。

263.如权利要求262的方法,其进一步包含e)重复步骤b)-d),直至步骤d)中的转录本的异质性与如在步骤a)中所测定的转录本异质性相比减小为止。

264.如权利要求261至263中任一项的方法,其中所述一或多个潜在的剪接供体和/或剪接受体位点展现剪接事件的得分为约或至少约0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95或1.0,且/或所述一或多个潜在的剪接供体和/或剪接受体位点涉及剪接事件的机率预测为至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或100%。

265.如权利要求261至264中任一项的方法,其中剪接供体位点及剪接受体位点独立地加以鉴别。

266.如权利要求261至265中任一项的方法,其中所述一或多个剪接受体和/或供体位点为典型、非典型和/或隐蔽的剪接受体和/或供体位点。

267.如权利要求261至266中任一项的方法,其中所述转基因为嵌合抗原受体或嵌合抗原受体的一部分。

268.如权利要求267的方法,其中所述CAR多肽包含抗原结合域、间隔子、跨膜区及细胞内信号传导区,所述抗原结合域包含包含可变重链(V_H)及可变轻链(V_L)的抗体片段任选单链抗体片段(scFv)。

269.如权利要求267或权利要求268的方法,其中所述经修饰的多核苷酸不在所编码的CAR多肽的抗原结合域的编码序列内经修饰。

270.如权利要求261至269中任一项的方法,其中在所述多核苷酸的修饰后,所述转基

因的所编码的氨基酸序列不变。

271.如权利要求261至270中任一项的方法，其中自所述经修饰的多核苷酸转录的RNA展现在细胞中表达未经修饰的多核苷酸之后至少或至少约70％、75％、80％、85％、90％或95％同质性。

272.如权利要求248至271中任一项的方法，其中所述细胞为人类细胞。

273.如权利要求248至272中任一项的方法，其中所述细胞为T细胞。

274.如权利要求248至273中任一项的方法，其中所述方法为计算机实施的方法，且其中一或多个步骤a)-c)在包含一或多个处理器及内存的电子装置处进行。

275.一种包含处理器及内存的计算机系统，所述内存包含可操作以使所述处理器进行如权利要求248至274中任一项的方法中的任何一或多个步骤的指令。

对B细胞成熟抗原(BCMA)具有特异性的嵌合抗原受体

相关申请的交叉引用

本申请要求享有以下美国临时申请的优先权:2017年11月1日提交的名称为“对B细胞成熟抗原具有特异性的嵌合抗原受体及编码多核苷酸(CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS SPECIFIC FOR B-CELL MATURATION ANTIGEN AND ENCODING POLYNUCLEOTIDES)”的美国临时申请62/580,439、2017年11月1日提交的名称为“对B细胞成熟抗原具有特异性的嵌合抗原受体及编码多核苷酸”的美国临时申请第62/580,445号、2017年11月7日提交的名称为“对B细胞成熟抗原具特异性的嵌合抗原受体及编码多核苷酸”的美国临时申请第62/582,932号、2017年11月7日提交的名称为“对B细胞成熟抗原具有特异性的嵌合抗原受体及编码多核苷酸”的美国临时申请第62/582,938号、2017年12月8日提交的名称为“对B细胞成熟抗原具有特异性的嵌合抗原受体及编码多核苷酸”的美国临时申请第62/596,765号、2017年12月8日提交的名称为“对B细胞成熟抗原具有特异性的嵌合抗原受体及编码多核苷酸”的美国临时申请第62/596,763号、2018年1月8日提交的名称为“对B细胞成熟抗原具有特异性的嵌合抗原受体及编码多核苷酸”的美国临时申请第62/614,960号、2018年1月8日提交的名称为“对B细胞成熟抗原具特异性的嵌合抗原受体及编码多核苷酸”的美国临时申请第62/614,963号、2018年5月1日提交的名称为“对B细胞成熟抗原具有特异性的嵌合抗原受体及编码多核苷酸”的美国临时申请第62/665,442号及2018年5月1日提交的名称为“评定重组抗原受体的活性的方法(METHOD OF ASSESSING ACTIVITY OF RECOMBINANT ANTIGEN RECEPTORS)”的美国临时申请第62/665,447号,其内容以全文引用的方式并入。

序列表以引用的方式并入

本申请与电子格式的序列表一起提交。序列表以2018年11月1日生成的名称为735042009940SeqList.txt的文件形式提供,其大小为593千字节。电子格式的序列表中的信息以全文引用的方式并入。

技术领域

本公开在一些方面中涉及嵌合抗原受体(CAR),其含有对B细胞成熟抗原(BCMA)具特异性的抗体部分;及编码对BCMA具特异性的CAR的多核苷酸。本公开进一步涉及含有此类BCMA结合受体的经基因工程改造的细胞,及其在过继性细胞疗法中的用途。

背景技术

B细胞成熟抗原(BCMA)为在成熟B淋巴细胞上表达的III型跨膜蛋白。在BCMA结合于其配体(TNF家族的B细胞活化子(BAFF)或增殖诱导性配体(APRIL))后,将促存活细胞信号递送至B细胞,已发现该递送为浆细胞存活所需要的。BCMA的表达已与若干疾病有关,包括癌症、自身免疫性疾病及感染性疾病。归因于BCMA在各种疾病及病状(包括癌症)中的作用,BCMA为治疗标靶。可获得各种结合BCMA的嵌合抗原受体(CAR)及表达此类CAR的细胞。然而,仍需要经改良的结合BCMA的CAR及经工程改造的表达BCMA-CAR的靶向细胞,诸如用于过继性细胞疗法中使用。本文提供满足此类需求的实施方案。

发明内容

提供编码嵌合抗原受体的多核苷酸，其含有编码以下的核酸：(a)特异性识别抗原的细胞外抗原结合域；(b)长度至少125个氨基酸的间隔子；(c)跨膜域；及(d)细胞内信号传导区，其中在于细胞中表达该多核苷酸时，来自该多核苷酸的经转录的RNA(任选地，信使RNA(mRNA))展现至少70％、75％、80％、85％、90％或95％RNA同质性。在一些情况下，间隔子来源于免疫球蛋白。在一些实施方案中，间隔子包括铰链区、C_H2及C_H3区的序列。在一些实施方案中，铰链、C_H2及C_H3中的一或多者全部或部分地来源于IgG4或IgG2。在一些情况下，铰链、C_H2及C_H3来源于IgG4。在一些方面中，铰链、C_H2及C_H3中的一或多者为嵌合的且含有来源于IgG4及IgG2的序列。在一些实例中，间隔子含有IgG4/2嵌合铰链、IgG2/4C_H2及IgG4 C_H3区。在一些实施方案中，所编码的间隔子为或含有(i)SEQ ID NO:649中所示的序列；(ii)与SEQ ID NO:649具有至少95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的SEQ ID NO:649的功能变体；或(iii)长度至少125个氨基酸的(i)或(ii)的连续部分。在一些实施方案中，所编码的间隔子为或包括SEQ ID NO:649中所示的序列。

在任何实施方案中的一些中，间隔子的长度为长度125至300个氨基酸、长度125至250个氨基酸、长度125至230个氨基酸、长度125至200个氨基酸、长度125至180个氨基酸、长度125至150个氨基酸、长度150至300个氨基酸、长度150至250个氨基酸、长度150至230个氨基酸、长度150至200个氨基酸、长度150至180个氨基酸、长度180至300个氨基酸、长度180至250个氨基酸、长度180至230个氨基酸、长度180至200个氨基酸、长度200至300个氨基酸、长度200至250个氨基酸、长度200至230个氨基酸、长度230至300个氨基酸、长度230至250个氨基酸或长度250至300个氨基酸。在一些实施方案中，间隔子为至少或至少约或为或为约长度130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、221、222、223、224、225、226、227、228或229个氨基酸，或长度介于前述任一者之间。

在本文所描述的任一多核苷酸的一些实施方案中，编码间隔子的核酸包括至少一个经修饰的剪接供体和/或剪接受体位点，该经修饰的剪接供体和/或受体位点含有对应于SEQ ID NO:621中所示的序列中所含有的参考剪接供体位点和/或参考剪接受体位点的一或多个核苷酸修饰。在一些情况下，一或多个核苷酸修饰含有插入、缺失、取代或其组合。在一些情况下，参考剪接受体和/或参考剪接供体位点为典型、非典型或隐藏的剪接位点。在一些实例中，参考剪接供体和/或参考剪接受体位点的剪接位点预测得分为至少或约0.4、0.5、0.6、0.70、0.75、0.80、0.85、0.90、0.95、0.99或1.0；且/或该(等)参考剪接供体和/或参考剪接受体位点涉及剪接事件的的概率预测为至少40％、50％、60％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、99％或100％。

在本文所描述的任一多核苷酸的一些实施方案中，参考剪接供体位点包括序列aatctaagtacggac(SEQ ID NO:705)、tcaactggtacgtgg(SEQ ID NO:706)、acaattagtaaggca(SEQ ID NO:707)和/或accacaggtgtatac(SEQ ID NO:708)；且/或参考剪接受体位点包括序列aagtttctttctgtattccaggctgaccgtggataaatctc(SEQ ID NO:742)和/或gggcaacgtgttctcttgcagtgtcatgcacgaagccctgc(SEQ ID NO:743)。在一些实例中，参考剪接供体和/或参考剪接受体位点的剪接位点预测得分为至少或约0.70、0.75、0.80、0.85、0.90、0.95、0.99或1.0；且/或该参考剪接供体和/或一个或多个参考剪接受体位点涉及剪接事件的概率预测为至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、99％或100％。在一些实施方案中，参考剪

接供体位点含有序列tcaactggtacgtgg(SEQ ID NO:706);且/或参考剪接受体位点含有序列aagtttctttctgtattccaggctgaccgtggataaatctc(SEQ ID NO:742)。

在本文所描述的任一多核苷酸的一些实施方案中,一或多个核苷酸修饰中的至少一者处于参考剪接受体和/或参考剪接供体位点的剪接位点连接处(junction)的1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个残基内。在一些方面中,一或多个核苷酸修饰为沉默的,和/或产生与SEQ ID NO:621相比简并的密码子,和/或不改变所编码的间隔子的氨基酸序列。在一些实施方案中,经修饰的剪接供体位点示于agtctaaatacggac(SEQ ID NO:661)、tcaactggtatgtgg(SEQ ID NO:662)、accatctccaaggcc(SEQ ID NO:663)和/或gccccaggtttacac(SEQ ID NO:664)中;且/或经修饰的剪接受体位点示于cagtttcttcctgtatagtagactcaccgtggataaatcaa(SEQ ID NO:672)、gggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgc(SEQ ID NO:673)和/或aagtttctttctgtattccagactgaccgtggataaatctc(SEQ ID NO:854)中。在一些情况下,经修饰的剪接供体位点示于tcaactggtatgtgg(SEQ ID NO:662)中,且/或经修饰的受体位点示于cagtttcttcctgtatagtagactcaccgtggataaatcaa(SEQ ID NO:672)中。在任何此类实施方案中的一些中,间隔子是由SEQ ID NO:622中所示的核苷酸序列或其一部分编码。

提供一种编码嵌合抗原受体的多核苷酸,其中该多核苷酸包括编码以下的核酸:(a)特异性识别抗原的细胞外抗原结合域;(b)间隔子,其中该编码核酸为或包括SEQ ID NO:622中所示的序列或编码SEQ ID NO:649中所示的氨基酸序列;(c)跨膜域;及(d)细胞内信号传导区。

还提供一种编码嵌合抗原受体的多核苷酸,其中该多核苷酸包括编码以下的核酸:(a)特异性识别抗原的细胞外抗原结合域;(b)间隔子,其中该编码核酸包括或主要包括SEQ ID NO:622中所示的序列或编码SEQ ID NO:649中所示的氨基酸序列;(c)跨膜域;及(d)细胞内信号传导区。

在任一实施方案中的一些中,在细胞中表达多核苷酸后,来自该多核苷酸的经转录RNA(任选地信使RNA(mRNA))展现至少70%、75%、80%、85%、90%或95%RNA同质性。在一些实施方案中,在细胞中表达后,来自该多核苷酸的经转录RNA(任选地,信使RNA(mRNA))展现其异质性与自参考多核苷酸转录的mRNA的异质性相比减小,该参考多核苷酸编码与该多核苷酸相同的氨基酸序列,其中该参考多核苷酸与该多核苷酸相比的不同的处在于在编码间隔子的核酸中存在一或多个剪接供体位点和/或一或多个剪接受体位点和/或与该多核苷酸相比包括一或多个核苷酸修饰。在一些情况下,RNA异质性减小大于或大于约10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%或超过50%。在一些情况下,来自参考多核苷酸的经转录RNA(任选地,信使RNA(mRNA))展现大于或大于约10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%或超过50%RNA异质性。在任何此类实施方案中的一些中,RNA同质性和/或异质性是通过琼脂糖凝胶电泳、基于芯片的毛细管电泳、分析型超速离心、场流动分级分离或液相层析来加以测定。在任何此类实施方案中的一些中,多核苷酸经密码子优化。

在本文所描述的任一多核苷酸的一些实施方案中,抗原与疾病或病状相关联或在与疾病或病状相关联的病灶的环境的细胞中进行表达。在一些情况下,疾病或病状为癌症。在一些实例中,疾病或病状为骨髓瘤、白血病或淋巴瘤。在一些实施方案中,抗原为ROR1、B细胞成熟抗原(BCMA)、碳酸酐酶9(CAIX)、tEGFR、Her2/neu(受体酪氨酸激酶erbB2)、L1-CAM、CD19、CD20、CD22、间皮素、CEA及B型肝炎表面抗原、抗叶酸受体、CD23、CD24、CD30、CD33、

CD38、CD44、EGFR、上皮糖蛋白2(EPG-2)、上皮糖蛋白40(EPG-40)、EPHa2、erb-B2、erb-B3、erb-B4、erbB二聚体、EGFR vIII、叶酸结合蛋白(FBP)、FCRL5、FCRH5、胎儿乙酰胆碱受体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-α、IL-13R-α2、激酶插入域受体(kdr)、κ轻链、Lewis Y、L1细胞黏附分子(L1-CAM)、黑素瘤相关抗原(MAGE)-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、优先表达的黑素瘤抗原(PRAME)、存活素、TAG72、B7-H6、IL-13受体α2(IL-13Ra2)、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-AI MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、叶酸受体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6整合素、8H9、NCAM、VEGF受体、5T4、胎儿AchR、NKG2D配体、CD44v6、双重抗原、睾丸癌抗原、间皮素、鼠类CMV、黏蛋白1(MUC1)、MUC16、PSCA、NKG2D、NY-ESO-1、MART-1、gp100、癌胚胎抗原、ROR1、TAG72、VEGF-R2、癌胚抗原(CEA)、Her2/neu、雌激素受体、孕酮受体、肝配蛋白B2、CD123、c-Met、GD-2、O-乙酰化GD2(OGD2)、CE7、威尔姆斯肿瘤1(WT-1)、周期蛋白、周期蛋白A2、CCL-1、CD138、病原体特异性抗原。在一些情况下,抗原为B细胞成熟抗原(BCMA)。

在任何此类实施方案中的一些中,抗原结合域为含有可变重链(V_H)及可变轻链(V_L)区的抗体片段。在一些方面中,V_H区为或包括与SEQ ID NO:110-115、247-256、324、325、518-531、533、609、617、772-774或814-832中的任一者中所示的V_H区氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;且/或V_L区为或包括与SEQ ID NO:116-127、257-267、326、327、534-550、552-557、610、618、775-777或833-849中的任一者中所示的V_L区氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。在一些情况下,V_H区为或包括与SEQ ID NO:110、111、112、113、115、248、252、253、254、255、256、324、325、518、519、520、521、522、609、617、772-774或814-832中的任一者中所示的V_H区氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;且/或V_L区为或包括与116、117、118、120、121、124、125、258、262、263、264、265、266、267、326、327、534、535、536、537、538、610、618、775-777或833-849中的任一者中所示的V_L区氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

在本文所描述的任一多核苷酸的一些实施方案中,V_H区为或含有选自SEQ ID NO:110-115、247-256、324、325、518-531、533、609、617、772-774或814-832中的任一者的V_H区氨基酸序列内所含有的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;且/或V_L区为或包括选自SEQ ID NO:116-127、257-267、326、327、534-550、552-557、610、618、775-777或833-849中的任一者的V_L区氨基酸序列内所含有的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。在一些实施方案中,V_H区为或含有选自SEQ ID NO:110、111、112、113、115、248、252、253、254、255、256、324、325、518、519、520、521、522、609、617、772-774或814-832中的任一者的V_H区氨基酸序列内所含有的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;且/或V_L区为或包括选自SEQ ID NO:116、117、118、120、121、124、125、258、262、263、264、265、266、267、326、327、534、535、536、537、538、610、618、775-777或833-849中的任一者的V_L区氨基酸序列内所含有的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。在一些实施方案中,V_H区为或包括(a)含有选自SEQ ID NO:1-3、140-144、288、289、294、295,507、532、593、596、604、611中的任一者的氨基酸序列的重链互补决定区1(CDR-H1);和/或(b)含有选自SEQ ID NO:4-6、145-148、290、291、296、297、372-374、513、551、594、597、605或612中的任一者的氨基酸序列的重链互补决定区2(CDR-H2);及(c)含有选自SEQ ID NO:7-11、149-157、279-287、292、293、376-378、517、595、606、613中的任一者的氨基酸序列的重链互补决定区3(CDR-

H3)；且/或V_L区为或包括(a)含有选自SEQ ID NO:26-36、174-178、302、303、380-392、394-398、589、601、607或614中的任一者的氨基酸序列的轻链互补决定区1(CDR-L1)；(b)含有选自SEQ ID NO:37-46、179-183、304、305、399-409、411-414、590、602、608或615中的任一者的氨基酸序列的轻链互补决定区2(CDR-L2)；及(c)含有选自SEQ ID NO:47-58、184-194、306、307、415-427、429-433、591或603中的任一者的氨基酸序列的轻链互补决定区3(CDR-L3)。

在本文所描述的任一多核苷酸的一些实施方案中，V_H区为或含有(a)含有选自SEQ ID NO:1、2、3、141、143、144、288、289、507、593、604、611中的任一者的氨基酸序列的重链互补决定区1(CDR-H1)；和/或(b)含有选自SEQ ID NO:4、5、6、145、147、148、290、291、372、513、594、605或612中的任一者的氨基酸序列的重链互补决定区2(CDR-H2)；及(c)含有选自SEQ ID NO:7、8、9、10、149、153、154、155、156、157、292、293、376、517、595、606或613中的任一者的氨基酸序列的重链互补决定区3(CDR-H3)；且/或V_L区为或含有(a)含有选自SEQ ID NO:26、27、28、30、31、33、34、174、176、177、178、302、303、380、381、382、589、601、607或614中的任一者的氨基酸序列的轻链互补决定区1(CDR-L1)；(b)含有选自SEQ ID NO:37、38、39、41、43、44、179、181、182、183、304、305、399、400、401、402、590、602、608或615中的任一者的氨基酸序列的轻链互补决定区2(CDR-L2)；及(c)含有选自47、48、49、51、52、55、56、185、189、190、191、192、193、194、306、307、415、417、418、421、591或603中的任一者的氨基酸序列的轻链互补决定区3(CDR-L3)。

在本文所描述的任一多核苷酸的一些实施方案中，V_H区含有选自以下的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3：分别含有SEQ ID NO:1、4及7的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别含有SEQ ID NO:2、5及8的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别含有SEQ ID NO:2、5及9的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别含有SEQ ID NO:2、5及10的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别含有SEQ ID NO:3、6及11的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别含有SEQ ID NO:140、145及149的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别含有SEQ ID NO:141、145及149的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别含有SEQ ID NO:141、145及150的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别含有SEQ ID NO:142、146及151的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别含有SEQ ID NO:2、5及152的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别含有SEQ ID NO:143、147及153的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别含有SEQ ID NO:144、148及154的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别含有SEQ ID NO:3、6及155的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别含有SEQ ID NO:2、5及156的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别含有SEQ ID NO:2、5及157的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别含有SEQ ID NO:2、6及376的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别含有SEQ ID NO:3、6及155的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别含有SEQ ID NO:3、372及376的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别含有SEQ ID NO:3、6及376的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别含有SEQ ID NO:3、6及377的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别含有SEQ ID NO:2、373及152的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别含有SEQ ID NO:2、5及378的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别含有SEQ ID NO:2、374及9的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别含有SEQ ID NO:593、594及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别含有

SEQ ID NO:611、612及613的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:507、513及517的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:604、605及606的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:288、290及292的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;或分别含有SEQ ID NO:289、291及293的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3。

在本文所描述的任一多核苷酸的一些实施方案中,V_H区含有选自以下的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3:分别含有SEQ ID NO:1、4及7的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:2、5及8的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:2、5及9的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:2、5及10的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:141、145及149的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:143、147及153的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:144、148及154的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:3、6及155的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:2、5及156的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:2、5及157的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:2、6及376的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:3、6及155的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:3、372及376的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:3、6及376的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:593、594及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:611、612及613的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:507、513及517的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:604、605及606的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:288、290及292的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;或分别含有SEQ ID NO:289、291及293的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3。

在本文所描述的任一多核苷酸的一些实施方案中,V_H区为或包括SEQ ID NO:110-115、247-256、324、325、518-531、533、609、617、772-774或814-832中的任一者中所示的氨基酸序列。在一些方面中,V_H区为或包括SEQ ID NO:110、111、112、113、115、248、252、253、254、255、256、324、325、518、519、520、521、522、609或617中的任一者中所示的氨基酸序列。在一些实施方案中,V_H区含有分别含有SEQ ID NO:593、594及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;或V_H区包括分别含有SEQ ID NO:611、612及613的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3。在一些实施方案中,V_H区为或包括SEQ ID NO:617中所示的氨基酸序列。

在本文所描述的任一多核苷酸的一些实施方案中,V_L区包括选自以下的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3:分别含有SEQ ID NO:26、37及47的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:27、38及48的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:28、39及49的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:29、40及50的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:30、39及51的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:31、41及52的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:32、42及53的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:30、39及54的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:33、43及55的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:34、44及56的氨

基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:35、45及57的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:36、46及58的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:174、179及184的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:174、179及185的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:174、179及186的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:174、179及187的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:175、180及188的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:174、179及189的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:176、181及190的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:177、182及191的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:174、179及192的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:178、183及193的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:178、183及194的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:30、399及415的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:380、400及416的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:33、43及421的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:381、401及417的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:382、402及418的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:383、403及419的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:384、39及54的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:385、180及58的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:175、180及188的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:386、404及420的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:387、405及422的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:388、406及423的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:388、407及424的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:389、408及425的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:390、183及193的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:391、409及426的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:392、40及427的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:394、39及429的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:395、411及430的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:396、412及431的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:396、412及58的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:397、413及432的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:398、414及433的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:614、615及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:589、590及591的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:607、608及591的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:302、304及306的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;或分别含有SEQ ID NO:303、305及307的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

在本文所描述的任一多核苷酸的一些实施方案中,V_L区包括选自以下的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3:分别含有SEQ ID NO:26、37及47的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分

别含有SEQ ID NO:27、38及48的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:28、39及49的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:30、39及51的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:31、41及52的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:33、43及55的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:34、44及56的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:174、179及185的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:174、179及189的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:176、181及190的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:177、182及191的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:174、179及192的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:178、183及193的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:178、183及194的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:30、399及415的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:380、400及416的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:33、43及421的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:381、401及417的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:382、402及418的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:614、615及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:589、590及591的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:607、608及591的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:302、304及306的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;或分别含有SEQ ID NO:303、305及307的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

在任何此类实施方案中的一些中,V_L区为或包括SEQ ID NO:116-127、257-267、326、327、534-550、552-557、610、618、775-777或833-849中的任一者中所示的氨基酸序列。在一些方面中,V_L区为或含有SEQ ID NO:116、117、118、120、121、124、125、258、262、263、264、265、266、267、326、327、534、535、536、537、538、610、618、775-777或833-849中的任一者中所示的氨基酸序列。

在本文所描述的任一多核苷酸的一些实施方案中,V_L区含有分别包括SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;或V_L区含有分别包括SEQ ID NO:614、615及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。在一些情况下,V_L区为或包括SEQ ID NO:618中所示的氨基酸序列。

在任何实施方案中的一些中,V_H区为或包含与SEQ ID NO:617、110-115、247-256、324、325、518-531、533、609、772-774或814-832中的任一者的V_H区序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;且V_L区为或包含与SEQ ID NO:618、116-127、257-267、326、327、534-550、552-557、610、775-777或833-849中的任一者的V_L区序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

在任何实施方案中的一些中,V_H区为或包含选自SEQ ID NO:617、110-115、247-256、324、325、518-531、533、609、772-774或814-832中的任一者的V_H区氨基酸序列内所含有的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;且V_L区为或包含选自SEQ ID NO:618、116-127、257-267、326、

327、534-550、552-557、610、775-777或833-849中的任一者的V_L区氨基酸序列内所含有的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3

在任何实施方案中的一些中，V_H区为或包含(a)包含选自SEQ ID NO:593、611、1-3、140-144、288、289、294、295、507、532、596或604中的任一者的序列的CDR-H1；(b)包含选自SEQ ID NO:594、612、4-6、145-148、290、291、296、297、372-374、513、551、597或605中的任一者的序列的CDR-H2；及(c)包含选自SEQ ID NO:595、613、7-11、149-157、279-287、292、293、376-378、517或606中的任一者的序列的CDR-H3；且V_L区为或包含(a)包含选自SEQ ID NO:601、614、26-36、174-178、302、303、380-392、394-398、589或607中的任一者的序列的CDR-L1；(b)包含选自SEQ ID NO:602、615、37-46、179-183、304、305、399-409、411-414、590或608中的任一者的序列的CDR-L2；及(c)包含选自SEQ ID NO:603、47-58、184-194、306、307、415-427、429-433或591中的任一者的序列的CDR-L3。

在任何此类实施方案中的一些中，V_H区及V_L区包括SEQ ID NO:110及116中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及116具有至少90％同一性的氨基酸序列；V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:111及117中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:111及117具有至少90％同一性的氨基酸序列；V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:110及118中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及118具有至少90％同一性的氨基酸序列；V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:110及119中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及119具有至少90％同一性的氨基酸序列；V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:110及120中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及120具有至少90％同一性的氨基酸序列；V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:110及121中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及121具有至少90％同一性的氨基酸序列；V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:110及122中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及122具有至少90％同一性的氨基酸序列；V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:110及123中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及123具有至少90％同一性的氨基酸序列；V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:112及124中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:112及124具有至少90％同一性的氨基酸序列；V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:113及125中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:113及125具有至少90％同一性的氨基酸序列；V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:114及126中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:114及126具有至少90％同一性的氨基酸序列；V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:115及127中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:115及127具有至少90％同一性的氨基酸序列；V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:247及257中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:247及257具有至少90％同一性的氨基酸序列；V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:248及258中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:248及258具有至少90％同一性的氨基酸序列；V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:249及259中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:249及259具有至少90％同一性的氨基酸序列；V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:250及260中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:250及260具有至少90％同一性的氨基酸序列；V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:251及261中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:251及261具有至少90％同一性的氨基酸序列；V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:252及262中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:252及262具有至少90％同一性的氨基酸序列；V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:253及263中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:253及263具有至少90％同一性的氨基酸序列；V_H区及V_L区

含有SEQ ID NO:254及264中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:254及264具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:255及265中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:255及265具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:256及266中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:256及266具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:256及267中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:256及267具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:518及534中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:518及534具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:519及535中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:519及535具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:115及536中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:115及536具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:520及264中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:520及264具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:521及537中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:521及537具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:522及538中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:522及538具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:523及539中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:523及539具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:519及540中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:519及540具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:524及541中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:524及541具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:525及261中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:525及261具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:526及542中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:526及542具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:527及543中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:527及543具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:528及544中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:528及544具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:529及545中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:529及545具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:528及546中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:528及546具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:522及547中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:522及547具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:256及548中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:256及548具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:530及549中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:530及549具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:531及550中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:531及550具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:519及552中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:519及552具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:110及553中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及553具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:110及118中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及118具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:533及554中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:533及554具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区

含有SEQ ID NO:115及555中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:115及555具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:524及556中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:524及556具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:519及557中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:519及557具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:609及610中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:609及610具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:617及618中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:617及618具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:324及326中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:324及326具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:325及327中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:325及327具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:772及775中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:772及775具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:773及776中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:773及776具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:774及777中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:774及777具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:815及833中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:815及833具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:816及834中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:816及834具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:817及835中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:817及835具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:818及836中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:818及836具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:819及837中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:819及837具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:820及838中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:820及838具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:821及839中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:821及839具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:822及840中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:822及840具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:823及841中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:823及841具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:824及842中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:824及842具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:825及843中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:825及843具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:826及844中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:826及844具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:827及845中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:827及845具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:828及846中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:828及846具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:829及847中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:829及847具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:830及847中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:830及847具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:831及848中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:831及848具有

至少90％同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:832及849中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:832及849具有至少90％同一性的氨基酸序列。

在本文所描述的任一多核苷酸的一些实施方案中,由多核苷酸编码的V_H区及V_L区包括SEQ ID NO:110及116中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及116具有至少90％同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:111及117中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:111及117具有至少90％同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:110及118中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及118具有至少90％同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:110及120中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及120具有至少90％同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:110及121中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及121具有至少90％同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:112及124中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:112及124具有至少90％同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:113及125中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:113及125具有至少90％同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:248及258中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:248及258具有至少90％同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:252及262中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:252及262具有至少90％同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:253及263中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:253及263具有至少90％同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:254及264中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:254及264具有至少90％同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:255及265中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:255及265具有至少90％同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:256及266中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:256及266具有至少90％同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:256及267中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:256及267具有至少90％同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:518及534中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:518及534具有至少90％同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:519及535中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:519及535具有至少90％同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:115及536中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:115及536具有至少90％同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:520及264中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:520及264具有至少90％同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:521及537中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:521及537具有至少90％同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:522及538中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:522及538具有至少90％同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:609及610中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:609及610具有至少90％同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:617及618中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:617及618具有至少90％同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:324及326中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:324及326具有至少90％同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:325及327中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:325及327具有至少90％同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:772及775中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:772及775具有至少90％同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区

含有SEQ ID NO:773及776中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:773及776具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:774及777中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:774及777具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:815及833中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:815及833具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:816及834中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:816及834具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:817及835中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:817及835具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:818及836中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:818及836具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:819及837中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:819及837具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:820及838中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:820及838具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:821及839中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:821及839具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:822及840中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:822及840具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:823及841中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:823及841具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:824及842中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:824及842具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:825及843中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:825及843具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:826及844中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:826及844具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:827及845中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:827及845具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:828及846中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:828及846具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:829及847中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:829及847具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:830及847中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:830及847具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:831及848中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:831及848具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:832及849中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:832及849具有至少90%同一性的氨基酸序列。

在任何实施方案中的一些中,V_H区为或包含SEQ ID NO:617、110-115、247-256、324、325、518-531、533、609、772-774或814-832中的任一者的序列;且V_L区为或包含SEQ ID NO:618、116-127、257-267、326、327、534-550、552-557、610、775-777或833-849中的任一者的序列。

在本文所描述的任一多核苷酸的一些实施方案中,片段包括scFv。在一些实施方案中,V_H区及V_L区由柔性接头连接。在一些实施方案中,scFv包括含有氨基酸序列GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO:361)的接头。在一些实施方案中,V_H区处于V_L区的氨基端。

在本文所描述的任一多核苷酸的一些实施方案中,抗原结合域包括选自SEQ ID NO:128-139、268-278、329、442、478、558-576、578-583、585或769-771中的任一者的氨基酸序

列或与选自SEQ ID NO:128-139、268-278、329、442、478、558-576、578-583、585或769-771中的任一者的氨基酸序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，抗原结合域包括选自SEQ ID NO:128-130、132、133、136、137、269、273-278、329、442、478、558-563或585中的任一者的氨基酸序列或与选自SEQ ID NO:128-130、132、133、136、137、269、273-278、329、442、478、558-563或585中的任一者的氨基酸序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

在本文所描述的任一多核苷酸的一些实施方案中，编码抗原结合域的核酸包括(a)SEQ ID NO:330-352、647、648、716或718中的任一者中所示的核苷酸序列；(b)与SEQ ID NO:330-352、647、648、716或718中的任一者具有至少90％序列同一性的核苷酸序列；或(c)(a)或(b)的简并序列。在一些实施方案中，编码抗原结合域的核酸包括(a)SEQ ID NO:352、647、648、716或718中的任一者中所示的核苷酸序列；(b)与SEQ ID NO:352、647、648、716或718中的任一者具有至少90％序列同一性的核苷酸序列；或(c)(a)或(b)的简并序列。在一些实施方案中，编码抗原结合域的核酸经密码子优化。在一些实施方案中，编码抗原结合域的核酸包括SEQ ID NO:440、460、715、717或719中的任一者中所示的核苷酸序列。在一些实施方案中，编码抗原结合域的核酸包括SEQ ID NO:460中所示的核苷酸序列。

在本文所描述的任一多核苷酸的一些实施方案中，V_H区处于V_L区的羧基端。在一些实施方案中，scFv包括SEQ ID NO:328或586中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:328或586中所示的氨基酸序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

提供嵌合抗原受体，其包含：(1)特异性结合人类B细胞成熟抗原(BCMA)的细胞外抗原结合域，其中该细胞外抗原结合域包含：(i)包含与SEQ ID NO:617的V_H区序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列的可变重链(V_H)；及(ii)包含与SEQ ID NO:618中的任一者的V_L区序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列的可变轻链(V_L)区；(2)SEQ ID NO:649中所示的间隔子或其中编码该间隔子的核酸为或包含SEQ ID NO:622中所示的序列；(3)跨膜域，任选地，来自人类CD28的跨膜域；及(4)细胞内信号传导区，其包含CD3-ζ(CD3ζ)链的细胞质信号传导域及T细胞共刺激分子的细胞内信号传导域。还提供编码此类嵌合抗原受体的多核苷酸。在任何实施方案中的一些中，V_H区包含SEQ ID NO:617的V_H区序列内所含有的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；且V_L区包含SEQ ID NO:618的V_L区序列内所含有的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；或V_H区包含分别包含SEQ ID NO:593、594及595的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；V_H区包含分别包含SEQ ID NO:596、597及595的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；V_H区包含分别包含SEQ ID NO:598、599及595的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；或V_H区包含分别包含SEQ ID NO:611、612及613的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:614、615及603的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

提供嵌合抗原受体，其包含：(1)特异性结合人类B细胞成熟抗原(BCMA)的细胞外抗原

结合域，其中该细胞外抗原结合域包含：包含SEQ ID NO:617的V_H区序列内所含有的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的可变重链(V_H)区；及包含SEQ ID NO:618的V_L区序列内所含有的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的可变轻链(V_L)区；或V_H区包含SEQ ID NO:617的V_H区序列内所含有的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；且V_L区包含SEQ ID NO:618的V_L区序列内所含有的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；或V_H区包含分别包含SEQ ID NO:593、594及595的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；V_H区包含分别包含SEQ ID NO:596、597及595的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；V_H区包含分别包含SEQ ID NO:598、599及595的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；或V_H区包含分别包含SEQ ID NO:611、612及613的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:614、615及603的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；(2)SEQ ID NO:649中所示的间隔子或其中编码该间隔子的核酸为或包含SEQ ID NO:622中所示的序列；(3)跨膜域，任选地，来自人类CD28的跨膜域；及(4)细胞内信号传导区，其包含人类CD3-ζ(CD3ζ)链的细胞质信号传导域及人类4-1BB或人类CD28的细胞内信号传导域。还提供编码此类嵌合抗原受体的多核苷酸。在任何实施方案中的一些中，细胞外抗原结合域包含SEQ ID NO:617的V_H区序列及SEQ ID NO:618的V_L区序列。

在一些实施方案中，受体包括与本文(包括在前述实施方案中的任一者中)所描述的抗体及片段中的任一者或具有所提供VH/VL或CDR序列组合的抗体结合于BCMA上相同或基本上相同的表位或竞争结合于BCMA的抗原结合域。在一些实施方案中，结合域识别包含BCMA多肽内一或多个氨基酸序列的一部分的表位。在一些方面中，此类一或多个氨基酸序列为或包含：MLMAG(SEQ ID NO:640)、YFDSL(SEQ ID NO:779)及QLRCSSNTPPL(SEQ ID NO:642)。在一些方面中，此类一或多个氨基酸序列为或包含：MLMAG(SEQ ID NO:640)、YFDSLL(SEQ ID NO:641)及QLRCSSNTPPL(SEQ ID NO:642)。在一些方面中，此类一或多个氨基酸序列为或包含：MLMAG(SEQ ID NO:640)、QNEYFDSLL(SEQ ID NO:780)及QLRCSSNTPPL(SEQ ID NO:642)。在一些方面中，此类一或多个氨基酸序列为或包含：QNEYF(SEQ ID NO:637)、CIPCQL(SEQ ID NO:638)及CQRYC(SEQ ID NO:639)。在一些方面中，此类一或多个氨基酸序列为或包含：CSQNEYF(示于SEQ ID NO:410中)及LLHACIPCQLR(示于SEQ ID NO:428中)。

在本文所描述的任一多核苷酸的一些实施方案中，细胞内信号传导区包括活化性细胞质信号传导域。在一些实施方案中，活化性细胞质信号传导域能够在T细胞中诱导初级活化信号，为T细胞受体(TCR)组分且/或包括基于免疫受体酪氨酸的活化基序(ITAM)。在一些实施方案中，活化性细胞质信号传导域为或包括CD3-ζ(CD3ζ)链的ζ链的细胞质信号传导域或其功能变体或信号传导部分。在一些实施方案中，活化性细胞质域为人类的或来源于人类蛋白质。在一些实施方案中，活化性细胞质域为或包括SEQ ID NO:628中所示的序列或与SEQ ID NO:628具有至少90％序列同一性的氨基酸序列。

在本文所描述的任一多核苷酸的一些实施方案中，编码活化性细胞质域的核酸为或包括SEQ ID NO:627中所示的序列或为其经密码子优化的序列和/或简并序列。在其他实施方案中，编码活化性细胞质信号传导域的核酸为或包括SEQ ID NO:652中所示的序列。

在本文所描述的任一多核苷酸的一些实施方案中，细胞内信号传导区进一步包括共刺

激信号传导区。在一些实施方案中，共刺激信号传导区包括T细胞共刺激分子的细胞内信号传导域或其信号传导部分。在一些实施方案中，共刺激信号传导区包括CD28、4-1BB或ICOS的细胞内信号传导域或其信号传导部分。在一些实施方案中，共刺激信号传导区包括4-1BB的细胞内信号传导域。在一些实施方案中，共刺激信号传导区为人类的或来源于人类蛋白质。在其他实施方案中，共刺激信号传导区为或包括SEQ ID NO:626中所示的序列或与SEQ ID NO:626中所示的序列展现至少90％序列同一性的氨基酸序列。

在本文所描述的任一多核苷酸的一些实施方案中，编码共刺激区的核酸为或包括SEQ ID NO:625中所示的序列或为其经密码子优化的序列和/或简并序列。在一些实施方案中，编码共刺激信号传导区的核酸包括SEQ ID NO:681中所示的序列。在一些实施方案中，共刺激信号传导区处于跨膜域与细胞内信号传导区之间。在一些实施方案中，跨膜域为或包括来源于CD4、CD28或CD8的跨膜域。在一些实施方案中，跨膜域为或包括来源于CD28的跨膜域。在一些实施方案中，跨膜域为人类的或来源于人类蛋白质。在其他实施方案中，跨膜域为或包括SEQ ID NO:624中所示的序列或与SEQ ID NO:624展现至少90％序列同一性的氨基酸序列。

在本文所描述的任一多核苷酸的一些实施方案中，编码跨膜域的核酸为或包括SEQ ID NO:623中所示的序列或为其经密码子优化的序列和/或简并序列。在一些实施方案中，编码跨膜域的核酸包括SEQ ID NO:688中所示的序列。在本文所描述的任一多核苷酸的一些实施方案中，所编码的嵌合抗原受体自其N端至C端依序包括:抗原结合域、间隔子、跨膜域及细胞内信号传导域。

在任一实施方案中的一些中，多核苷酸包含SEQ ID NO:751-756中的任一者中所示的序列或与SEQ ID NO:751-756中的任一者中所示的序列展现至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的序列，且所述编码的受体保留结合于BCMA的功能且保留减小的RNA异质性。在任一实施方案中的一些中，多核苷酸包含SEQ ID NO:755及756中的任一者中所示的序列或与SEQ ID NO:755及756中的任一者中所示的序列展现至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的序列，且所述编码的受体保留结合于BCMA的功能且保留减小的RNA异质性。在任一实施方案中的一些中，多核苷酸包含SEQ ID NO:755中所示的序列或与其展现至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的序列，且所述编码的受体保留结合于BCMA的功能且保留减小的RNA异质性。在任一实施方案中的一些中，多核苷酸包含SEQ ID NO:755中所示的序列，且所述编码的受体保留结合于BCMA的功能且保留减小的RNA异质性。

在一些实施方案中，多核苷酸进一步编码截短的受体。

还提供包含本文所描述的任一多核苷酸的载体。在任何实施方案中的一些中，载体为病毒载体。在任何实施方案中的一些中，病毒载体为逆转录病毒载体。在任何实施方案中的一些中，病毒载体为慢病毒载体。

在一些方面中提供由本文所描述的任一实施方案的多核苷酸编码的嵌合抗原受体。在一些实施方案中，嵌合抗原受体包括:(a)特异性识别B细胞成熟抗原(BCMA)的细胞外抗原结合域;(b)长度至少125个氨基酸的间隔子;(c)跨膜域;及(d)细胞内信号传导区。

在本文所描述的任一嵌合抗原受体的一些实施方案中，间隔子来源于免疫球蛋白。在

一些实施方案中，间隔子包括铰链区、C_H2及C_H3区的序列。在本文所描述的任一嵌合抗原受体的一些实施方案中，铰链、C_H2及C_H3中的一或多者全部或部分地来源于IgG4或IgG2。在一些实施方案中，铰链、C_H2及C_H3来源于IgG4。在一些实施方案中，铰链、C_H2及C_H3中的一或多者为嵌合的且包括来源于IgG4及IgG2的序列。在一些实施方案中，间隔子含有IgG4/2嵌合铰链、IgG2/4 C_H2及IgG4 C_H3区。

在本文所描述的任一嵌合抗原受体的一些实施方案中，间隔子为或包括(i)SEQ ID NO:649中所示的序列；(ii)与SEQ ID NO:649具有至少95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的SEQ ID NO:649的功能变体；或(iii)长度至少125个氨基酸的(i)或(ii)的连续部分。在一些实施方案中，所编码的间隔子为或包括SEQ ID NO:649中所示的序列。

在其他方面中提供嵌合抗原受体，其包括(a)特异性识别B细胞成熟抗原(BCMA)的细胞外抗原结合域；(b)SEQ ID NO:649中所示的间隔子；(c)跨膜域；及(d)细胞内信号传导区。在本文所描述的任一嵌合抗原受体的一些实施方案中，抗原结合域为含有可变重链(V_H)及可变轻链(V_L)区的抗体片段。

在本文所描述的任一嵌合抗原受体的一些实施方案中，V_H区为或包括与SEQ ID NO:110-115、247-256、324、325、518-531、533、609、617、772-774或814-832中的任一者中所示的V_H区氨基酸序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列；且/或V_L区为或包括与SEQ ID NO:116-127、257-267、326、327、534-550、552-557、610、618、775-777或833-849中的任一者中所示的V_L区氨基酸序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

在本文所描述的任一嵌合抗原受体的一些实施方案中，V_H区为或包括与SEQ ID NO:110、111、112、113、115、248、252、253、254、255、256、324、325、518、519、520、521、522、609、617、772-774或814-832中的任一者中所示的V_H区氨基酸序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列；且/或V_L区为或包括与SEQ ID NO:116、117、118、120、121、124、125、258、262、263、264、265、266、267、326、327、534、535、536、537、538、610、618、775-777或833-849中的任一者中所示的V_L区氨基酸序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

在本文所描述的任一嵌合抗原受体的一些实施方案中，V_H区为或包括选自SEQ ID NO:110-115、247-256、324、325、518-531、533、609、617、772-774或814-832中的任一者的V_H区氨基酸序列内所含有的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；且/或V_L区为或包括选自SEQ ID NO:116-127、257-267、326、327、534-550、552-557、610、618、775-777或833-849中的任一者的V_L区氨基酸序列内所含有的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

在本文所描述的任一嵌合抗原受体的一些实施方案中，V_H区为或包括选自SEQ ID NO:110、111、112、113、115、248、252、253、254、255、256、324、325、518、519、520、521、522、609、617、772-774或814-832中的任一者的V_H区氨基酸序列内所含有的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；且/或V_L区为或包括选自SEQ ID NO:116、117、118、120、121、124、125、258、262、263、264、265、266、267、326、327、534、535、536、537、538、610、618、775-777或833-849中的任一者的V_L区氨基酸序列内所含有的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

在本文所描述的任一嵌合抗原受体的一些实施方案中，V_H区为或包括(a)含有选自SEQ

ID NO:1-3、140-144、288、289、294、295、507、532、593、596、604、611中的任一者的氨基酸序列的重链互补决定区1(CDR-H1);和/或(b)含有选自SEQ ID NO:4-6、145-148、290、291、296、297、372-374、513、551、594、597、605、612中的任一者的氨基酸序列的重链互补决定区2(CDR-H2);及(c)含有选自SEQ ID NO:7-11、149-157、279-287、292、293、376-378、517、595、606、613中的任一者的氨基酸序列的重链互补决定区3(CDR-H3);且/或V_L区为或包括(a)含有选自SEQ ID NO:26-36、174-178、302、303、380-392、394-398、589、601、607或614中的任一者的氨基酸序列的轻链互补决定区1(CDR-L1);(b)含有选自SEQ ID NO:37-46、179-183、304、305、399-409、411-414、590、602、608或615中的任一者的氨基酸序列的轻链互补决定区2(CDR-L2);及(c)含有选自SEQ ID NO:47-58、184-194、306、307、415-427、429-433、591或603中的任一者的氨基酸序列的轻链互补决定区3(CDR-L3)。

在本文所描述的任一嵌合抗原受体的一些实施方案中,V_H区为或包括(a)含有选自SEQ ID NO:1、2、3、141、143、144、288、289、507、593、604、611中的任一者的氨基酸序列的重链互补决定区1(CDR-H1);和/或(b)含有选自SEQ ID NO:4、5、6、145、147、148、290、291、372、513、594、605或612中的任一者的氨基酸序列的重链互补决定区2(CDR-H2);及(c)含有选自SEQ ID NO:7、8、9、10、149、153、154、155、156、157、292、293、376、517、595、606或613中的任一者的氨基酸序列的重链互补决定区3(CDR-H3);且/或V_L区为或包括(a)含有选自SEQ ID NO:26、27、28、30、31、33、34、174、176、177、178、302、303、380、381、382、589、601、607或614中的任一者的氨基酸序列的轻链互补决定区1(CDR-L1);(b)含有选自SEQ ID NO:37、38、39、41、43、44、179、181、182、183、304、305、399、400、401、402、590、602、608或615中的任一者的氨基酸序列的轻链互补决定区2(CDR-L2);及(c)含有选自SEQ ID NO:47、48、49、51、52、55、56、185、189、190、191、192、193、194、306、307、415、417、418、421、591或603中的任一者的氨基酸序列的轻链互补决定区3(CDR-L3)。在本文所描述的任一嵌合抗原受体的一些实施方案中,V_H区包括选自以下的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3:分别含有SEQ ID NO:1、4及7的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:2、5及8的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:2、5及9的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:2、5及10的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:3、6及11的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:140、145及149的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:141、145及149的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:141、145及150的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:142、146及151的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:2、5及152的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:143、147及153的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:144、148及154的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:3、6及155的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:2、5及156的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:2、5及157的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:2、6及376的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:3、6及155的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:3、372及376的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:3、6及376的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:3、6及377的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-

H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:2、373及152的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:2、5及378的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:2、374及9的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:593、594及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:611、612及613的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:507、513及517的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:604、605及606的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:288、290及292的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;或分别含有SEQ ID NO:289、291及293的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3。

在本文所描述的任一嵌合抗原受体的一些实施方案中,V_H区包括选自以下的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3:分别含有SEQ ID NO:1、4及7的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:2、5及8的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:2、5及9的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:2、5及10的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:141、145及149的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:143、147及153的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:144、148及154的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:3、6及155的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:2、5及156的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:2、5及157的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:2、6及376的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:3、6及155的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:3、372及376的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:3、6及376的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:593、594及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:611、612及613的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:507、513及517的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:604、605及606的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;分别含有SEQ ID NO:288、290及292的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;或分别含有SEQ ID NO:289、291及293的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3。

在本文所描述的任一嵌合抗原受体的一些实施方案中,V_H区为或包括SEQ ID NO:110-115、247-256、324、325、518-531、533、609、617、772-774或814-832中的任一者中所示的氨基酸序列。在本文所描述的任一嵌合抗原受体的一些实施方案中,V_H区为或包括SEQ ID NO:110、111、112、113、115、248、252、253、254、255、256、324、325、518、519、520、521、522、609、617、772-774或814-832中的任一者中所示的氨基酸序列。在一些实施方案中,V_H区包括分别含有SEQ ID NO:593、594及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;或V_H区包括分别含有SEQ ID NO:611、612及613的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3。在一些实施方案中,V_H区为或包括SEQ ID NO:617中所示的氨基酸序列。

在本文所描述的任一嵌合抗原受体的一些实施方案中,V_L区包括选自以下的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3:分别含有SEQ ID NO:26、37及47的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:27、38及48的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:28、39及49的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:29、40及50的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:30、39及51的氨基酸序列

的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:31、41及52的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:32、42及53的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:30、39及54的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:33、43及55的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:34、44及56的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:35、45及57的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:36、46及58的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:174、179及184的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:174、179及185的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:174、179及186的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:174、179及187的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:175、180及188的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:174、179及189的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:176、181及190的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:177、182及191的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:174、179及192的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:178、183及193的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:178、183及194的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:30、399及415的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:380、400及416的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:33、43及421的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:381、401及417的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:382、402及418的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:383、403及419的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:384、39及54的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:385、180及58的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:175、180及188的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:386、404及420的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:387、405及422的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:388、406及423的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:388、407及424的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:389、408及425的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:390、183及193的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:391、409及426的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:392、40及427的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:394、39及429的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:395、411及430的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:396、412及431的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:396、412及58的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:397、413及432的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:398、414及433的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:614、615及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:589、590及591的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:607、608及591的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID

NO:302、304及306的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;或分别含有SEQ ID NO:303、305及307的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

在本文所描述的任一嵌合抗原受体的一些实施方案中,V_L区包括选自以下的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3:分别含有SEQ ID NO:26、37及47的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:27、38及48的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:28、39及49的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:30、39及51的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:31、41及52的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:33、43及55的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:34、44及56的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:174、179及185的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:174、179及189的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:176、181及190的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:177、182及191的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:174、179及192的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:178、183及193的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:178、183及194的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:30、399及415的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:380、400及416的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:33、43及421的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:381、401及417的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:382、402及418的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:614、615及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:589、590及591的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:607、608及591的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别含有SEQ ID NO:302、304及306的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;或分别含有SEQ ID NO:303、305及307的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

在本文所描述的任一嵌合抗原受体的一些实施方案中,V_L区为或包括SEQ ID NO:116-127、257-267、326、327、534-550、552-557、610、618、775-777或833-849中的任一者中所示的氨基酸序列。在本文所描述的任一嵌合抗原受体的一些实施方案中,V_L区为或包括SEQ ID NO:116、117、118、120、121、124、125、258、262、263、264、265、266、267、326、327、534、535、536、537、538、610、618、775-777或833-849中的任一者中所示的氨基酸序列。

在本文所描述的任一嵌合抗原受体的一些实施方案中,V_L区包括分别含有SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;或V_L区包括分别含有SEQ ID NO:614、615及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

在本文所描述的任一嵌合抗原受体的一些实施方案中,V_L区为或包括SEQ ID NO:618中所示的氨基酸序列。在本文所描述的任一嵌合抗原受体的一些实施方案中,V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:110及116中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及116具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:111及117中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:111及117具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:110及118中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及118具有至少90%同一性

的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:110及119中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及119具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:110及120中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及120具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:110及121中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及121具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:110及122中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及122具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:110及123中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及123具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:112及124中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:112及124具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:113及125中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:113及125具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:114及126中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:114及126具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:115及127中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:115及127具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:247及257中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:247及257具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:248及258中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:248及258具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:249及259中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:249及259具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:250及260中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:250及260具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:251及261中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:251及261具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:252及262中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:252及262具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:253及263中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:253及263具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:254及264中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:254及264具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:255及265中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:255及265具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:256及266中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:256及266具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:256及267中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:256及267具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:518及534中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:518及534具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:519及535中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:519及535具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:115及536中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:115及536具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:520及264中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:520及264具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:521及537中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:521及537具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:522及538中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:522及538具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:523及539中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:523及539具有至少90%同一性的氨基

酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:519及540中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:519及540具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:524及541中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:524及541具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:525及261中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:525及261具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:526及542中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:526及542具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:527及543中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:527及543具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:528及544中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:528及544具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:529及545中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:529及545具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:528及546中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:528及546具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:522及547中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:522及547具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:256及548中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:256及548具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:530及549中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:530及549具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:531及550中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:531及550具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:519及552中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:519及552具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:110及553中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及553具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:110及118中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及118具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:533及554中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:533及554具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:115及555中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:115及555具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:524及556中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:524及556具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:519及557中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:519及557具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:609及610中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:609及610具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:617及618中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:617及618具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:324及326中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:324及326具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区含有SEQ ID NO:325及327中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:325及327具有至少90%同一性的氨基酸序列。

在本文所描述的任一嵌合抗原受体的一些实施方案中,VH区及VL区含有SEQ ID NO:110及116中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及116具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区含有SEQ ID NO:111及117中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:111及117具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区含有SEQ ID NO:110及118中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及118具有至少90%同一性的氨基酸序

列;VH区及VL区含有SEQ ID NO:110及120中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及120具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区含有SEQ ID NO:110及121中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及121具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区含有SEQ ID NO:112及124中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:112及124具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区含有SEQ ID NO:113及125中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:113及125具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区含有SEQ ID NO:248及258中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:248及258具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区含有SEQ ID NO:252及262中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:252及262具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区含有SEQ ID NO:253及263中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:253及263具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区含有SEQ ID NO:254及264中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:254及264具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区含有SEQ ID NO:255及265中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:255及265具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区含有SEQ ID NO:256及266中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:256及266具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区含有SEQ ID NO:256及267中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:256及267具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区含有SEQ ID NO:518及534中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:518及534具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区含有SEQ ID NO:519及535中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:519及535具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区含有SEQ ID NO:115及536中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:115及536具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区含有SEQ ID NO:520及264中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:520及264具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区含有SEQ ID NO:521及537中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:521及537具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区含有SEQ ID NO:522及538中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:522及538具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区含有SEQ ID NO:609及610中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:609及610具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区含有SEQ ID NO:617及618中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:617及618具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区含有SEQ ID NO:324及326中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:324及326具有至少90%同一性的氨基酸序列;或VH区及VL区含有SEQ ID NO:325及327中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:325及327具有至少90%同一性的氨基酸序列。

在本文所描述的任一嵌合抗原受体的一些实施方案中,片段包括scFv。在一些实施方案中,V_H区及V_L区由柔性接头连接。在一些实施方案中,scFv包括含有氨基酸序列GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO:361)的接头。在一些实施方案中,V_H区处于V_L区的氨基端。

在本文所描述的任一嵌合抗原受体的一些实施方案中,抗原结合域包括选自SEQ ID NO:128-139、268-278、329、442、478、558-576、578-583、585或769-771中的任一者的氨基酸序列或与选自SEQ ID NO:128-139、268-278、329、442、478、558-576、578-583、585或769-771中的任一者的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗原结合域包括选自SEQ ID NO:

128-130、132、133、136、137、269、273-278、329、442、478、558-563或585中的任一者的氨基酸序列或与选自SEQ ID NO:128-130、132、133、136、137、269、273-278、329、442、478、558-563或585中的任一者的氨基酸序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

在本文所描述的任一嵌合抗原受体的一些实施方案中，VH区处于VL区的羧基端。在一些实施方案中，scFv包括SEQ ID NO:328或586中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:328或586中所示的氨基酸序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

在本文所描述的任一嵌合抗原受体的一些实施方案中，细胞内信号传导区包括活化性细胞质信号传导域。在本文所描述的任一嵌合抗原受体的一些实施方案中，活化性细胞质信号传导域能够在T细胞中诱导初级活化信号，为T细胞受体(TCR)组分且/或包括基于免疫受体酪氨酸的活化基序(ITAM)。在一些实施方案中，活化性细胞质信号传导域为或包括CD3-ζ(CD3ζ)链的ζ链的细胞质信号传导域或其功能变体或信号传导部分。在一些实施方案中，活化性细胞质域为人类的或来源于人类蛋白质。在一些实施方案中，活化性细胞质域为或包括SEQ ID NO:628中所示的序列或与SEQ ID NO:628具有至少90％序列同一性的氨基酸序列。

在本文所描述的任一嵌合抗原受体的一些实施方案中，细胞内信号传导区进一步包括共刺激信号传导区。在一些实施方案中，共刺激信号传导区包括T细胞共刺激分子的细胞内信号传导域或其信号传导部分。在一些实施方案中，共刺激信号传导区包括CD28、4-1BB或ICOS的细胞内信号传导域或其信号传导部分。在一些实施方案中，共刺激信号传导区包括4-1BB的细胞内信号传导域。在一些实施方案中，共刺激信号传导区为人类的或来源于人类蛋白质。在一些实施方案中，共刺激信号传导区为或包括SEQ ID NO:626中所示的序列或与SEQ ID NO:626中所示的序列展现至少90％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，共刺激信号传导区处于跨膜域与细胞内信号传导区之间。在一些实施方案中，跨膜域为或包括来源于CD4、CD28或CD8的跨膜域。在一些实施方案中，跨膜域为或包括来源于CD28的跨膜域。在一些实施方案中，跨膜域为人类的或来源于人类蛋白质。在本文所描述的任一嵌合抗原受体的一些实施方案中，跨膜域为或包括SEQ ID NO:624中所示的序列或与SEQ ID NO:624展现至少90％序列同一性的氨基酸序列。

在本文所描述的任一嵌合抗原受体的一些实施方案中，所编码的嵌合抗原受体自其N端至C端依序包括:抗原结合域、间隔子、跨膜域及细胞内信号传导域。

在任一实施方案中的一些中，嵌合抗原受体是由包含SEQ ID NO:751-756中的任一者中所示的序列或与SEQ ID NO:751-756中的任一者中所示的序列展现至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的序列的多核苷酸序列编码。在任一实施方案中的一些中，嵌合抗原受体是由包含SEQ ID NO:755及756中的任一者中所示的序列或与SEQ ID NO:755及756中的任一者中所示的序列展现至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的序列的多核苷酸序列编码。在任一实施方案中的一些中，嵌合抗原受体是由包含SEQ ID NO:755中所示的序列或与其展现至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的序列的多核苷酸

序列编码。在任一实施方案中的一些中，嵌合抗原受体是由包含SEQ ID NO:755中所示的序列的多核苷酸序列编码。

在一些实施方案中提供经工程改造的细胞，其含有本文所描述的任一实施方案的多核苷酸。在本文所描述的任一经工程改造的细胞的一些实施方案中，该经工程改造的细胞含有本文所描述的任一实施方案的嵌合抗原受体。

在本文所描述的任一经工程改造的细胞的一些实施方案中，该细胞为免疫细胞。在一些实施方案中，免疫细胞为获自个体的原代细胞。在一些实施方案中，免疫细胞为NK细胞或T细胞。在一些实施方案中，免疫细胞为T细胞，且该T细胞为CD4+和/或CD8+ T细胞。

在本文所描述的任一经工程改造的细胞的一些实施方案中，细胞含有编码嵌合抗原受体的经转录RNA(任选地，信使RNA(mRNA))，该RNA展现至少70％、75％、80％、85％、90％或95％RNA同质性。在一些实施方案中，细胞含有编码嵌合抗原受体的经转录RNA(任选地，信使RNA(mRNA))，该RNA展现其异质性与处于编码参考嵌合抗原受体的细胞中的经转录mRNA的异质性相比减小，该参考嵌合抗原受体含有与该嵌合抗原受体相同的氨基酸序列，但由在编码这类CAR的多核苷酸中含有一或多个核苷酸差异的不同多核苷酸序列编码，且/或其中该参考嵌合抗原受体是由在编码间隔子的核酸中含有一或多个剪接供体位点和/或一或多个剪接受体位点的多核苷酸编码。在一些实施方案中，RNA异质性减小大于或大于约10％、15％、20％、25％、30％、40％、50％或超过50％。在一些实施方案中，编码参考CAR的细胞包括编码参考CAR的经转录RNA(任选地，信使RNA(mRNA))，该RNA展现大于或大于约10％、15％、20％、25％、30％、40％、50％或超过50％RNA异质性。在一些实施方案中，RNA同质性和/或异质性是通过琼脂糖凝胶电泳、基于芯片的毛细管电泳、分析型超速离心、场流动分级分离或液相层析来加以测定。

本文所描述的任一经工程改造的细胞的一些实施方案中，在多个经工程改造的细胞当中，在该多个细胞中少于或少于约10％、9％、8％、7％、5％、4％、3％、2％或1％的细胞含有展现紧张性(tonic)信号传导和/或与抗原无关的活性或信号传导的嵌合抗原受体。

还提供包含本文所提供的任一经工程改造的细胞的组合物。在任何此类实施方案中的一些中，组合物包含CD4+及CD8+ T细胞，且CD4+与CD8+ T细胞的比率为自或自约1:3至3:1。

本文还提供组合物，其含有本文所描述的任一实施方案的多核苷酸、本文所描述的任一实施方案的嵌合抗原受体或本文所描述的任一实施方案的经工程改造的细胞。在一些实施方案中，组合物进一步含有药学上可接受的赋形剂。在任一这类实施方案中的一些中，组合物为无菌的。

在其他方面中提供治疗方法，其涉及向患有疾病或病症的个体施用本文所描述的任一实施方案的经工程改造的细胞或本文所描述的任一实施方案的组合物。在任何实施方案中的一些中，所述方法包括施用一定剂量的经工程改造的细胞或包含一定剂量的经工程改造的细胞的组合物。

还提供了本文所述的任一经工程改造的细胞或组合物用于制备用于治疗或病症的药物中的用途。还提供了本文所述的任一经工程改造的细胞或组合物用于治疗疾病或病症的用途。在任何此类实施方案中的一些中，经工程改造的细胞或组合物用于治疗方案中，其中治疗方案包括施用一定剂量的经工程改造的细胞或包含一定剂量的经工程改造的细胞的组合物。

在本文所描述的任一方法的一些实施方案中，疾病或病症与B细胞成熟抗原(BCMA)的表达相关联。在一些实施方案中，与BCMA相关联的疾病或病症为B细胞相关病症。在一些实施方案中，与BCMA相关联的疾病或病症为自体免疫疾病或病症。在一些实施方案中，自体免疫疾病或病症为全身性红斑性狼疮症(SLE)、狼疮性肾炎、发炎性肠病、类风湿性关节炎、ANCA相关脉管炎、特发性血小板减少性紫癜症(ITP)、血栓形成性血小板减少性紫癜(TTP)、自身免疫性血小板减少症、恰加斯氏病(Chagas′disease)、格雷氏病(Grave′s disease)、韦格纳氏肉芽肿病(Wegener′s granulomatosis)、结节性多动脉炎、干燥综合征、寻常天疱疮、硬皮病、多发性硬化症、牛皮癣、IgA肾病变、IgM多发性神经病变、脉管炎、糖尿病、雷诺氏综合征(Reynaud′s syndrome)、抗磷脂综合征、Goodpasture病、川崎病(Kawasaki disease)、自体免疫溶血性贫血、重症肌无力或进行性肾小球性肾炎。

在本文所描述的任一方法的一些实施方案中，与BCMA相关联的疾病或病症为癌症。在一些实施方案中，癌症为表达BCMA的癌症。在一些实施方案中，癌症为B细胞恶性肿瘤。在一些实施方案中，癌症为淋巴瘤、白血病或浆细胞恶性肿瘤。在一些实施方案中，癌症为淋巴瘤，且该淋巴瘤为伯基特氏淋巴瘤(Burkitt′s lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin′s lymphoma,NHL)、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin′s lymphoma)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia)、滤泡性淋巴瘤、小无裂细胞淋巴瘤、黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(MALT)、边缘区淋巴瘤、脾淋巴瘤、结节单核细胞样B细胞淋巴瘤、免疫母细胞淋巴瘤、大细胞淋巴瘤、弥漫性混合细胞淋巴瘤、肺部B细胞血管中心性淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、原发性纵隔B细胞淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤(LPL)或套细胞淋巴瘤(MCL)。在一些实施方案中，癌症为白血病，且该白血病为慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、浆细胞白血病或急性淋巴细胞性白血病(ALL)。在一些实施方案中，癌症为浆细胞恶性肿瘤，且该浆细胞恶性肿瘤为多发性骨髓瘤(MM)或浆细胞瘤。在一些实施方案中，癌症为多发性骨髓瘤(MM)。

在任何实施方案中的一些中，所述剂量的经工程改造的T细胞包含介于或介于约$1x10^7$个表达CAR的T细胞与$2x10^9$个表达CAR的T细胞之间。在任何实施方案中的一些中，所述剂量的经工程改造的T细胞包含介于或介于约$2.5x10^7$个表达CAR的T细胞与$1.2x10^9$个表达CAR的T细胞之间，介于或介于约$5.0x10^7$个表达CAR的T细胞与$4.5x10^8$个表达CAR的T细胞之间，介于或介于约$1.5x10^8$个表达CAR的T细胞与$3.0x10^8$个表达CAR的T细胞之间。在任何实施方案中的一些中，所述剂量的经工程改造的T细胞包含或包含约$2.5x10^7$、包含或包含约$5.0x10^7$、包含或包含约$1.5x10^8$、包含或包含约$3.0x10^8$、包含或包含约$4.5x10^8$、包含或包含约$8.0x10^8$、或包含或包含约$1.2x10^9$个表达CAR的T细胞。在任何实施方案中的一些中，所述剂量的经工程改造的T细胞包含或包含约$5.0x10^7$、包含或包含约$1.5x10^8$、包含或包含约$3.0x10^8$、或包含或包含约$4.5x10^8$个表达CAR的T细胞。在任何实施方案中的一些中，所述剂量的经工程改造的T细胞包含CD4+ T细胞和CD8+ T细胞的组合，CD4+表达CAR的T细胞与CD8+表达CAR的T细胞的确定比率和/或CD4+ T细胞与CD8+ T细胞的确定比率为或约为1∶1，或介于约1∶3与约3∶1之间。

在任何实施方案中的一些中，所述剂量的经工程改造的T细胞中少于约25％，20％，15％，10％，9％，8％，7％，6％，5％，4％，3％，2％或1％的表达CAR的T细胞表达细胞凋亡标记物，任选地膜联蛋白V或活性半胱天冬酶3(Caspase 3)。在任何实施方案中的一些中，所

述剂量的经工程改造的T细胞中少于5%,4%,3%,2%或1%的表达CAR的T细胞表达膜联蛋白V或活性半胱天冬酶3。

在任何实施方案中的一些中,在施用之前,受试者已经接受了淋巴细胞清除(lymphodepleting)疗法,该疗法包括每天在或在约20-40mg/m^2(任选地在或在约30mg/m^2)的受试者体表面施用氟达拉滨持续2-4天,和/或每天在或在约200-400mg/m^2(任选地在或在约300mg/m^2)受试者体表面施用环磷酰胺持续2-4天。

在任何实施方案中的一些中,受试者已经接受了淋巴细胞清除疗法,该疗法包括每天在或在约30mg/m^2受试者体表面施用氟达拉滨和每天在或在约300mg/m^2体表面施用环磷酰胺持续3天。

在任何实施方案中的一些中,在施用所述剂量的细胞时或之前,受试者已经接受了三种或更多种选自以下的疗法:自体干细胞移植(ASCT);免疫调节剂;蛋白酶体抑制剂;和抗CD38抗体。

在任何实施方案中的一些中,免疫调节剂选自沙利度胺、来那度胺或泊马度胺。在任何实施方案中的一些中,蛋白酶体抑制剂选自硼替佐米、卡非佐米或伊沙佐米。在任何实施方案中的一些中,抗CD38抗体是或包含达雷木单抗。

在任何实施方案中的一些中,在施用所述剂量的细胞时,受试者尚未具有活性的或历史性的浆细胞白血病(PCL)。

在任何实施方案中的一些中,当施用至受试者时,所述剂量或所述组合物能够在至少50%,60%,70%,80%,90%或95%的施用受试者中实现客观响应(objective response)。在任何实施方案中的一些中,OR包括实现严格完全响应(sCR)、完全响应(CR)、非常好的部分响应(VGPR)、部分响应(PR)和最小响应(MR)的受试者。在任何实施方案中的一些中,当施用至受试者时,所述剂量或组合物能够实现在至少50%,60%,70%,80%,or 85%的施用受试者中实现严格完全响应(sCR)、完全响应(CR)、非常好的部分响应(VGPR)或部分响应(PR)。在任何实施方案中的一些中,当施用至受试者时,所述剂量或组合物能够在至少20%,30%,40%50%,60%或70%的施用受试者中实现严格完全响应(sCR)或完全响应(CR)。

在任何实施方案中的一些中,所述剂量的经工程改造的T细胞包含或包含约5.0x10^7、包含或包含约1.5x10^8、包含或包含约3.0x10^8、或包含或包含约4.5x10^8个表达CAR的T细胞。在任何实施方案中的一些中,所述剂量的经工程改造的T细胞包含或包含约5.0x10^7个表达CAR的T细胞。

本文还提供测定转基因的经转录核酸的异质性的方法,该方法包括:a)使用至少一种5′及3′引物对使经转录核酸扩增,其中至少一对包含与经转录核酸的5′非翻译区(5′UTR)内的核酸序列互补的5′引物及与经转录核酸的3′非翻译区(3′UTR)内的核酸序列互补的3′引物,以产生一或多种扩增产物;及b)检测扩增产物,其中存在来自至少一种5′及3′引物对的两种或更多种扩增产物指示这类扩增产物的异质性。

在该方法的一些实施方案中,在b)中所检测的差异为扩增的转录本的不同长度。在一些实施方案中,在b)中的差异为在扩增的转录本的层析概况中的差异。

在一些实施方案中,扩增产物的差异是通过琼脂糖凝胶电泳、基于芯片的毛细管电泳、分析型超速离心、场流动分级分离或层析来加以测定。在一些实施方案中,5′引物对自经转

录核酸的启动子区转录的序列具特异性。在一些实施方案中，经转录核酸是使用对经转录前mRNA上的多核苷酸的氨基酸编码序列内的序列和/或3′非翻译区具特异性的3′引物加以扩增。在一些实施方案中，3引物对经转录前mRNA的3′非翻译区的聚腺苷酸化序列或增强子区具特异性。

在一些实施方案中，步骤a)是通过单个扩增反应使用单个5′及3′引物对来实现，该引物对包含与经转录核酸的5′非翻译区(5′UTR)内的核酸序列互补的5′引物及与3′非翻译区(3UTR)内的核酸序列互补的3′引物。在一些实施方案中，步骤a)是通过平行或后续扩增反应使用第一5′及3′引物对、第二5′及3′引物对及任选地另外的5′及3′引物对来实现，其中：该第一5′及3′引物对含有与经转录核酸的5′UTR内的核酸序列互补的5′引物及与经转录核酸的3′UTR内的核酸序列互补的3′引物；该第二5′及3′引物对含有其序列与核酸转录本的经翻译序列的一部分互补的5′引物及其序列与转录本的3′UTR内的核酸序列互补的3′引物；且该任选地另外的5′及3′引物对各自含有与转录本的经翻译区内的序列互补的序列。在一些实施方案中，平行或后续扩增反应使转录本的重叠部分扩增。

在一些实施方案中，扩增产物长度预测为约1.5千碱基、2千碱基、2.5千碱基、3千碱基、3.5千碱基、4千碱基、4.5千碱基、5千碱基、5.5千碱基、6千碱基、7千碱基或8千碱基。

在任何实施方案中的一些中，检测为具有异质性的经转录核酸鉴别为用于移除一或多个剪接位点的转基因候选者。在任何实施方案中的一些中，转基因候选者的经转录核酸在细胞中表达后展现至少或至少约5％、10％、15％、20％、25％、30％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％或超过75％异质性。

还提供减小所表达转基因转录本的异质性的方法，该方法包含：a)根据本文所提供的任一用于测定经转录核酸的异质性的方法来鉴别用于剪接位点移除的转基因候选者；b)鉴别一或多个潜在的剪接供体和/或剪接受体位点；及c)对在b)中所鉴别的一或多个潜在的剪接供体和/或剪接受体位点处或附近的核酸序列进行修饰，从而产生经修饰的多核苷酸。

在任何此类实施方案中的一些中，该方法还涉及d)如同步骤a)中，评价用于剪接位点移除的转基因候选性。在任何此类实施方案中的一些中，该方法还涉及e)重复步骤b)-d)，直至步骤d)中的转录本的异质性与如在步骤a)中所测定的转录本异质性相比减小为止。

在任何此类实施方案中的一些中，一或多个潜在的剪接供体和/或剪接受体位点展现剪接事件的得分为约或至少约0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95或1.0，且/或该一个或多个位点涉及剪接事件的机率预测为至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、99％或100％。

在任何此类实施方案中的一些中，剪接供体位点及剪接受体位点独立地加以鉴别。在任何此类实施方案中的一些中，所述一个或多个剪接受体和/或供体位点为典型、非典型和/或隐蔽的剪接受体和/或供体位点。

在任何此类实施方案中的一些中，转基因为嵌合抗原受体或嵌合抗原受体的一部分。在任何此类实施方案中的一些中，CAR多肽包含抗原结合域、间隔子(例如位于重组受体的配体结合域和跨膜域之间的间隔子区)、跨膜区及细胞内信号传导区，该抗原结合域包含有包含可变重链(V_H)及可变轻链(V_L)的抗体片段，任选地，单链抗体片段(scFv)。

在任何此类实施方案中的一些中，经修饰的多核苷酸不在所编码CAR多肽的抗原结合域的编码序列内经修饰。在任何此类实施方案中的一些中，在多核苷酸的修饰后，转基因的所编码的氨基酸序列不变。在任何此类实施方案中的一些中，自经修饰的多核苷酸转录的

RNA展现在未经修饰的多核苷酸细胞中表达后至少或至少约70％、75％、80％、85％、90％或95％同质性。

在任何此类实施方案中的一些中，细胞为人类细胞。在任何此类实施方案中的一些中，细胞为T细胞。

在任何此类实施方案中的一些中，该方法为计算机实施的方法，且其中一或多个步骤a)-c)在包含一或多个处理器及内存的电子装置处进行。

还提供包含处理器及内存的计算机系统，该内存包含可操作以使处理器进行减小所表达转基因转录本的异质性的方法中的任何一或多个步骤的指令。

附图说明

图1A及1B描绘如通过琼脂糖凝胶电泳所评定，评定RNA异质性的分析的结果。图1A描绘若干抗BCMA-CAR的RNA异质性，该抗BCMA-CAR含有长间隔子(LS)区或较短CD28间隔子区。图1B描绘三种不同的含有长间隔子(LS)区的编码抗BCMA CAR的序列在进行编码序列优化及剪接位点消除(O/SSE)之前及之后的RNA异质性。

图2描绘评定在对编码序列进行优化及剪接位点消除之前(非SSE)及之后(O/SSE)，BCMA-LS CAR在经转导T细胞的表面上的表达水平的分析的结果。

图3描绘对编码BMCA-LS CAR构建体的慢病毒载体与编码已经密码子优化且经修饰以消除所预测的剪接位点(O/SSE)的BCMA-LS CAR构建体的慢病毒载体的转导效率的比较。

图4A描绘评定在若干效应细胞:靶细胞(E:T)比率下，BMCA-LS CAR表达性T细胞针对表达较高(K562/BCMA)或较低(RPMI 8226)水平的BCMA的细胞系的溶细胞活性的分析的结果。图4B描绘在3:1的E:T比率下，若干BMCA-LS CAR表达性T细胞针对RPMI-8226细胞的溶细胞活性。图4C及图4D描绘非优化BCMA-LS CAR表达性T细胞及经优化(O/SSE)BCMA-LS CAR表达性T细胞对各种BCMA表达性细胞系的溶细胞活性。

图5A描绘评定在若干效应细胞:靶细胞(E:T)比率(在图中，5:1、2.5:1、1.25:1及0.6:1分别表示为a、b、c及d)下，BMCA-LS CAR表达性T细胞响应于与表达较高(K562/BCMA)或较低(RPMI 8226)水平的BCMA的细胞系一起孵育的IFNγ、IL-2及TNFα细胞因子释放的分析的结果。图5B描绘在不同E:T比率(在图中，3:1、1.5:1、0.75:1及0.375:1分别表示为a、b、c及d)下，非优化BMCA-LS CAR表达性T细胞及经优化(O/SSE)BCMA-LS CAR表达性T细胞响应于与BCMA表达性K562/BCMA及RPMI 8226细胞一起孵育的IFNγ、IL-2及TNFα细胞因子释放。

图6描绘评定在将来自两个供体的BCMA-55-LS-O/SSE CAR表达性T细胞与表达不同水平的BCMA的BCMA表达性细胞一起孵育后的溶细胞活性的分析的结果。

图7描绘评定在将来自两个供体的BCMA-55-LS CARO/SSE表达性T细胞与表达不同水平的BCMA的BCMA表达性细胞一起孵育后的IFNγ释放的分析的结果。

图8描绘评定表达含有不同间隔子区的CAR的抗BCMA表达性CAR T细胞对OPM2靶细胞的溶细胞活性的分析的结果。

图9A及9B描绘评定在将抗BCMA CAR表达性T细胞与OPM2靶细胞一起在可溶性BCMA-Fc存在下孵育后的抗BCMA CAR表达性T细胞的溶细胞活性的分析的结果。

图10A描绘评定经优化的(O/SSE)抗BCMA CAR表达性T细胞在来自H929多发性骨髓瘤细胞系的上清液存在下的溶细胞活性的分析的结果。图10B描绘评定优化(O/SSE)抗BCMA CAR

表达性T细胞在重组B细胞活化因子(BAFF)存在下的溶细胞活性的分析的结果。

图11A及11B描绘评定在将抗BCMA CAR表达性T细胞与OPM2靶细胞一起在不同浓度(在图中,0ng/mL、111ng/mL、333ng/mL及1000ng/mL分别表示为a、b、c及d)的可溶性BCMA-Fc(图11A)或来自多发性骨髓瘤细胞系H929的上清液(图11B)存在下孵育后的IFNγ、IL-2及TNFα细胞因子释放的分析的结果。

图12A描绘评定在单次静脉内注射表达经优化(O/SSE)抗BCMA CAR的CAR T细胞后,OPM2人类多发性骨髓瘤异种移植物小鼠模型中的肿瘤生长的分析的结果。图12B描绘评定在单次静脉内注射表达经优化(O/SSE)抗BCMA CAR的CAR T细胞后,OPM2人类多发性骨髓瘤异种移植物小鼠模型中的存活率的分析的结果。

图13A描绘评定在单次静脉内注射表达经优化(O/SSE)抗BCMA CAR的CAR T细胞后,RPMI-8226(皮下)异种移植物小鼠模型中的肿瘤生长的分析的结果。图13B描绘在单次静脉内注射表达经优化(O/SSE)抗BCMA CAR的CAR T细胞后,RPMI-8226(皮下)异种移植物小鼠模型中的存活率。

图14A及14B描绘评定来自用来源于单一供体(供体2)的经优化(O/SSE)抗BCMA CAR T细胞处理的RPMI-8226(皮下)异种移植物小鼠的血液中的CD4+(图14A)及CD8+(图14B)CAR阳性T细胞的数目的分析的结果。

图15A及15B描绘评定来自用来源于单一供体(供体1)的经优化(O/SSE)抗BCMA CAR T细胞处理的RPMI-8226(皮下)异种移植物小鼠的血液中的CD4+(图15A)及CD8+(图15B)CAR阳性T细胞的数目的分析的结果。

图16A描绘在于经(0.008μg/mL、0.04μg/mL、0.2μg/mL、1μg/mL及5μg/mL)的BCMA-Fc(在其C端处与IgG的Fc区融合的可溶性人类BCMA)融合多肽包被过夜的96孔细胞培养盘中孵育6小时的BCMA-55-LS-O/SSE CAR表达性细胞中,评定如通过流式细胞术所检测的tdTomato及截短的受体(CAR表达的替代性标记物)的表达水平的分析的结果。重组Fc多肽用作对照物(Fc对照物)。

图16B描绘在与BCMA-Fc的十(10)个2倍连续稀释液一起孵育的表达BCMA-55-LS-O/SSE CAR、BCMA-26-LS-O/SSE CAR、BCMA-23-LS-O/SSE CAR及BCMA-25-LS-O/SSE CAR的报告细胞中,评定tdTomato+细胞在表达截短的受体的细胞当中的百分比的分析的结果。表达对不同抗原具特异性的CAR(抗CD19 CAR)的细胞用作对照物。

图17描绘在于各种E:T比率下与人类BCMA表达性K562靶细胞(BCMA.K562靶细胞)共同培养后,tdTomato+细胞在表达BCMA-55-LS-O/SSE CAR或BCMA-55-SS CAR的报告细胞中的百分比。

图18描绘在于无抗原刺激下孵育3天(以用于评定与抗原无关的(紧张性)信号传导的程度)的表达抗CD19 CAR、BCMA-55-LS-O/SSE CAR、BCMA-26-LS-O/SSE CAR、BCMA-23-LS-O/SSE CAR或BCMA-52-LS-O/SSE CAR的报告细胞中,如通过流式细胞术所检测的tdTomato及GFP(CAR表达的替代性标记物)的表达量。

图19A及19B描绘在于无抗原刺激下孵育(以用于评定与抗原无关的(紧张性)信号传导的程度)的表达含有来源于4-1BB或CD28的细胞内域的抗CD19CAR、BCMA-55-LS-O/SSE CAR、BCMA-26-LS-O/SSE CAR、BCMA-23-LS-O/SSE CAR或BCMA-52-LS-O/SSE CAR的报告细胞中,如通过流式细胞术所检测的tdTomato及截短的受体(CAR表达的替代性标记物)的表达水

平。

图20A描绘在于2:1或5:1的E:T比率下,与表达人类BCMA(huBCMA)、鼠类BCMA(muBCMA)或食蟹猕猴BCMA(cynoBCMA)的K562人类骨髓性白血病细胞共同培养的经工程改造以表达对人类BCMA具特异性的BCMA-55-LS-O/SSE CAR的Nur77-tdTomato报告细胞中,如通过流式细胞术所检测的tdTomato+细胞的百分比。图20B及20C描绘在与在96孔平底培养盘上包被的浓度增加(0、0.1、0.25、1、2.5、10、25及100μg/mL)的huBCMA及cynoBCMA一起孵育的表达BCMA-55-LS-O/SSE CAR的报告细胞当中,如通过流式细胞术所检测的tdTomato+细胞的百分比(图20B)及平均荧光强度(MFI;图20C)。

图21A描绘用于转录本及所预测的扩增产物的例示性扩增策略。图21B描绘由剪接位点已知及未知(隐蔽)的转录本的扩增产生的例示性扩增产物。图21C描绘使用巢式引物对的转录本的例示性滑动窗扩增。

发明详述

在所提供的实施方案当中为组合物、制品、化合物、方法及用途,包括靶向或针对于BCMA及BCMA表达性细胞及疾病的那些组合物、制品、化合物、方法及用途。观测到BCMA在某些疾病及病状(诸如恶性肿瘤)或其组织或细胞上表达,例如在(诸如来自所有复发性或新诊断的骨髓瘤患者的)恶性浆细胞上表达,例如异质性地表达,而在正常组织上表达极少。在所提供的实施方案当中为适用于治疗此类疾病及病状和/或适用于靶向此类细胞类型的方法,包括编码BCMA结合受体(包括嵌合抗原受体(CAR))的核酸分子,及所编码的受体(诸如所编码的CAR),及包含其的组合物及制品。受体一般可含有对BCMA具特异性的抗体(包括抗原结合抗体片段,诸如重链可变(V_H)区、单域抗体片段及单链片段,包括scFv)。还提供表达此类BCMA结合受体(例如抗BCMA CAR)和/或含有编码此类受体的核酸的细胞(诸如经工程改造或重组的细胞),及含有此类细胞的组合物及制品及治疗剂。还提供对核酸序列,例如对编码重组BCMA结合受体的核酸序列进行评估、优化、制造及使用的方法。还提供制造及使用(诸如在治疗或改善BCMA表达性疾病及病状中使用)表达或含有重组BCMA结合受体及编码重组BCMA结合受体的多核苷酸的细胞(例如经工程改造的细胞)或含有此类细胞的组合物的方法。

过继性细胞疗法(包括涉及施用表达对感兴趣的疾病或病状具有特异性的嵌合受体(诸如嵌合抗原受体)和/或其它重组抗原受体的细胞的那些疗法、以及其它过继性免疫细胞和过继性T细胞疗法)可以有效地治疗癌症和其它疾病和病症。在某些情形下,过继性细胞疗法的可用方法一直不是完全令人满意。在某些方面,被施用的细胞识别并结合靶标(例如靶抗原诸如BCMA)、运输、定位并且成功进入受试者、肿瘤和其环境内的适当位点、变得被活化、扩增、发挥多种效应子功能(包括细胞杀伤和分泌多种因子诸如细胞因子)、持续(包括长期)、在清除并且重新暴露于靶标配体或抗原后分化、转变、参与程序化进入某些表型状态以提供有效且有力的记忆应答、以及避免或减少耗竭、无变应性、终末分化和/或分化为抑制性状态的能力。

在一些情形下,对治疗的最佳响应可以取决于经工程改造的重组受体(诸如CAR)一致且可靠地表达在细胞表面和/或结合靶抗原的能力。例如,在某些情况下,来自引入的转基因(例如编码重组受体的转基因)的经转录的RNA的异质性能够影响重组受体的表达和/或活性,在一些情况下,当在细胞(诸如人T细胞)中表达时,用于细胞疗法。在一些情形下,重

组受体(诸如CAR)中的间隔子的长度和类型能够影响受体的表达、活性和/或功能。

此外,在一些情形下,某些重组受体能够表现出与抗原无关的活性或信号传导(也成为“紧张性信号传导”),其能够导致不需要的效果,诸如由于表达该重组受体的T细胞的分化增加和/或耗竭。在一些方面,此类活性可以限制T细胞的活性、效果或能力。在一些情况下,在工程化改造和离体扩增用于表达重组受体的细胞时,由于通过该重组受体的紧张性信号传导,该细胞可表现出指示耗竭的表型。

在一些情形下,重组受体特异性结合、识别或靶向的特定靶标抗原的特性能够影响该受体的活性。在一些情形下,B细胞成熟抗原(BCMA)通常表达在恶性浆细胞上,并且是用于细胞疗法的有吸引力的治疗靶标。在一些情况下,BCMA能够被γ分泌酶切割,产生可溶性BCMA(sBCMA)或“散布(shed)”形式的BCMA,减少在靶细胞表面上表达的BCMA。在一些情况下,结合BCMA的分子(诸如抗BCMA嵌合抗原受体)的活性能够被可溶性BCMA的存在而阻断或抑制。需要改善的策略以对细胞疗法特别是对特异性结合、识别或靶向BCMA的重组受体做出最佳响应。

在一些情形下,提供的实施方案基于以下观察结果:特定间隔子和核酸序列的优化能够导致重组受体的一致且有力的表达。所提供的结合BCMA的重组受体提供相对于可用的用于细胞疗法的方法(特别是BCMA靶向性细胞疗法)的优势。在一些实施方案中,所提供的结合BCMA的重组受体被观察到表现出由于可溶性BCMA产生的减少的与抗原无关的紧张性信号传导和抑制作用的缺乏。在某些方面,所提供的结合BCMA的重组受体、编码此类受体的多核苷酸、经工程改造的细胞和细胞组合物表现出能够克服或抵消能够减少对细胞疗法(例如使用表达结合BCMA的重组受体的经工程改造的细胞的细胞疗法)的最佳响应的某些限制的某些需要的特性。在一些方面,含有本文提供的表达例示性结合BCMA的重组受体的经工程改造的细胞的组合物被观察到表现出经工程改造的细胞的细胞健康状态的一致性,并且与临床响应相关。在一些情形下,所提供的实施方案(包括重组受体、编码此类受体的多核苷酸、经工程改造的细胞和细胞组合物)能够提供相对于可用的靶向BCMA的疗法的多种优势,以提高重组受体的活性和对靶向BCMA的细胞疗法的响应。

I.结合BCMA的受体及编码多核苷酸

在一些方面中提供BCMA结合剂,诸如结合或识别BCMA分子的细胞表面蛋白质(诸如重组受体或嵌合抗原受体),及编码结合BCMA的细胞表面蛋白(诸如重组受体(例如CAR))的多核苷酸,及表达此类受体的细胞。结合BCMA的细胞表面蛋白一般含有特异性识别(诸如特异性结合)BCMA(诸如BCMA蛋白,诸如人类BCMA蛋白)的抗体(例如抗原结合抗体片段)和/或其他结合肽。在一些方面中,该剂结合BCMA的细胞外部分。

在一些实施方案中,多核苷酸经优化,或含有经设计以用于优化(诸如用于密码子使用)的某些特征,以减小RNA异质性和/或调节所编码的受体的表达(诸如表面表达)(例如增加或赋予更高的各个细胞产品批次之间的一致性)。在一些实施方案中,编码结合BCMA地细胞表面蛋白的多核苷酸与参考多核苷酸相比经修饰以移除隐蔽/隐藏剪接位点,以减小RNA异质性。在一些实施方案中,编码结合BCMA的细胞表面蛋白的多核苷酸经密码子优化,诸如用于在哺乳动物(例如人类)细胞中,诸如在人类T细胞中表达。在一些方面中,当在细胞中表达时,经修饰的多核苷酸引起表达(例如表面表达)水平的提高,例如增加或更均匀或更一致。此类多核苷酸可在用于产生表达所编码的结合BCMA的细胞表面蛋白的经工程改造的

细胞的构建体中进行利用。因此，还提供表达由本文所提供的多核苷酸编码的重组受体的细胞及其在过继性细胞疗法(诸如治疗与BCMA表达相关的疾病及病症)中的用途。

在所提供的多核苷酸当中为编码特异性识别(诸如特异性结合)BCMA的重组受体(诸如抗原受体)的那些多核苷酸。在一些方面中，还提供所编码的受体，诸如含有结合BCMA的多肽的那些受体，及其组合物及制品及用途。

在结合BCMA的多肽当中为抗体，诸如单链抗体(例如结合抗原的抗体片段)，或其部分。在一些实例中，重组受体为嵌合抗原受体，诸如含有抗BCMA抗体或其抗原结合片段的那些嵌合抗原受体。在任一实施方案中，所提供的CAR中的特异性识别抗原(例如BCMA)的抗体或抗原结合片段与该抗原特异性结合。所提供的多核苷酸可并入至构建体中，诸如脱氧核糖核酸(DNA)或RNA构建体中，诸如可引入至用于表达所编码的重组结合BCMA的受体的细胞中的那些构建体中。

在一些情况下，编码结合BCMA的受体的多核苷酸含有编码信号肽的信号序列，在一些情况下，该信号序列在编码BCMA结合受体的核酸序列的上游进行编码或连接在编码抗原结合域的核酸序列的5′端处。在一些情况下，含有编码BCMA结合受体(例如嵌合抗原受体(CAR))的核酸序列的多核苷酸含有编码信号肽的信号序列。在一些方面中，信号序列可编码来源于天然多肽的信号肽。在其他方面中，信号序列可编码异源或非天然信号肽。在一些方面中，非限制性例示性信号肽包括SEQ ID NO:620中所示或由SEQ ID NO:619或682-685中所示的核苷酸序列编码的IgGκ链信号肽;SEQ ID NO:851中所示及由SEQ ID NO:850中所示的核苷酸序列编码的GMCSFRα链;SEQ ID NO:852中所示的CD8α信号肽;或SEQ ID NO:853中所示的CD33信号肽。在一些情况下，编码BCMA结合受体的多核苷酸可含有编码另外的分子(诸如替代性标记物或其他标记物)的核酸序列，或可含有另外的组分，诸如启动子、调控元件和/或多顺反子元件。在一些实施方案中，编码BCMA结合受体的核酸序列可操作地连接于任一另外的组分。

A.所编码的重组BCMA结合受体的组分

所提供的BCMA结合受体一般含有细胞外结合分子及细胞内信号传导域。在所提供的结合分子当中为含有抗体的多肽，包括单链细胞表面蛋白，例如含有此类抗体的重组受体(诸如嵌合抗原受体)。

在所提供的结合分子(例如BCMA结合分子)当中为包括所提供的抗体或其片段(例如BCMA结合片段)中的一者的单链细胞表面蛋白，诸如重组受体(例如抗原受体)。重组受体包括特异性结合于或特异性识别BCMA的抗原受体，诸如含有所提供的抗BCMA抗体例如抗原结合片段的抗原受体。在抗原受体当中为功能性非TCR抗原受体，诸如嵌合抗原受体(CAR)。还提供表达重组受体的细胞及其用于过继性细胞疗法(诸如治疗与BCMA表达相关的疾病及病症)中的用途。

例示性抗原受体(包括CAR)及用于对此类抗原受体进行工程改造及将其引入至细胞中的方法包括例如国际专利申请公开案第WO200014257号、第WO2013126726号、第WO2012/129514号、第WO2014031687号、第WO2013166321号、第WO2013071154号、第WO2013123061号，美国专利申请公开案第US2002131960号、第US2013287748号、第US20130149337号，美国专利第6,451,995号、第7,446,190号、第8,252,592号、第8,339,645号、第8,398,282号、第7,446,179号、第6,410,319号、第7,070,995号、第7,265,209号、第7,354,762号、第7,446,191

号、第8,324,353号及第8,479,118号,以及欧洲专利申请第EP2537416号中所描述的那些内容,和/或由Sadelain等人,Cancer Discov.2013年4月;3(4):388-398;Davila等人(2013)PLoS ONE 8(4):e61338;Turtle等人,Curr.Opin.Immunol.,2012年10月;24(5):633-39;Wu等人,Cancer,2012年3月18(2):160-75所描述的那些内容。在一些方面中,抗原受体包括如美国专利第7,446,190号中所描述的CAR及国际专利申请公开案第WO2014055668号中所描述的那些抗原受体。例示性CAR包括如任一前述公开案(诸如WO2014031687、US 8,339,645、US 7,446,179、US 2013/0149337、US 7,446,190及US 8,389,282)中所揭示的CAR,且其中抗原结合部分(例如scFv)经如本文所提供的抗体或其抗原结合片段置换。

在一些实施方案中,所提供的CAR具有选自SEQ ID NO:757-762当中的氨基酸序列,或与SEQ ID NO 757-762中的任一者中所示的氨基酸序列展现至少或约至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性。在一些实施方案中,所提供的CAR是由多核苷酸编码,所述多核苷酸诸如具有SEQ ID NO 751-756中的任一者中所示的核酸序列或与SEQ ID NO:751-756中的任一者中所示的核酸序列展现至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列的多核苷酸。

在一些实施方案中,所提供的CAR是由多核苷酸编码,所述多核苷酸诸如具有SEQ ID NO:755及756中的任一者中所示的核酸序列或与SEQ ID NO:755及756中的任一者中所示的核酸序列展现至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列的多核苷酸。

在一些实施方案中,所提供的CAR是由多核苷酸编码,所述多核苷酸诸如具有SEQ ID NO:755中所示的核酸序列或与其展现至少或至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列的多核苷酸。在一些实施方案中,所提供的CAR是由多核苷酸编码,所述多核苷酸诸如具有SEQ ID NO:755中所示的核酸序列的多核苷酸。

在一些实施方案中,编码抗原结合域的核酸包含(a)SEQ ID NO:648、330-352、647、716或718中的任一者中所示的核苷酸序列;(b)与SEQ ID NO:648、330-352、647、716或718中的任一者具有至少90%序列同一性的核苷酸序列;或(c)(a)或(b)的简并序列。

1.抗原结合域

在嵌合受体当中为嵌合抗原受体(CAR)。嵌合受体(诸如CAR)一般包括细胞外抗原结合域,该细胞外抗原结合域包括所提供的抗BCMA抗体中的一者、为所提供的抗BCMA抗体中的一者、或包含于所提供的抗BCMA抗体中的一者内或包含所提供的抗BCMA抗体中的一者。因此,嵌合受体(例如CAR)在其细胞外部分中通常包括一或多个BCMA结合分子,诸如一或多个抗原结合片段、抗原结合域或抗原结合部分,或一或多个抗体可变区和/或抗体分子,诸如本文所描述的那些分子。

本文中,术语"抗体"是以最广泛意义使用且包括多克隆及单克隆抗体,包括完整抗体及功能性(抗原结合)抗体片段,包括抗原结合片段(Fab)、$F(ab')_2$片段、Fab'片段、Fv片段、重组IgG(rIgG)片段、能够特异性结合抗原的可变重链(V_H)区、单链抗体片段,包括单链可变片段(scFv)及单域抗体(例如sdAb、sdFv、纳米抗体)片段。该术语涵盖免疫球蛋白的经基因工程改造和/或以其他方式修饰的形式,诸如胞内抗体、肽体、嵌合抗体、完全人类抗体、人源化抗体,及异缀合抗体、多特异性(例如双特异性或三特异性)抗体、双功能抗体、三功能抗体及四功能抗体、串联二-scFv、串联三-scFv。除非另外陈述,否则术语"抗体"应理解

为涵盖其功能性抗体片段,在本文中还称为“抗原结合片段”。该术语还涵盖完整或全长抗体,包括任何类别或子类的抗体,包括IgG及其子类、IgM、IgE、IgA及IgD。

与“高变区”或“HVR”同义的术语“互补决定区”及“CDR”在本领域中已知是指抗体可变区内的非连续氨基酸序列,其赋予抗原特异性和/或结合亲和力。一般而言,每个重链可变区中存在三个CDR(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3),且每个轻链可变区中存在三个CDR(CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3)。“框架区”及“FR”在本领域中已知是指重链及轻链的可变区的非CDR部分。一般而言,每个全长重链可变区中存在四个FR(FR-H1、FR-H2、FR-H3及FR-H4),且每个全长轻链可变区中存在四个FR(FR-L1、FR-L2、FR-L3及FR-L4)。

给定CDR或FR的精确氨基酸序列边界可使用多种熟知方案中的任一者来容易地加以确定,包括由以下所描述的那些方案:Kabat等人(1991),“Sequences of Proteins of Immunological Interest”,第5版公共卫生署(Public Health Service),美国国家卫生研究院(National Institutes of Health),Bethesda,MD(“Kabat”编号方案);Al-Lazikani等人,(1997)JMB 273,927-948(“Chothia”编号方案);MacCallum等人,J.Mol.Biol.262:732-745(1996),“Antibody-antigen interactions:Contact analysis and binding site topography”,J.Mol.Biol.262,732-745.(“接触(Contact)”编号方案);Lefranc MP等人,“IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains”,Dev Comp Immunol,2003年1月;27(1):55-77(“IMGT”编号方案);Honegger A及Plückthun A,“Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains:an automatic modeling and analysis tool”,J Mol Biol,2001年6月8日;309(3):657-70(“Aho”编号方案);及Martin等人,“Modeling antibody hypervariable loops:a combined algorithm」,PNAS,1989,86(23):9268-9272。

给定CDR或FR的边界可视用于鉴别的方案而变化。举例而言,Kabat方案是基于结构比对,而Chothia方案是基于结构信息。Kabat及Chothia方案两者的编号均是基于最共同抗体区序列长度,其中在一些抗体中出现由插入字母(例如「30a」)表示的插入及缺失。两种方案使得某些插入及缺失(“插入缺失(indel)”)位于不同位置,产生不同编号。接触方案是基于对复杂晶体结构的分析,且在多个方面与Chothia编号方案类似。AbM方案为基于由Oxford Molecular的AbM抗体模型化软件使用的方案的介于Kabat与Chothia定义之间的折衷。

下表1列出分别如通过Kabat、Chothia、AbM及接触方案所鉴别的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3及CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3的例示性位置边界。对于CDR-H1,残基编号使用Kabat及Chothia编号方案两者来进行列出。FR位于CDR之间,举例而言,其中FR-L1位于CDR-L1之前,FR-L2位于CDR-L1与CDR-L2之间,FR-L3位于CDR-L2与CDR-L3之间,等等。应注意,因为所示Kabat编号方案使得插入位于H35A及H35B处,所以视环长度而定,Chothia CDR-H1环的末端在使用所示Kabat编号规约进行编号时在H32与H34之间变化。

表1. 根据各种编号方案的CDR边界

CDR	Kabat	Chothia	AbM	Contact
CDR-L1	L24--L34	L24--L34	L24--L34	L30--L36
CDR-L2	L50--L56	L50--L56	L50--L56	L46--L55
CDR-L3	L89--L97	L89--L97	L89--L97	L89--L96
CDR-H1 (Kabat编号[1])	H31--H35B	H26--H32.34	H26--H35B	H30--H35B
CDR-H1 (Chothia编号[2])	H31--H35	H26--H32	H26--H35	H30--H35
CDR-H2	H50--H65	H52--H56	H50--H58	H47--H58
CDR-H3	H95--H102	H95--H102	H95--H102	H93--H101

1-Kabat等人(1991),“Sequences of Proteins of Immunological Interest,”5th Ed.Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD

2-Al-Lazikani等人,(1997)JMB 273,927-948

因此,除非另外指定,否则给定抗体或其区(诸如其可变区)的“CDR”或“互补决定区”或个别指定的CDR(例如CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)应理解为涵盖如通过任一前述方案或其他已知方案所定义的互补决定区(或具体互补决定区)。举例而言,在陈述特定CDR(例如CDR-H3)含有给定V_H或V_L区氨基酸序列中相应CDR的氨基酸序列的情况下,应理解,此类CDR具有如通过任一前述方案或其他已知方案所定义的可变区内相应CDR(例如CDR-H3)的序列。在一些实施方案中,指定具体CDR序列。所提供的抗体的例示性CDR序列使用各种编号方案来加以描述,但应理解,所提供的抗体可包括如根据任一其他前述编号方案或本领域技术人员已知的其他编号方案所描述的CDR。

同样,除非另外指定,否则给定抗体或其区(诸如其可变区)的FR或个别指定的FR(例如FR-H1、FR-H2、FR-H3、FR-H4)应理解为涵盖如通过任一已知方案所定义的框架区(或具体框架区)。在一些情况下,指定用于鉴别特定CDR、FR或多个FR或CDR的方案,诸如如通过Kabat、Chothia、AbM或接触方法或其他已知方案所定义的CDR。在其他情况下,给出CDR或FR的特定氨基酸序列。

术语“可变区”或“可变域”是指参与抗体与抗原结合的抗体重链或轻链的结构域。天然抗体的重链及轻链的可变区(分别为V_H及V_L)一般具有类似结构,其中各结构域包含四个保守性框架区(FR)及三个CDR。(参见例如Kindt等人,Kuby Immunology,第6版,W.H.Freeman and Co.,第91页(2007))。单个V_H或V_L域可足以赋予抗原结合特异性。此外,结合特定抗原的抗体可使用来自结合该抗原的抗体的V_H或V_L域来加以分离以分别筛选互补V_H或V_L域的文库。参见例如Portolano等人,J.Immunol.150:880-887(1993);Clarkson等人,Nature 352:624-628(1991)。

在所提供的CAR中所包括的抗体当中为抗体片段。“抗体片段”或“抗原结合片段”是指除完整抗体以外的包含完整抗体中结合该完整抗体所结合的抗原的部分的分子。抗体片段的实例包括(但不限于)Fv、Fab、Fab′、Fab′-SH、F(ab′)$_2$;双功能抗体;线性抗体;重链可变(V_H)区、单链抗体分子,诸如scFv及仅包含V_H区的单域抗体;以及由抗体片段形成的多特异性抗体。在一些实施方案中,所提供的CAR中的抗原结合域为或包含有包含可变重链(V_H)及可变轻链(V_L)区的抗体片段。在特定实施方案中,抗体为包含重链可变(V_H)区和/或轻链可变(V_L)区的单链抗体片段,诸如scFv。

单域抗体(sdAb)为包含抗体的重链可变区的全部或一部分或轻链可变区的全部或一部分的抗体片段。在某些实施方案中,单域抗体为人类单域抗体。

抗体片段可通过各种技术制得,该技术包括(但不限于)完整抗体的蛋白水解消化以及由重组宿主细胞产生。在一些实施方案中,抗体为以重组方式产生的片段,诸如包含不天然存在的排列的片段,诸如具有由合成性接头(例如肽接头)连接的两个或更多个抗体区或链的那些片段,和/或无法通过对天然存在的完整抗体进行酶消化而产生的片段。在一些方面中,抗体片段为scFv。

“人源化”抗体为其中全部或基本上全部CDR氨基酸残基均来源于非人类CDR且全部或基本上全部FR氨基酸残基均来源于人类FR的抗体。人源化抗体任选地可包括来源于人类抗体的抗体恒定区的至少一部分。非人类抗体的“人源化形式”是指已经历人源化(通常用以降低对人类的免疫原性),同时保持亲本非人类抗体的特异性及亲和力的非人类抗体的变体。在一些实施方案中,人源化抗体中的一些FR残基经来自非人类抗体(例如,CDR残基所来源于的抗体)的相应残基取代,例如用以恢复或改良抗体特异性或亲和力。

在所提供的CAR中所包括的抗BCMA抗体当中为人类抗体。“人类抗体”为具有对应于由人类或人类细胞所产生抗体的氨基酸序列的氨基酸序列或具有使用人类抗体谱系或编码其他人类抗体的序列(包括人类抗体文库)的非人类来源的抗体。该术语不包括包含非人类抗原结合区的非人类抗体的人源化形式,诸如其中全部或基本上全部CDR为非人类CDR的那些抗体。该术语包括人类抗体的抗原结合片段。

人类抗体可通过向已经改造以响应于抗原攻击而产生完整人类抗体或具有人类可变区的完整抗体的转基因动物施用免疫原来加以制备。此类动物通常含有人类免疫球蛋白基因座的全部或一部分,其置换内源性免疫球蛋白基因座,或存在于染色体外或随机整合至动物的染色体中。在此类转基因动物中,内源性免疫球蛋白基因座一般已被失活。人类抗体还可来源于人类抗体文库,包括噬菌体展示文库及无细胞文库,其含有来源于人类谱的编码抗体的序列。

在所提供的CAR中所包括的抗体当中为那些单克隆抗体,包括单克隆抗体片段。如本文所用的术语“单克隆抗体”是指获自基本上同质的抗体群体或在该群体内获得的抗体,还即除含有天然存在的突变或在单克隆抗体制剂生产期间出现的可能变体以外,构成群体的单独抗体是完全相同的,此类变体一般少量存在。与通常包括针对不同表位的不同抗体的多克隆抗体制剂对比,单克隆抗体制剂的每个单克隆抗体是针对抗原上的单一表位。该术语不应解释为需要通过任何特定方法来产生抗体。单克隆抗体可通过多种技术制得,包括(但不限于)杂交瘤、重组DNA方法、噬菌体展示及其他抗体展示方法。

在一些实施方案中,CAR包括抗体分子的一或多个BCMA结合部分,诸如抗体的重链可变

(V_H)区和/或轻链可变(V_L)区，例如scFv抗体片段。在一些实施方案中，所提供的BCMA结合CAR含有赋予所提供CAR以BCMA结合特性的抗体(诸如抗BCMA抗体)或其抗原结合片段。在一些实施方案中，抗体或抗原结合域可为所描述的任何抗BCMA抗体或来源于所描述的任何抗BCMA抗体。参见例如Carpenter等人，Clin Cancer Res.，2013，19(8)：2048-2060，WO 2016090320、WO2016090327、WO2010104949及WO2017173256。此类抗BCMA抗体或抗原结合片段中的任一者均可用于所提供的CAR中。在一些实施方案中，抗BCMA CAR含有抗原结合域，其为含有来源于WO 2016090320或WO2016090327中所描述的抗体的可变重链(V_H)和/或可变轻链(V_L)区的scFv。

在一些实施方案中，抗体(例如抗BCMA抗体)或抗原结合片段含有如所描述的重链和/或轻链可变(V_H或V_L)区序列或其充足的抗原结合部分。在一些实施方案中，抗BCMA抗体(例如抗原结合片段)含有含有如所描述的CDR-H1、CDR-H2和/或CDR-H3的V_H区序列或其充足的抗原结合部分。在一些实施方案中，抗BCMA抗体(例如抗原结合片段)含有含有如所描述的CDR-L1、CDR-L2和/或CDR-L3的V_L区序列或其充足的抗原结合部分。在一些实施方案中，抗BCMA抗体(例如抗原结合片段)含有含有如所描述的CDR-H1、CDR-H2和/或CDR-H3的V_H区序列，且含有含有如所描述的CDR-L1、CDR-L2和/或CDR-L3的V_L区序列。在抗体当中还为具有与此类序列至少或约90％、约91％、约92％、约93％、约94％、约95％、约96％、约97％、约98％或约99％同一性的序列的那些抗体。

在一些实施方案中，所提供的CAR中的抗体(例如其抗原结合片段)具有重链可变(V_H)区，该重链可变区具有选自SEQ ID NO：110-115、247-256、324、325、518-531、533、609、617及772-774及814-832中的任一者的氨基酸序列或与选自SEQ ID NO：110-115、247-256、324、325、518-531、533、609、617、772-774及814-832中的任一者的V_H区氨基酸具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列，或含有存在于此类V_H序列中的CDR-H1、CDR-H2和/或CDR-H3。在一些实施方案中，所提供的CAR中的抗体或抗体片段具有WO 2016090327、WO 2016090320或WO 2017173256中所描述的抗体或抗体结合片段中的任一者的V_H区。

在一些实施方案中，抗BCMA抗体的V_H区为包括重链互补决定区3(CDR-H3)的V_H区，该CDR-H3包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$(SEQ ID NO：355)，其中$X_1$为A、D、E、G、L、V或W；$X_2$为A、D、G、L、P、Q或S；$X_3$为A、D、G、L或Y；$X_4$为D、G、P、R、S、V、Y或不存在；$X_5$为D、I、P、S、T、Y或不存在；$X_6$为A、G、I、S、T、V、Y或不存在；$X_7$为A、D、E、F、L、P、S、Y或不存在；$X_8$为P、Q、T、Y或不存在；$X_9$为D、G、R、Y或不存在；$X_{10}$为A、F、Y或不存在；$X_{11}$为D、F或不存在；$X_{12}$为F或不存在；$X_{13}$为D、T或Y；且$X_{14}$为I、L、N、V或Y。在一些此类实施方案中，在该CDR-H3中，X_1为V；X_2为D；X_3为G；X_4为D；X_5为Y；X_6为V；X_7为D；X_8不存在；X_9不存在；X_{10}不存在；X_{11}不存在；X_{12}不存在；X_{13}为D；且X_{14}为Y。

在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段包含CDR-H3，该CDR-H3包含选自根据Kabat编号的SEQ ID NO：7-11、149-157、279-287、292、293、376-378、517、595中的任一者的氨基酸序列。在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段的V_H区含有CDR-H3，该CDR-H3具有包含选自根据Chothia编号或AbM编号的SEQ ID NO：7-11、149-157、279-287、292、293、376-378、517及595中的任一者的氨基酸序列。在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段的VH区含有CDR-H3，该CDR-H3具有包含选自SEQ ID NO：606及613的氨基酸序列。在一些实施方案中，

抗体或其抗原结合片段含有CDR-H3，该CDR-H3具有SEQ ID NO:517、595、606或613的氨基酸序列。在任一此类实例中，抗体或其抗原结合片段可含有选自SEQ ID NO:110-115、247-256、324、325、518-531、533、609、617、772-774及814-832中的任一者的V_H区序列，其中，其中所含有的相应CDR-H3序列(例如对应于根据Kabat编号的氨基酸残基H95至H102)经选自以下的CDR-H3序列置换：根据Kabat编号的SEQ ID NO:7-11、149-157、279-287、292、293、376-378、517及595中的任一者，根据Chothia编号或AbM编号的SEQ ID NO:7-11、149-157、279-287、292、293、376-378、517及595中的任一者或SEQ ID NO:606及613中的任一者。

在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段的V_H区包含选自SEQ ID NO:110-115、247-256、324、325、518-531、533、609、617、772-774及814-832中的任一者的V_H区氨基酸序列内所含有的CDR-H3。

在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段的V_H区为包括重链互补决定区1(CDR-H1)的V_H区，该CDR-H1包含$X_1X_2X_3MX_4$(SEQ ID NO:353)的氨基酸序列，X_1为D或S；X_2为Y或S；X_3为A、G、W或Y；且X_4为H、Q或S。在一些实施方案中，在该CDR-H1中，X_1为D；X_2为Y；X_3为Y；且X_4为S。

在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段的V_H区含有CDR-H1，该CDR-H1具有包含选自根据Kabat编号的SEQ ID NO:1-3、140-144、288、289、507及593中的任一者的氨基酸序列。在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段的V_H区含有CDR-H1，该CDR-H1具有包含选自根据Chothia编号的SEQ ID NO:12-15、158-160、294、295、532及596中的任一者的氨基酸序列。在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段的V_H区含有CDR-H1，该CDR-H1具有包含选自根据AbM编号的SEQ ID NO:19-22、165-169、298、299、509、577及598中的任一者的氨基酸序列。在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段的V_H区含有CDR-H1，该CDR-H1具有包含选自SEQ ID NO 604及611中的任一者的氨基酸序列。在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段的V_H区含有CDR-H1，该CDR-H1具有SEQ ID NO:507、532、577、593、596、598、604及611的氨基酸序列。在任一此类实例中，抗体或其抗原结合片段可含有选自SEQ ID NO:110-115、247-256、324、325、518-531、533、609、617、772-774及814-832中的任一者的V_H区序列，其中，其中所含有的相应CDR-H1序列(例如对应于根据Kabat编号的氨基酸残基H31至H35)经选自以下的CDR-H1序列置换：根据Kabat编号的SEQ ID NO:1-3、140-144、288、289、507及593中的任一者，根据Chothia编号的SEQ ID NO:12-15、158-160、294、295、532及596中的任一者，根据AbM编号的SEQ ID NO:19-22、165-169、509、298、299、509、577及598中的任一者或SEQ ID NO:604及611中的任一者。

在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段的V_H区含有CDR-H1，该CDR-H1包含在选自SEQ ID NO:110-115、247-256、324、325、518-531、533、609、617、772-774及814-832中的任一者的V_H区氨基酸序列内。

在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段的V_H区为包括重链互补决定区2(CDR-H2)的V_H区，该CDR-H2包含$X_1IX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}YX_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}$(SEQ ID NO:354)的氨基酸序列，其中$X_1$为F、G、H、V、W或Y；$X_2$为N、R、S或V；$X_3$为P、Q、S、V、W或Y；$X_4$为K或不存在；$X_5$为A或不存在；$X_6$为D、G、N、S或Y；$X_7$为G或S；$X_8$为G或S；$X_9$为E、G、N、T或S；$X_{10}$为I、K或T；$X_{11}$为E、G、N或Y；$X_{12}$为A或V；$X_{13}$为A、D或Q；$X_{14}$为K或S；$X_{15}$为F或V；$X_{16}$为K或Q；且$X_{17}$为E或G。在一些实施方案中，在该CDR-H2中，$X_1$为Y；$X_2$为S、$X_3$为S；$X_4$不存在；$X_5$不存在；$X_6$为S；$X_7$为G；$X_8$为S；$X_9$为T；$X_{10}$为I；$X_{11}$为Y；$X_{12}$为A；$X_{13}$为D；$X_{14}$为S；$X_{15}$为V；$X_{16}$为K；且$X_{17}$为G。

在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段的V_H区含有CDR-H2，该CDR-H2包含选自根据Kabat编号的SEQ ID NO:4-6、145-148、290、291、372-374、513及594中的任一者的氨基酸序列。在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段的V_H区含有CDR-H2，该CDR-H2包含选自根据Chothia编号的SEQ ID NO:16-18、161-164、296、297、514-516、551、597中的任一者的氨基酸序列。在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段的V_H区含有CDR-H2，该CDR-H2包含选自根据AbM编号的SEQ ID NO:23-25、170-173、300、301、510-512、587和599中任一者的氨基酸。在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段的V_H区含有CDR-H2，该CDR-H2包含选自SEQ ID NO:605及612中的任一者的氨基酸序列。在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段的V_H区含有CDR-H2，该CDR-H2具有SEQ ID NO:513、551、587、594、597、599、605或612中的任一者的氨基酸序列。在任一此类实例中，抗体或其抗原结合片段可含有选自SEQ ID NO:110-115,247-256,324,325,518-531,533,609,617,772-774和814-832中的任一者的V_H区序列，其中，其中所含有的相应CDR-H2序列(例如对应于根据Kabat编号的氨基酸残基H50至H65)经选自以下的CDR-H2序列置换：根据Kabat编号的SEQ ID NO:4-6、145-148、290、291、372-374、513及594中的任一者，根据Chothia编号的SEQ ID NO:16-18、161-164、296、297、514-516、551、597中的任一者，根据AbM编号的SEQ ID NO:23-25、170-173、300、301、510-512、587及599中的任一者或SEQ ID NO 605或612中的任一者。

在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段的V_H区含有CDR-H2，该CDR-H2是选自SEQ ID NO:110-115、247-256、324、325、518-531、533、609、617、772-774及814-832中的任一者的V_H区氨基酸序列内所含有的。

在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段含有本身为或包含选自根据Kabat编号的SEQ ID NO:1-3、140-144、288、289、507及593中的任一者的氨基酸序列的CDR-H1；本身为或包含选自根据Kabat编号的SEQ ID NO:4-6、145-148、290、291、372-374、513及594中的任一者的氨基酸序列的CDR-H2；及本身为或包含选自根据Kabat编号的SEQ ID NO:7-11、149-157、279-287、292、293、376-378、517及595中的任一者的氨基酸序列的CDR-H3。在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段含有本身为或包含选自根据Chothia编号的SEQ ID NO:12-15、158-160、294、295、532及596中的任一者的氨基酸序列的CDR-H1；本身为或包含选自根据Chothia编号的SEQ ID NO:16-18、161-164、296、297、514-516、551、597中的任一者的氨基酸序列的CDR-H2；及本身为或包含选自根据Chothia编号的SEQ ID NO:7-11、149-157、279-287、292、293、376-378、517及595中的任一者的氨基酸序列的CDR-H3。在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段含有本身为或包含选自根据AbM编号的SEQ ID NO:19-22、165-169、509、298、299、509、577及598中的任一者的氨基酸序列的CDR-H1；本身为或包含选自根据AbM编号的SEQ ID NO:23-25、170-173、300、201、510-512、587及599中的任一者的氨基酸序列的CDR-H2；及本身为或包含选自根据AbM编号的SEQ ID NO:7-11、149-157、279-287、292、293、376-378、517、595、606及613中的任一者的氨基酸序列的CDR-H3。在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段含有本身为或包含选自SEQ ID NO:604及611中的任一者的氨基酸序列的CDR-H1；本身为或包含选自SEQ ID NO:605及612中的任一者的氨基酸序列的CDR-H2；及本身为或包含选自SEQ ID NO:606及613中的任一者的氨基酸序列的CDR-H3。

在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段的V_H区包含根据Kabat编号的CDR-H1、CDR-H2和/或CDR-H3。在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段的V_H区包含根据Chothia编号

的CDR-H1、CDR-H2和/或CDR-H3。在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段的V_H区包含根据AbM编号的CDR-H1、CDR-H2和/或CDR-H3。

在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段包含有包含选自由以下组成的组的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的V_H区：根据Kabat编号，分别包含SEQ ID NO:1、4及7的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别包含SEQ ID NO:2、5及8的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别包含SEQ ID NO:2、5及9的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别包含SEQ ID NO:2、5及10的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别包含SEQ ID NO:3、6及11的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别包含SEQ ID NO:140、145及149的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别包含SEQ ID NO:141、145及149的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别包含SEQ ID NO:141、145及150的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别包含SEQ ID NO:142、146及151的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别包含SEQ ID NO:2、5及152的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别包含SEQ ID NO:143、147及153的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别包含SEQ ID NO:144、148及154的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别包含SEQ ID NO:3、6及155的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别包含SEQ ID NO:2、5及156的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别包含SEQ ID NO:2、5及157的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别包含SEQ ID NO:2、6及376的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别包含SEQ ID NO:3、372及376的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别包含SEQ ID NO:3、6及376的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别包含SEQ ID NO:3、6及377的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别包含SEQ ID NO:2、373及152的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别包含SEQ ID NO:2、5及378的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；包含SEQ ID NO:2、374及9的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；包含SEQ ID NO:288、290及292的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；包含SEQ ID NO:289、291、293的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；包含SEQ ID NO:507、513及517的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分别包含SEQ ID NO:593、594及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3。

举例而言，本文所提供的抗体或其抗原结合片段包含包含CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的V_H区，该CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分别包含选自以下当中的氨基酸序列：根据Kabat编号，SEQ ID NO:1、4及7；SEQ ID NO:2、5及8；SEQ ID NO:2、5及9；SEQ ID NO:2、5及10；SEQ ID NO:3、6及11；SEQ ID NO:140、145及149；SEQ ID NO:141、145及149；SEQ ID NO:141、145及150；SEQ ID NO:142、146及151；SEQ ID NO:2、5及152；SEQ ID NO:143、147及153；SEQ ID NO:144、148及154；SEQ ID NO:3、6及155；SEQ ID NO:2、5及156；SEQ ID NO:2、5及157；SEQ ID NO:2、6及376；SEQ ID NO:3、372及376；SEQ ID NO:3、6及376；SEQ ID NO:3、6及377；SEQ ID NO:2、373及152；SEQ ID NO:2、5及378；SEQ ID NO:2、374及9、SEQ ID NO:288、290及292；SEQ ID NO:289、291、293；SEQ ID NO:507、513及517；及SEQ ID NO:593、594及595。

在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段所包含的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分别包含选自SEQ ID NO:110-115、247-256、324、325、518-531、533、609、617、772-774及814-832中的任一者的V_H区氨基酸序列内所含有的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的氨基酸序列。在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段所包含的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分别包含SEQ ID NO:609或SEQ ID NO:617的V_H区氨基酸序列内所含有的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的氨基酸

序列。在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段包含包含CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的V_H区，该CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分别包含SEQ ID NO:593、594及595的氨基酸序列；分别包含SEQ ID NO:596、597及595的氨基酸序列；分别包含SEQ ID NO:598、599及595的氨基酸序列；或分别包含SEQ ID NO:611、612及613的氨基酸序列。

在本文所提供的抗体或其抗原结合片段的一些实施方案中，V_H区包含如所描述的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3中的任一者，且包含分别与选自SEQ ID NO:110-115、247-256、324、325、518-531、533、609、617、772-774及814-832中的任一者的V_H区氨基酸序列内所含有的框架区1(FR1)、FR2、FR3和/或FR4具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的FR1、FR2、FR3和/或FR4。举例而言，抗BCMA抗体或其抗原结合片段可包含选自SEQ ID NO:110-115、247-256、324、325、518-531、533、609、617、772-774及814-832中的任一者的V_H区氨基酸序列内分别含有的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3以及与选自SEQ ID NO:110-115、247-256、324、325、518-531、533、609、617、772-774及814-832中的任一者的V_H区氨基酸序列内所含有的框架区(例如FR1、FR2、FR3和/或FR4)具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％序列同一性的框架区(例如FR1、FR2、FR3和/或FR4)。在一些实施方案中，V_H区包含选自以下的FR1、FR2、FR3和/或FR4：包含选自SEQ ID NO:59-63、195-203、308、309及434-439中的任一者的氨基酸序列的FR1；包含选自SEQ ID NO:64-66、204-209、310及311中的任一者的氨基酸序列的FR2；包含选自SEQ ID NO:67-69、210-216、312、313、441及443中的任一者的氨基酸序列的FR3；和/或包含选自SEQ ID NO:70-71、217-220、314、315、444及445中的任一者的氨基酸序列的FR4。在一些实施方案中，V_H区包含：包含SEQ ID NO:61的氨基酸序列的FR1、包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列的FR2、包含SEQ ID NO:69的氨基酸序列的FR3和/或包含SEQ ID NO:70的氨基酸的FR4。

在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段包含包含选自SEQ ID NO:110-115、247-256、324、325、518-531、533、609、617、772-774及814-832中的任一者的氨基酸序列的V_H区。

还提供具有与此类序列具有至少或约至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的抗体及其抗原结合片段。举例而言，本文提供一种抗体或抗原结合片段，其包含V_H区，该V_H区包含与选自SEQ ID NO:110-115、247-256、324、325、518-531、533、609、617、772-774及814-832中的任一者的V_H区氨基酸序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

在一些实施方案中，抗体为仅包含V_H区序列或其充足的抗原结合部分(诸如上文所描述的V_H序列中的任一者(例如CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3和/或CDR-H4))的单域抗体。

在一些实施方案中，本文所提供的包含V_H区的抗体(例如抗BCMA抗体)或其抗原结合片段进一步包含轻链或其充足的抗原结合部分。举例而言，在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段含有V_H区及V_L区，或V_H及V_L区的充足的抗原结合部分。在此类实施方案中，V_H区序列可为上文所描述的V_H序列中的任一者。在一些此类实施方案中，抗体为抗原结合片段，诸如Fab或scFv。在一些此类实施方案中，抗体为还含有恒定区的全长抗体。

在一些实施方案中，抗体(例如其抗原结合片段)具有轻链可变(VL)区，该VL区具有选自SEQ ID NO:116-127、257-267、326、327、534-550、552-557、610、618、775-777及833-849中的任一者的氨基酸序列或与选自SEQ ID NO:116-127、257-267、326、327、534-550、552-557、610、618、775-777及833-849中的任一者的V_L区氨基酸序列具有至少90％、91％、92％、

93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，抗体或抗原结合片段具有WO 2016090327、WO 2016090320或WO 2017173256中的任一者中所描述的VL区。

在一些实施方案中，本文所描述的抗体(例如抗BCMA抗体)或其抗原结合片段的V_L区为包括轻链互补决定区3(CDR-L3)的V_L区，该CDR-L3包含氨基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$(SEQ ID NO:358)，其中$X_1$为A、C、G、H、I、Q或S；$X_2$为A、Q、S或V；$X_3$为S、W或Y；$X_4$为D、F、G、H或Y；$X_5$为D、G、M、R、S或T；$X_6$为A、G、H、L、R、S、T或Y；$X_7$为L、P、R、S或不存在；$X_8$为D、G、N、R、S、T或不存在；$X_9$为A、G、H、L、P或不存在；$X_{10}$为F、S或不存在；$X_{11}$为L、P、W或Y；且$X_{12}$为S、T或V。在一些实施方案中，在该CDR-L3中，X_1为H；X_2为V；X_3为W；X_4为D；X_5为R；X_6为S；X_7为R；X_8为D；X_9为H；X_{10}不存在；X_{11}为Y；且X_{12}为V。

在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段含有包含选自根据Kabat编号、Chothia编号或AbM编号的SEQ ID NO:47-58、184-194、306、307、415-427、429-433、591及603中的任一者的氨基酸序列的CDR-L3。在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段含有具有根据Kabat编号、Chothia编号或AbM编号的SEQ ID NO:591或603的氨基酸序列的CDR-L3。在任一此类实例中，抗体或其抗原结合片段可含有选自SEQ ID NO:116-127、257-267、326、327、534-550、552-557、610、618、775-777及833-849中的任一者的V_L区序列，其中，其中所含有的相应CDR-L3序列(例如对应于根据Kabat编号的氨基酸残基L89至L97)经选自根据Kabat编号、Chothia编号或AbM编号的SEQ ID NO:47-58、184-194、306、307、415-427、429-433、591及603中的任一者的CDR-L3序列置换。

在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段的V_L区包含选自SEQ ID NO:116-127、257-267、326、327、534-550、552-557、610、618、775-777及833-849中的任一者的V_L区氨基酸序列内所含有的CDR-L3。在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段的V_L区包含SEQ ID NO:610或SEQ ID NO:618的V_L区氨基酸序列内所含有的CDR-L3。

在一些实施方案中，本文所描述的抗体(例如抗BCMA抗体)或其抗原结合片段的V_L区为包括轻链互补决定区1(CDR-L1)的V_L区，该CDR-L1含有氨基酸序列：$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}$(SEQ ID NO:356)，其中$X_1$为G、K、R、S或T；$X_2$为A、G或S；$X_3$为G、N、S或T；$X_4$为G、K、N、Q、R或S；$X_5$为S或不存在；$X_6$为D、N、V或不存在；$X_7$为L、V或不存在；$X_8$为H、S、Y或不存在；$X_9$为S、T或不存在；$X_{10}$为S或不存在；$X_{11}$为D、G、I、N、S或不存在；$X_{12}$为D、E、G、K、I、N或不存在；$X_{13}$为F、G、K、N、R、S、Y或不存在；$X_{14}$为D、K、N、T或不存在；$X_{15}$为A、D、G、L、N、S、T或Y；$X_{16}$为L或V；$X_{17}$为A、H、N、Q或S。在一些实施方案中，$X_1$为G；$X_2$为A；$X_3$为N；$X_4$为N；$X_5$不存在；$X_6$不存在；$X_7$不存在；$X_8$不存在；$X_9$不存在；$X_{10}$不存在；$X_{11}$为I；$X_{12}$为G；$X_{13}$为S；$X_{14}$为K；$X_{15}$为S；$X_{16}$为V；$X_{17}$为H。

在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段含有包含选自根据Kabat编号、Chothia编号或AbM编号的SEQ ID NO:26-36、174-178、302、303、380-392、394-398、589或601中的任一者的氨基酸序列的CDR-L1。在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段含有包含选自SEQ ID NO:607及614中的任一者的氨基酸序列的CDR-L1。在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段含有具有根据Kabat编号、Chothia编号或AbM编号的SEQ ID NO:589或601的氨基酸序列的CDR-L1。在任一此类实例中，抗体或其抗原结合片段可含有选自SEQ ID NO:116-127、257-267、326、327、534-550、552-557、610、618、775-777及833-849中的任一者的V_L区

序列,其中,其中所含有的相应CDR-L1序列(例如对应于根据Kabat编号的氨基酸残基L24至L34)经选自根据Kabat编号、Chothia编号或AbM编号的SEQ ID NO:26-36、174-178、302、303、380-392、394-398、589或601中的任一者的CDR-L1序列置换。

在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段的V_L区包含选自SEQ ID NO:116-127、257-267、326、327、534-550、552-557、610、618、775-777及833-849中的任一者的V_L区氨基酸序列内所含有的CDR-L1。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段的V_L区包含SEQ ID NO:589、601、607或614的V_L区氨基酸序列内所含有的CDR-L1。

在一些实施方案中,本文所描述的抗体(例如抗BCMA抗体)或其抗原结合片段的V_L区为包括轻链互补决定区2(CDR-L2)的V_L区,该CDR-L2含有$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$(SEQ ID NO:357)的氨基酸序列,其中X_1为A、D、E、N、S、V或W;X_2为A、D、N、S或V;X_3为A、D、H、I、N或S;X_4为D、K、N、Q、R或T;X_5为L、R或V;X_6为A、E、P或Q;且X_7为A、D、S或T。在一些实施方案中,X_1为D;X_2为D;X_3为D;X_4为D;X_5为R;X_6为P;且X_7为S。

在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段含有包含选自根据Kabat编号、Chothia编号或AbM编号的SEQ ID NO:37-46、179-183、304、305、399-409、411-414、590及602中的任一者的氨基酸序列的CDR-L2。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段含有包含选自SEQ ID NO:608及615中的任一者的氨基酸序列的CDR-L2。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段含有具有根据Kabat编号、Chothia编号或AbM编号的SEQ ID NO:590或SEQ ID NO:602的氨基酸序列的CDR-L2。在任一此类实例中,抗体或其抗原结合片段可含有选自SEQ ID NO:116-127、257-267、326、327、534-550、552-557、610、618、775-777及833-849中的任一者的VL区序列,其中,其中所含有的相应CDR-L2序列(例如对应于根据Kabat编号的氨基酸残基L50至L56)经选自以下的CDR-L2序列置换:根据Kabat编号、Chothia编号或AbM编号的SEQ ID NO:37-46、179-183、304、305、399-409、411-414、590及602中的任一者或经SEQ ID NO:608及615中的任一者。

在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段的V_L区包含选自SEQ ID NO:116-127、257-267、326、327、534-550、552-557、610、618、775-777及833-849中的任一者的V_L区氨基酸序列内所含有的CDR-L2。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段的VL区包含SEQ ID NO:589、601、607或614的V_L区氨基酸序列内所含有的CDR-L2。

在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段含有本身为或包含选自根据Kabat编号、Chothia编号或AbM编号的SEQ ID NO:26-36、174-178、302、303、380-392、394-398、589或601中的任一者的氨基酸序列的CDR-L1;本身为或包含选自根据Kabat编号、Chothia编号或AbM编号的SEQ ID NO:37-46、179-183、304、305、399-409、411-414、590及602中的任一者的氨基酸序列的CDR-L2;及本身为或包含选自根据Kabat编号、Chothia编号或AbM编号的SEQ ID NO:47-58、184-194、306、307、415-427、429-433、591及603中的任一者的氨基酸序列的CDR-L3。

在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段的V_L区包含根据Kabat编号的CDR-L1、CDR-L2和/或CDR-L3。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段的V_L区包含根据Chothia编号的CDR-L1、CDR-L2和/或CDR-L3。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段的V_L区包含根据AbM编号的CDR-L1、CDR-L2和/或CDR-L3。

在本文所提供的抗体或其抗原结合片段的一些实施方案中,V_L区包含选自以下当中的

CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:26、37及47的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:27、38及48的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:28、39及49的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:29、40及50的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:30、39及51的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:31、41及52的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:32、42及53的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:30、39及54的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:33、43及55的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:34、44及56的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:35、45及57的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:36、46及58的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:174、179及184的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:174、179及185的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:174、179及186的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:174、179及187的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:175、180及188的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:174、179及189的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:176、181及190的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:177、182及191的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:174、179及192的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:178、183及193的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:178、183及194的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:30、399及415的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:380、400及416的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:33、43及421的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:381、401及417的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:382、402及418的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:383、403及419的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:384、39及54的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:385、180及58的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:175、180及188的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:386、404及420的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:387、405及422的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:388、406及423的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:388、407及424的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:389、408及425的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:390、183及193的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:391、409及426的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:392、40及427的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:394、39及429的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:395、411及430的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:396、412及431的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:396、412及58的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:397、413及432的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:398、414及433的

氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:302、304及306的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:303、305及307的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:589、590及591的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:607、608及591的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;分别包含SEQ ID NO:614、615及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。在本文所提供的抗体或其抗原结合片段的一些实施方案中,VL区包含有分别包含SEQ ID NO:589、590及591;分别包含SEQ ID NO:607、608及591;分别包含SEQ ID NO:601、602及603;或分别包含SEQ ID NO:614、615及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

举例而言,本文所提供的抗体或其抗原结合片段包含包含CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的V_L区,该CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3包含选自以下当中的氨基酸序列:SEQ ID NO:26、37及47;SEQ ID NO:27、38及48;SEQ ID NO:28、39及49;SEQ ID NO:29、40及50;SEQ ID NO:30、39及51;SEQ ID NO:31、41及52;SEQ ID NO:32、42及53;SEQ ID NO:30、39及54;SEQ ID NO:33、43及55;SEQ ID NO:34、44及56;SEQ ID NO:35、45及57;SEQ ID NO:36、46及58;SEQ ID NO:174、179及184;SEQ ID NO:174、179及185;SEQ ID NO:174、179及186;SEQ ID NO:174、179及187;SEQ ID NO:175、180及188;SEQ ID NO:174、179及189;SEQ ID NO:176、181及190;SEQ ID NO:177、182及191;SEQ ID NO:174、179及192;SEQ ID NO:178、183及193;SEQ ID NO:178、183及194;SEQ ID NO:30、399及415;SEQ ID NO:380、400及416;SEQ ID NO:33、43及421;SEQ ID NO:381、401及417;SEQ ID NO:382、402及418;SEQ ID NO:383、403及419;SEQ ID NO:384、39及54;SEQ ID NO:385、180及58;SEQ ID NO:175、180及188;SEQ ID NO:386、404及420;SEQ ID NO:387、405及422;SEQ ID NO:388、406及423;SEQ ID NO:388、407及424;SEQ ID NO:389、408及425;SEQ ID NO:390、183及193;SEQ ID NO:391、409及426;SEQ ID NO:392、40及427;SEQ ID NO:394、39及429;SEQ ID NO:395、411及430;SEQ ID NO:396、412及431;SEQ ID NO:396、412及58;SEQ ID NO:397、413及432;SEQ ID NO:398、414及433;SEQ ID NO:589、590及591;SEQ ID NO:607、608及591;SEQ ID NO:601、602及603;或SEQ ID NO:614、615及603。

在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段含有选自SEQ ID NO:116-127、257-267、326、327、534-550、552-557、610、618、775-777及833-849中的任一者的V_L区氨基酸序列内分别含有的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。在一些实施方案中,抗体含有选自SEQ ID NO:610或SEQ ID NO:618的V_L区氨基酸序列内分别含有的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含包含CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的VL区,该CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列;或分别包含SEQ ID NO:614、615及603的氨基酸序列。

在本文所提供的抗体或其抗原结合片段的一些实施方案中,V_L区包含如所描述的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3中的任一者,且包含分别与选自SEQ ID NO:116-127、257-267、326、327、534-550、552-557、610、618、775-777及833-849中的任一者的V_L区氨基酸序列内所含有的框架区1(FR1)、FR2、FR3和/或FR4具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的FR1、FR2、FR3和/或FR4。举例而言,抗BCMA抗体或其抗原结合片段可包含选自SEQ ID NO:116-127、257-267、326、327、534-550、552-557、610、618、

775-777及833-849中的任一者的V_L区氨基酸序列内分别含有的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3以及与选自SEQ ID NO:116-127、257-267、326、327、534-550、552-557、610、618、775-777及833-849中的任一者的V_L区氨基酸序列内所含有的框架区(例如FR1、FR2、FR3和/或FR4)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的框架区(例如FR1、FR2、FR3和/或FR4)。在一些实施方案中,V_L区包含选自以下的FR1、FR2、FR3和/或FR4:包含选自SEQ ID NO:72-82、221-227、316、317、446-459及461-466中的任一者的氨基酸序列的FR1;包含选自SEQ ID NO:83-92、228-232、318、319、467-477及479-482中的任一者的氨基酸序列的FR2;包含选自SEQ ID NO:93-101、233-242、320、321、483-495及497-501中的任一者的氨基酸序列的FR3;和/或包含选自SEQ ID NO:102-109、243-246、322、323、502-506及508中的任一者的氨基酸序列的FR4。在一些实施方案中,V_L区包含有包含SEQ ID NO:79的氨基酸序列的FR1、包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列的FR2、包含SEQ ID NO:98的氨基酸序列的FR3和/或包含SEQ ID NO:108的氨基酸序列的FR4。

在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含有包含选自SEQ ID NO:116-127、257-267、326、327、534-550、552-557、610、618、775-777及833-849中的任一者的氨基酸序列的V_L区。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段含有包含SEQ ID NO:610或SEQ ID NO:618的氨基酸序列的V_L区。

还提供具有与此类序列具有至少或约至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的抗体。

在一些实施方案中,抗体或片段的V_H区包含选自SEQ ID NO:110-115、247-256、324、325、518-531、533、609、617、772-774及814-832中的任一者的氨基酸序列,且抗体或片段的V_L区包含选自SEQ ID NO:116-127、257-267、326、327、534-550、552-557、610、618、775-777及833-849中的任一者的氨基酸序列。

还提供具有与此类序列具有至少或约至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的抗体及其抗原结合片段。举例而言,本文提供一种抗体或抗原结合片段,其含有包含与选自SEQ ID NO:116-127、257-267、326、327、534-550、552-557、610、618、775-777及833-849中的任一者的V_L区氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的V_L区且/或包含与选自SEQ ID NO:110-115、247-256、324、325、518-531、533、609、617、772-774及814-832中的任一者的V_H区氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段含有包含选自SEQ ID NO:116-127、257-267、326、327、534-550、552-557、610、618、775-777及833-849中的任一者的氨基酸序列的V_L区及选自SEQ ID NO:110-115、247-256、324、325、518-531、533、609、617、772-774及814-832中的任一者的V_H区。

在一些实施方案中,V_H区为或包含与SEQ ID NO:617、110-115、247-256、324、325、518-531、533、609、772-774或814-832中的任一者的V_H区序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;且V_L区为或包含与SEQ ID NO:618、116-127、257-267、326、327、534-550、552-557、610、775-777或833-849中的任一者的VL区序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

在一些实施方案中,V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:617及618的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:110及116的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:111及117的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:110及118的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:110及119的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:110及120的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:110及121的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:110及122的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:110及123的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:112及124的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:113及125的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:114及126的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:115及127的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:247及257的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:248及258的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:249及259的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:250及260的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:251及261的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:252及262的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:253及263的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:254及264的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:255及265的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:256及266的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:256及267的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:518及534的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:519及535的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:115及536的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:520及264的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:521及537的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:522及538的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:523及539的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:519及540的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:524及541的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:525及261的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:526及542的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:527及543的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:528及544的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:529及545的序列或与其具有至少90%同一性的氨基

酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:528及546的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:522及547的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:256及548的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:530及549的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:531及550的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:519及552的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:110及553的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:533及554的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:115及555的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:524及556的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:519及557的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:324及326的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:325及327的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:609及610的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:772及775的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:773及776的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:774及777的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:815及833的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:816及834的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:817及835的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;VH区及VL区分别包含SEQ ID NO:818及836的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:819及837的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:820及838的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:821及839的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:822及840的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:823及841的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:824及842的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:825及843的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:826及844的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:827及845的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:828及846的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:829及847的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:830及847的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:831及848的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列;或V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:832及849的序列或与其具有至少90%同一性的氨基酸序列。

在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段的V_H区所包含的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分别包含选自SEQ ID NO:617、110-115、247-256、324、325、518-531、533、609、772-774及814-832中的任一者的V_H区氨基酸序列内所含有的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的氨基酸序列;

且其所包含的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3分别包含选自SEQ ID NO:618,116-127、257-267、326、327、534-550、552-557、610、775-777及833-849中的任一者的V_L区氨基酸序列内所含有的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的氨基酸序列。

在一些实施方案中,V_H为或包含在SEQ ID NO:617的V_H序列中所含有的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;并且V_L为或包含在SEQ ID NO:618的V_L序列中所含有的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3;V_H为或包含在SEQ ID NO:256的V_H序列中所含有的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;并且V_L为或包含在SEQ ID NO:267的V_L序列中所含有的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3;V_H为或包含在SEQ ID NO:519的V_H序列中所含有的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;并且V_L为或包含在SEQ ID NO:535的V_L序列中所含有的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3;V_H为或包含在SEQ ID NO:115的V_H序列中所含有的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;并且V_L为或包含在SEQ ID NO:536的V_L序列中所含有的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3;V_H为或包含在SEQ ID NO:609的V_H序列中所含有的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;并且V_L为或包含在SEQ ID NO:610的V_L序列中所含有的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在任何实施方案中的一些中,V_H区包含在SEQ ID NO:617中所示的V_H区氨基酸序列中所含有的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;并且V_L区包含在SEQ ID NO:618中所示的V_L区氨基酸序列中所含有的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3;V_H区包含在SEQ ID NO:256中所示的V_H区氨基酸序列中所含有的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;并且V_L区包含在SEQ ID NO:267中所示的V_L区氨基酸序列中所含有的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3;V_H区包含在SEQ ID NO:519中所示的V_H区氨基酸序列中所含有的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;并且V_L区包含在SEQ ID NO:535中所示的V_L区氨基酸序列中所含有的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3;V_H区包含在SEQ ID NO:115中所示的V_H区氨基酸序列中所含有的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;并且V_L区包含在SEQ ID NO:536中所示的V_L区氨基酸序列中所含有的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3;或者V_H区包含在SEQ ID NO:609中所示的V_H区氨基酸序列中所含有的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;并且V_L区包含在SEQ ID NO:610中所示的V_L区氨基酸序列中所含有的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。

在一些实施方案中,V_H区为或包含(a)包含选自SEQ ID NO:593、611、1-3、140-144、288、289、294、295、507、532、596或604中的任一者的序列的CDR-H1;(b)包含选自SEQ ID NO:594、612、4-6、145-148、290、291、296、297、372-374、513、551、597或605中的任一者的序列的CDR-H2;及(c)包含选自SEQ ID NO:595、613、7-11、149-157、279-287、292、293、376-378、517或606中的任一者的序列的CDR-H3;且V_L区为或包含(a)包含选自SEQ ID NO:601、614、26-36、174-178、302、303、380-392、394-398、589或607中的任一者的序列的CDR-L1;(b)包含选自SEQ ID NO:602、615、37-46、179-183、304、305、399-409、411-414、590或608中的任一者的序列的CDR-L2;及(c)包含选自SEQ ID NO:603、47-58、184-194、306、307、415-427、429-433或591中的任一者的序列的CDR-L3。

在一些实施方案中,V_H区包含分别包含SEQ ID NO:593、594及595的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;V_H区包含分别包含SEQ ID NO:1、4及7的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:26、37及47的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;V_H区包含分别包含SEQ ID NO:2、5及8的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:27、38及48的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;V_H区包含分别包含SEQ ID NO:1、4及7的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:28、39及49的序列的CDR-L1、

CDR-L2及CDR-L3;V_H区包含分别包含SEQ ID NO:1、4及7的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:29、40及50的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;V_H区包含分别包含SEQ ID NO:1、4及7的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:30、39及51的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;V_H区包含分别包含SEQ ID NO:1、4及7的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:31、41及52的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;V_H区包含分别包含SEQ ID NO:1、4及7的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:32、42及53的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;V_H区包含分别包含SEQ ID NO:1、4及7的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:30、39及54的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;V_H区包含分别包含SEQ ID NO:2、5及9的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:33、43及55的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;V_H区包含分别包含SEQ ID NO:2、5及10的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:34、44及56的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;V_H区包含分别包含SEQ ID NO:3、6及11的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:35、45及57的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;V_H区包含分别包含SEQ ID NO:2、5及10的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:36、46及58的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;V_H区包含分别包含SEQ ID NO:140、145及149的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:174、179及184的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;V_H区包含分别包含SEQ ID NO:141、145及149的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:174、179及185的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;V_H区包含分别包含SEQ ID NO:141、145及150的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:174、179及186的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;V_H区包含分别包含SEQ ID NO:142、146及151的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:174、179及187的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;V_H区包含分别包含SEQ ID NO:2、5及152的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:175、180及188的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;V_H区包含分别包含SEQ ID NO:143、147及153的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:174、179及189的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;V_H区包含分别包含SEQ ID NO:144、148及154的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:176、181及190的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;V_H区包含分别包含SEQ ID NO:3、6及155的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:177、182及191的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;V_H区包含分别包含SEQ ID NO:2、5及156的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:174、179及192的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;V_H区包含分别包含SEQ ID NO:2、5及157的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:178、183及193的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;V_H区包含分别包含SEQ ID NO:2、5及157的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:178、183及194的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;V_H区包含分别包含SEQ ID NO:2、6及376的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:30、399及415的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;V_H区包含分别包含SEQ ID NO:1、4及7的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:380、400及416的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;V_H区包含分别包含SEQ ID NO:2、5及10的序列的

CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:33、43及421的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；V_H区包含分别包含SEQ ID NO:3、6及155的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:177、182及191的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；V_H区包含分别包含SEQ ID NO:3、372及376的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:381、401及417的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；V_H区包含分别包含SEQ ID NO:3、6及376的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:382、402及418的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；V_H区包含分别包含SEQ ID NO:3、6及377的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:383、403及419的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；V_H区包含分别包含SEQ ID NO:1、4及7的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:384、39及54的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；V_H区包含分别包含SEQ ID NO:2、5及10的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:385、180及58的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；V_H区包含分别包含SEQ ID NO:2、373及152的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:175、180及188的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；V_H区包含分别包含SEQ ID NO:3、6及11的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:386、404及420的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；V_H区包含分别包含SEQ ID NO:2、5及378的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:33、43及421的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；V_H区包含分别包含SEQ ID NO:2、5及9的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:387、405及422的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；V_H区包含分别包含SEQ ID NO:2、5及9的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:388、406及423的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；V_H区包含分别包含SEQ ID NO:2、5及9的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:388、407及424的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；V_H区包含分别包含SEQ ID NO:3、6及376的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:389、408及425的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；V_H区包含分别包含SEQ ID NO:2、5及157的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:390、183及193的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；V_H区包含分别包含SEQ ID NO:2、374及9的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:391、409及426的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；V_H区包含分别包含SEQ ID NO:1、4及7的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:392、40及427的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；V_H区包含分别包含SEQ ID NO:1、4及7的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:394、39及429的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；V_H区包含分别包含SEQ ID NO:1、4及7的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:395、411及430的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；V_H区包含分别包含SEQ ID NO:1、4及7的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:28、39及49的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；V_H区包含分别包含SEQ ID NO:2、5及10的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:396、412及431的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；V_H区包含分别包含SEQ ID NO:2、5及10的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:396、412及58的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；V_H区包含分别包含SEQ ID NO:2、5及10的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:397、413及

432的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;V_H区包含分别包含SEQ ID NO:1、4及7的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:398、414及433的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;V_H区包含分别包含SEQ ID NO:288、290及292的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:302、304及306的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;V_H区包含分别包含SEQ ID NO:288、290及292的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:302、304及306的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;V_H区包含分别包含SEQ ID NO:289、291及293的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:303、305及307的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;V_H区包含分别包含SEQ ID NO:289、291及293的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:303、305及307的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;或V_H区包含分别包含SEQ ID NO:507、513及517的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:589、590及591的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

在一些实施方案中,V_H区包含分别包含SEQ ID NO:596、597及595的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。在一些实施方案中,V_H区包含分别包含SEQ ID NO:598、599及595的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。在一些实施方案中,V_H区包含分别包含SEQ ID NO:611、612及613的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3,且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:614、615及603的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

在一些实施方案中,V_H区为或包含SEQ ID NO:617、110-115、247-256、324、325、518-531、533、609、772-774或814-832中的任一者的序列;且V_L区为或包含SEQ ID NO:618、116-127、257-267、326、327、534-550、552-557、610、775-777或833-849中的任一者的序列。

在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:110及116的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:111及117的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:110及118的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:110及119的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:110及120的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:110及121的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:110及122的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:110及123的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:112及124的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:113及125的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:114及126的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:115及127的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:247及257的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:248及258的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:249及259的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:250及260的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:251及261的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:252及262的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:253

及263的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:254及264的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:255及265的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:256及266的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:256及267的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:518及534的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:519及535的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:115及536的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:520及264的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:521及537的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:522及538的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:523及539的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:519及540的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:524及541的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:525及261的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:526及542的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:527及543的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:528及544的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:529及545的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:528及546的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:522及547的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:256及548的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:530及549的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:531及550的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:519及552的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:110及553的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:110及118的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:533及554的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:115及555的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:524及556的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:519及557的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:324及326的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:325及327的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:609及610的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:617及618的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:772及775的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:773及776的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:774及777的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:815及833的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:816及834的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:817及835的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:818及836的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:819及837的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:820及838的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ

ID NO:821及839的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:822及840的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:823及841的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:824及842的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:825及843的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:826及844的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:827及845的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:828及846的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:829及847的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:830及847的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:831及848的氨基酸序列;抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区分别包含SEQ ID NO:832及849的氨基酸序列,或与上文V_H及V_L中的任一者具有至少90%序列同一性,诸如与其具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的任何抗体或其抗原结合片段。

举例而言,其中所提供的抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区包含分别选自以下的氨基酸序列:SEQ ID NO:110及116;SEQ ID NO:111及117;SEQ ID NO:110及118;SEQ ID NO:110及119;SEQ ID NO:110及120;SEQ ID NO:110及121;SEQ ID NO:110及122;SEQ ID NO:110及123;SEQ ID NO:112及124;SEQ ID NO:113及125;SEQ ID NO:114及126;SEQ ID NO:115及127;SEQ ID NO:247及257;SEQ ID NO:248及258;SEQ ID NO:249及259;SEQ ID NO:250及260;SEQ ID NO:251及261;SEQ ID NO:252及262;SEQ ID NO:253及263;SEQ ID NO:254及264;SEQ ID NO:255及265;SEQ ID NO:256及266;SEQ ID NO:256及267;SEQ ID NO:518及534;SEQ ID NO:519及535;SEQ ID NO:115及536;SEQ ID NO:520及264;SEQ ID NO:521及537;SEQ ID NO:522及538;SEQ ID NO:523及539;SEQ ID NO:519及540;SEQ ID NO:524及541;SEQ ID NO:525及261;SEQ ID NO:526及542;SEQ ID NO:527及543;SEQ ID NO:528及544;SEQ ID NO:529及545;SEQ ID NO:528及546;SEQ ID NO:522及547;SEQ ID NO:256及548;SEQ ID NO:530及549;SEQ ID NO:531及550;SEQ ID NO:519及552;SEQ ID NO:110及553;SEQ ID NO:110及118;SEQ ID NO:533及554;SEQ ID NO:115及555;SEQ ID NO:524及556;SEQ ID NO:519及557、SEQ ID NO:324及326、SEQ ID NO:325及327、SEQ ID NO:609及610;SEQ ID NO:617及618;SEQ ID NO:772及775;SEQ ID NO:773及776;SEQ ID NO:774及777;SEQ ID NO:815及833;SEQ ID NO:816及834;SEQ ID NO:817及835;SEQ ID NO:818及836;SEQ ID NO:819及837;SEQ ID NO:820及838;SEQ ID NO:821及839;NO:822及840;SEQ ID NO:823及841;SEQ ID NO:824及842;SEQ ID NO:825及843;SEQ ID NO:826及844;SEQ ID NO:827及845;SEQ ID NO:828及846;SEQ ID NO:829及847;SEQ ID NO:830及847;SEQ ID NO:831及848;以及SEQ ID NO:832及849,或与上文V_H及V_L中的任一者具有至少90%序列同一性,诸如与其具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的任何抗体或其抗原结合片段,或包含上文V_H及V_L中的任一者的V_H区内所含有的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3以及其V_L区内所含有的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的任何抗体或其抗原结合片段。

在一些实施方案中,其中所提供的抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区包含分别选自以下的氨基酸序列:SEQ ID NO:617及618;SEQ ID NO:256及267;SEQ ID NO:519及535;SEQ

ID NO:115及536;或SEQ ID NO:609及610;或与上文V_H及V_L中的任一者具有至少90%序列同一性,诸如与其具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的任何抗体或其抗原结合片段,或包含上文V_H及V_L中的任一者的V_H区内所含有的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3以及其V_L区内所含有的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的任何抗体或其抗原结合片段。

在一些实施方案中,其中所提供的抗体或其抗原结合片段的V_H及V_L区包含选自以下的氨基酸序列:SEQ ID NO:617及618,或与上文V_H及V_L中的任一者具有至少90%序列同一性,诸如与其具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的任何抗体或其抗原结合片段,或包含上文V_H及V_L中的任一者的V_H区内所含有的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3以及其V_L区内所含有的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的任何抗体或其抗原结合片段。

在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段为单链抗体片段,诸如单链可变片段(scFv)或双功能抗体或单域抗体(sdAb)。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段为仅包含V_H区的单域抗体。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段为包含重链可变(V_H)区及轻链可变(V_L)区的scFv。在一些实施方案中,单链抗体片段(例如scFv)包括连接两个抗体结构域或区,诸如重链可变(V_H)区及轻链可变(V_L)区的一或多个接头。接头通常为肽接头,例如柔性和/或可溶性肽接头。在接头当中为富含甘氨酸及丝氨酸且/或在一些情况下富含苏氨酸的那些接头。在一些实施方案中,接头进一步包括可提高溶解度的带电残基,诸如赖氨酸和/或谷氨酸。在一些实施方案中,接头进一步包括一或多个脯氨酸。

因此,所提供的抗BCMA抗体包括单链抗体片段,诸如scFv及双功能抗体,尤其人类单链抗体片段,其通常包含连接两个抗体结构域或区(此类V_H及V_L区)的接头。接头通常为肽接头,例如柔性和/或可溶性肽接头,诸如富含甘氨酸及丝氨酸的肽接头。

在一些方面中,富含甘氨酸及丝氨酸(和/或苏氨酸)的接头包括至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的此类氨基酸。在一些实施方案中,其包括至少或至少约50%、55%、60%、70%或75%的甘氨酸、丝氨酸和/或苏氨酸。在一些实施方案中,接头基本上完全由甘氨酸、丝氨酸和/或苏氨酸构成。接头的长度一般介于约5与约50个氨基酸之间,通常介于10或约10与30或约30个之间,例如为10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个,且在一些实例中长度介于10与25个氨基酸之间。例示性接头包括具有序列GGGGS(4GS;SEQ ID NO:359)或GGGS(3GS;SEQ ID NO:360)的各种数目重复(诸如介于2、3、4与5个之间的此类序列的重复)的接头。例示性接头包括具有SEQ ID NO:361中所示的序列(GGGGSGGGGSGGGGS)或由其组成的那些接头。例示性接头进一步包括具有SEQ ID NO:362中所示的序列(GSTSGSGKPGSGEGSTKG)或由其组成的那些接头。例示性接头进一步包括具有SEQ ID NO:778中所示的序列(SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA)或由其组成的那些接头。

因此,在一些实施方案中,所提供的实施方案包括包含前述接头中的一或多者的单链抗体片段(例如scFv),这类接头诸如富含甘氨酸/丝氨酸的接头,包括具有GGGS(SEQ ID NO:360)或GGGGS(SEQ ID NO:359)的重复的接头,诸如SEQ ID NO:361中所示的接头。

在一些实施方案中,接头具有含有SEQ ID NO:361所示的序列的氨基酸序列。片段(例如scFv)可包括V_H区或其部分,后接接头,后接V_L区或其部分。片段(例如scFv)可包括V_L区或

其部分，后接接头，后接V_H区或其部分。

在一些实施方案中，抗原结合域包含选自SEQ ID NO:478、128-139、268-278、329、442、558-576、578-583、585或769-771中的任一者的序列或与选自SEQ ID NO:478、128-139、268-278、329、442、558-576、578-583、585或769-771中的任一者的序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

在一些方面中，本文所提供的scFv包含选自SEQ ID NO:128-139、268-278、328、329、442、478、558-576、578-583、585、586及769-771中的任一者的氨基酸序列或与选自SEQ ID NO:128-139、268-278、328、329、442、478、558-576、578-583、585、586及769-771中的任一者的氨基酸序列具有至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

举例而言，本文所提供的scFv包含选自SEQ ID NO:128、129、130、132、133、136、137、269、273、274、275、276、277、278、328、329、442、478、558、559、560、561、562、563、564、565、566、567、568、569、570、571、572、573、574、575、576、577、578、579、580、581、582、583、585、586、769、770、771、781、782、783、784、785、786、787、788、789、790、791、792、793、794、795、796、797、798、799、800、801、802、803、804、805、806、807、808、809、810、811、812或813中的任一者的氨基酸序列或具有与选自SEQ ID NO:128、129、130、132、133、136、137、269、273、274、275、276、277、278、328、329、442、478、558、559、560、561、562、563、564、565、566、567、568、569、570、571、572、573、574、575、576、577、578、579、580、581、582、583、585、586、769、770、771、781、782、783、784、785、786、787、788、789、790、791、792、793、794、795、796、797、798、799、800、801、802、803、804、805、806、807、808、809、810、811、812或813中的任一者的氨基酸序列具有至少或至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

表2提供在所提供的BCMA结合受体(诸如抗BCMA嵌合抗原受体(CAR))中可包含的例示性抗原结合域(诸如抗体或抗原结合片段)的SEQ ID NO。在一些实施方案中，BCMA结合受体含有BCMA结合抗体或其片段，其包含有包含下表2的每一列中所列出SEQ ID NO中所示的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3序列的V_H区及包含其中所示的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3序列的V_L区(通过Kabat编码)。在一些实施方案中，BCMA结合受体含有包含下表2的每一列中所列出SEQ ID NO中所示的V_H区序列和V_L区序列的BCMA结合抗体或其片段，或包含与下表2的每一列中所列出SEQ ID NO中所示的V_H区序列和V_L区序列具有至少90％，91％，92％，93％，94％，95％，96％，97％，98％或99％序列同一性的V_H和V_L区氨基酸序列的抗体。在一些实施方案中，BCMA结合受体含有包含下表2的每一列中所列出SEQ ID NO中所示的V_H区序列及V_L区序列的BCMA结合抗体或其片段。在一些实施方案中，BCMA结合受体含有包含下表2的每一列中所列出SEQ ID NO中所示的scFv序列的BCMA结合抗体或其片段，或包含与下表2的每一列中所列出SEQ ID NO中所示的scFv序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的scFv氨基酸序列的抗体。在一些实施方案中，BCMA结合受体含有包含下表2的每一列中所列出SEQ ID NO中所示的scFv序列的BCMA结合抗体或其片段。

表2. 用于例示性抗原结合域的序列识别符(SEQ ID NO)

抗原结合域	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	V_H	V_L	scFv
BCMA-1	1	4	7	26	37	47	110	116	128
BCMA-2	2	5	8	27	38	48	111	117	129
BCMA-3	1	4	7	28	39	49	110	118	130
BCMA-4	1	4	7	29	40	50	110	119	131
BCMA-5	1	4	7	30	39	51	110	120	132
BCMA-6	1	4	7	31	41	52	110	121	133
BCMA-7	1	4	7	32	42	53	110	122	134

表2. 用于例示性抗原结合域的序列识别符(SEQ ID NO)

抗原结合域	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	V_H	V_L	scFv
BCMA-8	1	4	7	30	39	54	110	123	135
BCMA-9	2	5	9	33	43	55	112	124	136
BCMA-10	2	5	10	34	44	56	113	125	137
BCMA-11	3	6	11	35	45	57	114	126	138
BCMA-12	2	5	10	36	46	58	115	127	139
BCMA-13	140	145	149	174	179	184	247	257	268
BCMA-14	141	145	149	174	179	185	248	258	269
BCMA-15	141	145	150	174	179	186	249	259	270
BCMA-16	142	146	151	174	179	187	250	260	271
BCMA-17	2	5	152	175	180	188	251	261	272
BCMA-18	143	147	153	174	179	189	252	262	273
BCMA-19	144	148	154	176	181	190	253	263	274
BCMA-20	3	6	155	177	182	191	254	264	275
BCMA-21	2	5	156	174	179	192	255	265	276
BCMA-22	2	5	157	178	183	193	256	266	277
BCMA-23	2	5	157	178	183	194	256	267	278
BCMA-24	2	6	376	30	399	415	518	534	558
BCMA-25	1	4	7	380	400	416	519	535	559
BCMA-26	2	5	10	33	43	421	115	536	560
BCMA-27	3	6	155	177	182	191	520	264	561
BCMA-28	3	372	376	381	401	417	521	537	562
BCMA-29	3	6	376	382	402	418	522	538	563
BCMA-30	3	6	377	383	403	419	523	539	564
BCMA-31	1	4	7	384	39	54	519	540	565
BCMA-32	2	5	10	385	180	58	524	541	566
BCMA-33	2	373	152	175	180	188	525	261	567

表2. 用于例示性抗原结合域的序列识别符(SEQ ID NO)

抗原结合域	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	V_H	V_L	scFv
BCMA-34	3	6	11	386	404	420	526	542	568
BCMA-35	2	5	378	33	43	421	527	543	569
BCMA-36	2	5	9	387	405	422	528	544	570
BCMA-37	2	5	9	388	406	423	529	545	571
BCMA-38	2	5	9	388	407	424	528	546	572
BCMA-39	3	6	376	389	408	425	522	547	573
BCMA-40	2	5	157	390	183	193	256	548	574
BCMA-41	2	374	9	391	409	426	530	549	575
BCMA-42	1	4	7	392	40	427	531	550	576
BCMA-44	1	4	7	394	39	429	519	552	578
BCMA-45	1	4	7	395	411	430	110	553	579
BCMA-46	1	4	7	28	39	49	110	118	130
BCMA-47	2	5	10	396	412	431	533	554	580
BCMA-48	2	5	10	396	412	58	115	555	581
BCMA-49	2	5	10	397	413	432	524	556	582
BCMA-51	1	4	7	398	414	433	519	557	583
BCMA-52	507	513	517	589	590	591	609	610	442
BCMA-55	593	594	595	601	602	603	617	618	478
BCMA-C1, VH-VL	288	290	292	302	304	306	324	326	585
BCMA-C1, VL-VH	288	290	292	302	304	306	324	326	328
BCMA-C2, VH-VL	289	291	293	303	305	307	325	327	329
BCMA-C2, VL-VH	289	291	293	303	305	307	325	327	586

表2. 用于例示性抗原结合域的序列识别符(SEQ ID NO)

抗原结合域	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	V_H	V_L	scFv
BCMA-D1							772	775	769
BCMA-D2							773	776	770
BCMA-D3							774	777	771
BCMA-D4							814		
BCMA-D5							815	833	781
BCMA-D6							816	834	782
BCMA-D7							816	834	783
BCMA-D8							817	835	784
BCMA-D9							817	835	785
BCMA-D10							818	836	786
BCMA-D11							818	836	787
BCMA-D12							819	837	788
BCMA-D13							819	837	789
BCMA-D14							820	838	790
BCMA-D15							820	838	791
BCMA-D16							821	839	792
BCMA-D17							821	839	793
BCMA-D18							822	840	794
BCMA-D19							822	840	795
BCMA-D20							823	841	796
BCMA-D21							823	841	797
BCMA-D22							824	842	798
BCMA-D23							824	842	799
BCMA-D24							824	842	800
BCMA-D25							825	843	801
BCMA-D26							826	844	802

表2. 用于例示性抗原结合域的序列识别符(SEQ ID NO)

抗原结合域	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	V_H	V_L	scFv
BCMA-D27							827	845	803
BCMA-D28							828	846	804
BCMA-D29									805
BCMA-D30							829	847	806
BCMA-D31							830	847	807
BCMA-D32							831	848	808
BCMA-D33							832	849	809
BCMA-D34									810
BCMA-D35							832	849	811
BCMA-D36							831	848	812
BCMA-D37									813

在所提供的CAR中的抗体(例如抗原结合片段)当中为人类抗体。在所提供的人类抗BCMA抗体(例如抗原结合片段)的一些实施方案中,人类抗体含有包含与由生殖系核苷酸人类重链V区段编码的氨基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的部分、与由生殖系核苷酸人类重链D区段编码的氨基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的部分和/或与由生殖系核苷酸人类重链J区段编码的氨基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的部分的V_H区;且/或含有包含与由生殖系核苷酸人类κ或λ链V区段编码的氨基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的部分和/或与由生殖系核苷酸人类κ或λ链J区段编码的氨基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的部分的V_L区。在一些实施方案中,V_H区的部分对应于CDR-H1、CDR-H2和/或CDR-H3。在一些实施方案中,V_H区的部分对应于框架区1(FR1)、FR2、FR3和/或FR4。在一些实施方案中,V_L区的部分对应于CDR-L1、CDR-L2和/或CDR-L3。在一些实施方案中,V_L区的部分对应于FR1、FR2、FR3和/或FR4。

在一些实施方案中,人类抗体(例如抗原结合片段)含有与由生殖系核苷酸人类重链V区段编码的序列内的相应CDR-H1区的氨基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的CDR-H1。举例而言,在一些实施方案中,人类抗体含有其序列与由生殖系核苷酸人类重链V区段编码的序列内的相应CDR-H1区相比100%同一性或具有不超过一个、两个或三个氨基酸差异的CDR-H1。

在一些实施方案中,人类抗体(例如抗原结合片段)含有与由生殖系核苷酸人类重链V区段编码的序列内的相应CDR-H2区的氨基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的CDR-H2。举例而言,在一些实施方案中,人类抗体含有其序列与由生殖系核苷酸人类重链V区段编码的序列内的相应CDR-H2区相比100%同一性或具有不超过一

个、两个或三个氨基酸差异的CDR-H2。

在一些实施方案中，人类抗体(例如抗原结合片段)含有与由生殖系核苷酸人类重链V区段、D区段及J区段编码的序列内的相应CDR-H3区的氨基酸序列具有至少95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性的CDR-H3。举例而言，在一些实施方案中，人类抗体含有其序列与由生殖系核苷酸人类重链V区段、D区段及J区段编码的序列内的相应CDR-H3区相比100％同一性或具有不超过一个、两个或三个氨基酸差异的CDR-H3。

在一些实施方案中，人类抗体(例如抗原结合片段)含有与由生殖系核苷酸人类轻链V区段编码的序列内的相应CDR-L1区的氨基酸序列具有至少95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性的CDR-L1。举例而言，在一些实施方案中，人类抗体含有其序列与由生殖系核苷酸人类轻链V区段编码的序列内的相应CDR-L1区相比100％同一性或具有不超过一个、两个或三个氨基酸差异的CDR-L1。

在一些实施方案中，人类抗体(例如抗原结合片段)含有与由生殖系核苷酸人类轻链V区段编码的序列内的相应CDR-L2区的氨基酸序列具有至少95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性的CDR-L2。举例而言，在一些实施方案中，人类抗体含有其序列与由生殖系核苷酸人类轻链V区段编码的序列内的相应CDR-L2区相比100％同一性或具有不超过一个、两个或三个氨基酸差异的CDR-L2。

在一些实施方案中，人类抗体(例如抗原结合片段)含有与由生殖系核苷酸人类轻链V区段及J区段编码的序列内的相应CDR-L3区的氨基酸序列具有至少95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性的CDR-L3。举例而言，在一些实施方案中，人类抗体含有其序列与由生殖系核苷酸人类轻链V区段及J区段编码的序列内的相应CDR-L3区相比100％同一性或具有不超过一个、两个或三个氨基酸差异的CDR-L3。

在一些实施方案中，人类抗体(例如抗原结合片段)含有含有人类生殖系基因区段序列的框架区。举例而言，在一些实施方案中，人类抗体含有V_H区，其中框架区(例如FR1、FR2、FR3及FR4)与由人类生殖系抗体区段(诸如V区段和/或J区段)编码的框架区具有至少95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性。在一些实施方案中，人类抗体含有V_L区，其中框架区(例如FR1、FR2、FR3及FR4)与由人类生殖系抗体区段(诸如V区段和/或J区段)编码的框架区具有至少95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性。举例而言，在一些此类实施方案中，V_H区和/或V_L区内所含有的框架区序列与由人类生殖系抗体区段编码的框架区序列相比相差不超过10个氨基酸，诸如不超过9、8、7、6、5、4、3、2或1个氨基酸。

在一些实施方案中，参考抗体可为国际专利申请公开案第WO 2010/104949号中所描述的小鼠抗BCMA scFv。

抗体(例如抗原结合片段)可含有免疫球蛋白恒定区的至少一部分，诸如一或多个恒定区结构域。在一些实施方案中，恒定区包括轻链恒定区和/或重链恒定区1(C_H1)。在一些实施方案中，抗体包括C_H2和/或C_H3域，诸如Fc区。在一些实施方案中，Fc区为人类IgG(诸如IgG1或IgG4)的Fc区。

2.间隔子

在一些实施方案中，包含本文所提供的抗体(例如抗原结合片段)的重组受体(诸如CAR)进一步包括间隔子或间隔子区。间隔子为多肽间隔子并且一般位于CAR的抗原结合域和跨膜域之间的CAR内。在一些方面，间隔子可为或包括免疫球蛋白恒定区或其变体或经修

饰的型式的至少一部分，诸如免疫球蛋白的铰链区(诸如IgG铰链区，例如IgG4或IgG4衍生的铰链区)和/或C_H1/CL和/或Fc区。在一些实施方案中，恒定区或其一个或多个部分来自人类IgG，诸如来自人类IgG4或IgG1或IgG2。一般地，间隔子，诸如恒定区的一部分，充当位于抗原识别组分(例如scFv)与跨膜域之间的间隔子区。在一些实施方案中，间隔子的长度和/或组成经设计以优化或促进CAR与其靶标之间的相互作用的某些特性；在一些方面，其经设计以当CAR结合至在表达靶标的细胞上的其靶标过程中、当时或之后，使CAR表达性细胞与表达CAR的靶标的细胞之间的生物屋里学突触距离得到优化；在一些实施方案中，CAR由T细胞表达，并且间隔子的长度为对于T细胞活化兼容的长度或以使CAR T细胞效能优化。在一些实施方案中，间隔子是位于重组受体(例如CAR)的配体结合域域跨膜域之间的间隔子区。在一些实施方案中，间隔子区是位于重组受体(例如CAR)的配体结合域与跨膜域之间的区域。

在一些实施方案中，间隔子可具有提供抗原结合后的细胞反应性与在不存在间隔子的情况下和/或在存在不同间隔子(诸如长度仅相差一个)的情况下相比增加的长度。在一些实施方案中，间隔子为长度至少100个氨基酸，诸如长度至少110、125、130、135、140、145、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240或250个氨基酸。在一些实施方案中，间隔子的长度为或约12个氨基酸，或者长度为不超过12个氨基酸。例示性间隔子包括具有至少约10至300个氨基酸、约10至200个氨基酸、约50至175个氨基酸、约50至150个氨基酸、约10至125个氨基酸、约50至100个氨基酸、约100至300个氨基酸、约100至250个氨基酸、约125至250个氨基酸或约200至250个氨基酸且包括介于任一所列范围的端点间的任何整数的那些间隔子。在一些实施方案中，间隔子或间隔子区的长度为至少约12个氨基酸、至少约119个或少于119个氨基酸、至少约125个氨基酸、至少约200个氨基酸或至少约220个氨基酸或至少约225个氨基酸。

在一些实施方案中，间隔子的长度为长度125至300个氨基酸、长度125至250个氨基酸、长度125至230个氨基酸、长度125至200个氨基酸、长度125至180个氨基酸、长度125至150个氨基酸、长度150至300个氨基酸、长度150至250个氨基酸、长度150至230个氨基酸、长度150至200个氨基酸、长度150至180个氨基酸、长度180至300个氨基酸、长度180至250个氨基酸、长度180至230个氨基酸、长度180至200个氨基酸、长度200至300个氨基酸、长度200至250个氨基酸、长度200至230个氨基酸、长度230至300个氨基酸、长度230至250个氨基酸或长度250至300个氨基酸。在一些实施方案中，间隔子为至少或至少约或为或为约长度130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、221、222、223、224、225、226、227、228或229个氨基酸，或长度介于前述任一者之间。

例示性间隔子包括含有免疫球蛋白恒定区的一个或多个部分的间隔子，诸如含有Ig铰链(诸如IgG铰链域)的那些间隔子。在一些方面，间隔子包括仅IgG铰链、与C_H2和/或C_H3域中的一个或多个连接的IgG铰链、或与C_H3域连接的IgG铰链。在一些实施方案中，IgG铰链、CH2和/或CH3可全部或部分衍生自IgG4或IgG2。在一些实施方案中，间隔子可为含有衍生自IgG4、IgG2和/或IgG2及IgG4的铰链、C_H2和/或C_H3序列中的一或多者的嵌合多肽。在一些实施方案中，铰链区包含IgG4铰链区的全部或一部分和/或IgG2铰链区的全部或一部分，其中IgG4铰链区任选地是人类IgG4铰链区并且IgG2铰链区任选地是人类IgG2铰链区；C_H2区包含IgG4 C_H2区的全部或一部分和/或IgG2 C_H2区的全部或一部分，其中IgG4 C_H2区任选地是

人类IgG4 C_H2区并且IgG2 C_H2区任选地是人类IgG2 C_H2区;和/或C_H3区包含IgG4 C_H3区的全部或一部分和/或IgG2 C_H3区的全部或一部分,其中IgG4 C_H3区任选地是人类IgG4 C_H3区并且IgG2 C_H3区任选地是人类IgG2 C_H3区。在一些实施方案中,铰链、C_H2和C_H3包含来自IgG4的铰链区、C_H2和C_H3中每个的全部或一部分。在一些实施方案中,铰链区是嵌合的,并且包含来自人类IgG4和人类IgG2的铰链区;CH2区是嵌合的并且包含来自人类IgG4和人类IgG2的C_H2区;和/或CH3区是嵌合的并且包含来自人类IgG4和人类IgG2的C_H3区。在一些实施方案中,间隔子包含IgG4/2嵌合铰链或经修饰的IgG4铰链,其包含与人类IgG4铰链区相比至少一个氨基酸取代;人类IgG2/4嵌合C_H2区;和人类IgG4 C_H3区。

在一些实施方案中,间隔子可全部或部分地来源于IgG4和/或IgG2,且可含有突变,诸如在一或多个结构域中含有一或多个单氨基酸突变。在一些实例中,氨基酸修饰为在IgG4的铰链区中脯氨酸(P)取代丝氨酸(S)。在一些实施方案中,氨基酸修饰为谷氨酰胺(Q)取代天冬酰胺(N)以减小糖基化异质性,诸如在SEQ ID NO:750中所示的全长IgG4 Fc序列的C_H2区中处于位置177处的N177Q突变或在SEQ ID NO:749中所示的全长IgG2 Fc序列的C_H2区中处于位置176处的N176Q突变。在一些实施方案中,间隔子为或包含IgG4/2嵌合铰链或经修饰的IgG4铰链;IgG2/4嵌合C_H2区;及IgG4 C_H3区,且任选地长度为约228个氨基酸;或SEQ ID NO:649中所示的间隔子。在一些实施方案中,间隔子包含氨基酸序列:ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK(SEQ ID NO:649),其由已经优化以用于密码子表达和/或消除剪接位点(诸如隐蔽剪接位点)的多核苷酸编码。在一些实施方案中,间隔子的编码序列包含SEQ ID NO:622中所示的核酸序列。在一些实施方案中,间隔子的编码序列包含SEQ ID NO:855或856中所示的核酸序列。

另外的例示性间隔子包括(但不限于)Hudecek等人(2013)Clin.Cancer Res.,19:3153,Hudecek等人(2015)Cancer Immunol.Res.,3(2):125-135或国际专利申请公开案第WO2014031687号中所描述的那些间隔子。在一些实施方案中,间隔子的核苷酸序列经优化以在表达后减小RNA异质性。在一些实施方案中,间隔子的核苷酸序列经优化以减少隐蔽剪接位点或降低在剪接位点处发生剪接事件的可能性。

在一些实施方案中,间隔子具有SEQ ID NO:363中所示的氨基酸序列,且是由SEQ ID NO:364中所示的多核苷酸序列编码。在一些实施方案中,间隔子具有SEQ ID NO:365中所示的氨基酸序列。在一些实施方案中,间隔子具有SEQ ID NO:366中所示的氨基酸序列。在一些实施方案中,间隔子具有SEQ ID NO:630中所示的氨基酸序列,且是由SEQ ID NO:629中所示的多核苷酸序列编码。在一些实施方案中,间隔子具有SEQ ID NO:649中所示的氨基酸序列,由SEQ ID NO:621、622、855或856中所示的多核苷酸序列或与SEQ ID NO:621、622、855或856展现至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或超过99%序列同一性的多核苷酸编码。在一些实施方案中,间隔子具有与SEQ ID NO:649展现至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高序列同一性的氨基酸序列,由已任选地经优化以用于密码子使用和/或减小RNA异质性的多核苷酸编码。

在一些实施方案中,间隔子是或包含由SEQ ID NO:622所示的核苷酸序列编码的氨基

酸序列。

3.跨膜域及细胞内信号传导组分

抗原识别组分一般连接于一或多个含有信号传导组分的细胞内信号传导区,这类信号传导组分诸如模拟经由抗原受体复合物(诸如在CAR的情况下,TCR复合物)和/或经由另一种细胞表面受体的信号的刺激和/或活化的信号传导组分。因此,在一些实施方案中,BCMA结合分子(例如抗体或其抗原结合片段)连接于一或多个跨膜域(诸如本文所描述的那些跨膜域)及包含一或多个细胞内组分(诸如本文所描述的那些组分)的细胞内信号传导区或域。在一些实施方案中,跨膜域与细胞外域融合。在一个实施方案中,使用与受体(例如CAR)中的结构域中的一个天然关联的跨膜域。在一些情况下,跨膜域可经选择或通过氨基酸取代加以修饰以避免此类结构域结合于相同或不同表面膜蛋白质的跨膜域,从而使与受体复合物的其他成员的相互作用最小化。

在一些实施方案中,跨膜域来源于天然或合成来源。在天然来源的情况下,在一些方面中,结构域来源于任何膜结合蛋白或跨膜蛋白。跨膜域包括来源于以下的那些跨膜域(还即,至少包含以下的跨膜域):T细胞受体的α、β或ζ链、CD3ε、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD28、CD33、CD37、CD45、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137和/或CD154。举例而言,跨膜域可为包含由SEQ ID NO:623或SEQ ID NO:688中所示的核酸序列编码的SEQ ID NO:624中所示的氨基酸序列的CD28跨膜域。或者,在一些实施方案中,跨膜域为合成的。在一些方面中,合成性跨膜域主要包含疏水性残基,诸如亮氨酸及缬氨酸。在一些方面中,将在合成性跨膜域的每个末端处发现苯丙氨酸、色氨酸及缬氨酸的三联体。在一些实施方案中,通过接头、间隔子和/或一个或多个跨膜域连接。

在细胞内信号传导区或域当中为模拟或接近经由天然抗原受体的信号、经由此受体与共刺激受体的组合的信号和/或经由单独共刺激受体的信号的那些区或域。在一些实施方案中,存在短寡肽或多肽接头(例如长度介于2与10个氨基酸之间的接头,诸如含有甘氨酸及丝氨酸的接头,例如甘氨酸-丝氨酸二联体)且形成CAR的跨膜域与细胞内信号传导域之间的连接。

受体(例如CAR)一般包括包含至少一个细胞内信号传导组分的细胞内信号传导区。在一些实施方案中,受体包括TCR复合物的细胞内组分或信号传导域,诸如介导T细胞活化及细胞毒性的TCR CD3链,例如CD3ζ链。因此,在一些方面中,BCMA结合抗体连接于一或多个细胞信号传导模块。在一些实施方案中,细胞信号传导模块包括CD3跨膜域、CD3细胞内信号传导域和/或其他CD跨膜域。在一些实施方案中,受体(例如CAR)进一步包括另外的一或多个分子的一部分,这类分子诸如Fc受体γ、CD8、CD4、CD25或CD16。举例而言,在一些方面中,CAR包括CD3-ζ(CD3-ζ)或Fc受体γ与CD8、CD4、CD25或CD16之间的嵌合分子

在一些实施方案中,在CAR连接时或之后,CAR的细胞质域或细胞内信号传导域刺激和/或活化免疫细胞(例如经工程改造以表达CAR的T细胞)的正常效应子功能或反应中的至少一者。举例而言,在一些情形下,CAR诱导T细胞的功能,诸如溶细胞活性;或T辅助细胞活性,诸如细胞因子或其他因子的分泌。在一些实施方案中,使用抗原受体组分或共刺激分子的细胞内信号传导域的截短部分代替完整免疫刺激链,例如在该部分转导效应子功能信号的情况下使用。在一些实施方案中,一个或多个细胞内信号传导域包括T细胞受体(TCR)的细胞质序列,且在一些方面中,还包括在天然环境下与此类受体协同作用以在抗原受体连接

之后起始信号转导的共受体的细胞质序列，和/或此类分子的任何衍生物或变体，和/或具有相同功能性能力的任何合成序列。

在天然TCR的情形下，完全活化一般不仅需要经由TCR进行信号传导，且还需要共刺激信号。因此，在一些实施方案中，为了促进完全活化，CAR中还包括用于产生二级或共刺激信号的组分。在其他实施方案中，CAR不包括用于产生共刺激信号的组分。在一些方面中，另一种CAR表达于同一细胞中且提供用于产生二级或共刺激信号的组分。

T细胞活化在一些方面中描述为由两类细胞质信号传导序列介导：经由TCR起始抗原依赖性初级活化的那些细胞质信号传导序列(初级细胞质信号传导序列)，及以抗原非依赖性方式起作用以提供二级或共刺激信号的那些细胞质信号传导序列(二级细胞质信号传导序列)。在一些方面中，CAR包括此类细胞质信号传导序列中的一或两者。

在一些方面中，CAR包括调控TCR复合物的初级刺激和/或活化的初级细胞质信号传导序列。以刺激性方式起作用的初级细胞质信号传导序列可含有信号传导基序，其称为基于免疫受体酪氨酸的活化基序或ITAM。含有ITAM的初级细胞质信号传导序列的实例包括来源于以下的那些初级细胞质信号传导序列：TCR或CD3ζ、FcRγ、CD3γ、CD36及CD3ε。在一些实施方案中，CAR中的细胞内信号传导区或域含有细胞质信号传导域、其一部分、或来源于CD3ζ的序列。在一些实施方案中，CD3ζ包含由SEQ ID NO:627或SEQ ID NO:652中所示的核酸序列编码的SEQ ID NO:628中所示的氨基酸序列。

在一些实施方案中，CAR包括共刺激分子(诸如T细胞共刺激分子)的信号传导域(例如细胞内或细胞质信号传导域)和/或跨膜部分。例示性共刺激分子包括CD28、4-1BB、OX40、DAP10及ICOS。举例而言，共刺激分子可来源于4-1BB，且可包含由SEQ ID NO:625或SEQ ID NO:681中所示的核苷酸序列编码的SEQ ID NO:626中所示的氨基酸序列。在一些方面中，相同CAR包括刺激性或活化性组分(例如细胞质信号传导序列)及共刺激组分两者。

在一些实施方案中，刺激性或活化性组分包括于一个CAR内，而共刺激组分由识别另一抗原的另一CAR提供。在一些实施方案中，CAR包括均表达于同一细胞上的活化性或刺激性CAR及共刺激CAR(参见WO2014/055668)。在一些方面中，靶向BCMA的CAR为刺激性或活化性CAR；在其他方面中，其为共刺激CAR。在一些实施方案中，细胞进一步包括抑制性CAR(iCAR，参见Fedorov等人，Sci.Transl.Medicine，5(215)(2013年12月)，诸如识别除BCMA以外的抗原的CAR，由此通过抑制性CAR与其配体的结合来减弱或抑制经由靶向BCMA的CAR递送的刺激或活化信号，以例如减少脱靶效应。

在某些实施方案中，细胞内信号传导区包含连接于CD3(例如CD3-ζ)细胞内域的CD28跨膜及信号传导域。在一些实施方案中，细胞内信号传导域包含连接于CD3ζ细胞内域的嵌合CD28及CD137(4-1BB、TNFRSF9)共刺激域。

在一些实施方案中，CAR在细胞质部分中涵盖一个或多个(例如两个或更多个)共刺激域及一个刺激性或活化域(例如初级活化域)。例示性CAR包括CD3-ζ、CD28及4-1BB的细胞内组分。

在一些实施方案中，所提供的嵌合抗原受体包含：(a)特异性识别B细胞成熟抗原(BCMA)的细胞外抗原结合域，诸如本文所描述的任何抗原结合域；(b)长度至少125个氨基酸的间隔子；(c)跨膜域；及(d)细胞内信号传导区。在一些实施方案中，此类受体的抗原结合域，其包含分别包含SEQ ID NO:617及618的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:617及618具

有至少90％同一性的氨基酸序列的V_H区及V_L区。在一些实施方案中，此类受体的抗原结合域，其包含本身为或包含SEQ ID NO:617的V_H区氨基酸序列内所含有的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的V_H区；及本身为或包含SEQ ID NO:618的V_L区氨基酸序列内所含有的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的V_L区。在一些实施方案中，此类受体的抗原结合域，其包含：包含分别包含SEQ ID NO:593、594及595的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的V_H区、及包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的V_L区。在一些实施方案中，此类受体的抗原结合域，其包含：包含分别包含SEQ ID NO:596、597及595的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的V_H区、以及包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的V_L区。在一些实施方案中，此类受体的抗原结合域，其包含：包含分别包含SEQ ID NO:598、599及595的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的V_H区、以及包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的V_L区。在一些实施方案中，此类受体的抗原结合域，其包含：包含分别包含SEQ ID NO:611、612及613的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的V_H区、以及包含分别包含SEQ ID NO:614、615及603的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的V_L区。在一些实施方案中，此类受体的抗原结合域，其包含：本身为或包含SEQ ID NO:617的氨基酸序列的V_H区；及本身为或包含SEQ ID NO:618的氨基酸序列的V_L区。在一些实施方案中，此类受体的抗原结合域，其包含SEQ ID NO:478的氨基酸序列。在一些实施方案中，细胞内信号传导区包括刺激性细胞质信号传导域。在一些实施方案中，刺激性细胞质信号传导域能够在T细胞中诱导初级活化信号，为T细胞受体(TCR)组分且/或包括基于免疫受体酪氨酸的活化基序(ITAM)。在一些实施方案中，刺激性细胞质信号传导域为或包括CD3-ζ(CD3ζ)链的细胞质信号传导域或其功能变体或信号传导部分。在一些实施方案中，刺激性细胞质域为人类的或来源于人类蛋白质。在一些实施方案中，刺激性细胞质域为或包括SEQ ID NO:628中所示的序列或与SEQ ID NO:628具有至少90％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，编码刺激性细胞质域的核酸为或包括SEQ ID NO:627中所示的序列或为其经密码子优化的序列和/或简并序列。在其他实施方案中，编码刺激性细胞质信号传导域的核酸为或包括SEQ ID NO:652中所示的序列。在一些实施方案中，细胞内信号传导区进一步包括共刺激信号传导区。在一些实施方案中，共刺激信号传导区包括T细胞共刺激分子的细胞内信号传导域或其信号传导部分。在一些实施方案中，共刺激信号传导区包括CD28、4-1BB或ICOS的细胞内信号传导域或其信号传导部分。在一些实施方案中，共刺激信号传导区包括4-1BB的细胞内信号传导域。在一些实施方案中，共刺激信号传导区为人类的或来源于人类蛋白质。在其他实施方案中，共刺激信号传导区为或包括SEQ ID NO:626中所示的序列或与SEQ ID NO:626中所示的序列展现至少90％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，编码共刺激区的核酸为或包括SEQ ID NO:625中所示的序列或为其经密码子优化的序列和/或简并序列。在一些实施方案中，编码共刺激信号传导区的核酸包括SEQ ID NO:681中所示的序列。在一些实施方案中，共刺激信号传导区处于跨膜域与细胞内信号传导区之间。在一些实施方案中，跨膜域为或包括来源于CD4、CD28或CD8的跨膜域。在一些实施方案中，跨膜域为或包括来源于CD28的跨膜域。在一些实施方案中，跨膜域为人类的或来源于人类蛋白质。在其他实施方案中，跨膜域为或包括SEQ ID NO:624中所示的序列或与SEQ ID NO:624展现至少90％序列同一性的氨基酸序列。

提供嵌合抗原受体，其包含：(1)特异性结合人类B细胞成熟抗原(BCMA)的细胞外抗原结合域，其中该细胞外抗原结合域包含：(i)包含与SEQ ID NO:617的V_H区序列具有至少

90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列的可变重链(V_H)；及(ii)包含与SEQ ID NO:618中的任一者的V_L区序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列的可变轻链(V_L)区；(2)SEQ ID NO:649中所示的间隔子或其中编码该间隔子的核酸为或包含SEQ ID NO:622中所示的序列；(3)跨膜域，任选地，来自人类CD28的跨膜域；及(4)细胞内信号传导区，其包含CD3-ζ(CD3ζ)链的细胞质信号传导域及T细胞共刺激分子的细胞内信号传导域。还提供编码此类嵌合抗原受体的多核苷酸。

在一些实施方案中，V_H区包含SEQ ID NO:617的V_H区序列内所含有的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；且V_L区包含SEQ ID NO:618的V_L区序列内所含有的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；或V_H区包含分别包含SEQ ID NO:593、594及595的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；V_H区包含分别包含SEQ ID NO:596、597及595的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；V_H区包含分别包含SEQ ID NO:598、599及595的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；或V_H区包含分别包含SEQ ID NO:611、612及613的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:614、615及603的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

提供嵌合抗原受体，其包含：(1)特异性结合人类B细胞成熟抗原(BCMA)的细胞外抗原结合域，其中该细胞外抗原结合域包含：包含SEQ ID NO:617的V_H区序列内所含有的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的可变重链(V_H)区；及包含SEQ ID NO:618的V_L区序列内所含有的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的可变轻链(V_L)区；或V_H区包含SEQ ID NO:617的V_H区序列内所含有的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；且V_L区包含SEQ ID NO:618的V_L区序列内所含有的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；或V_H区包含分别包含SEQ ID NO:593、594及595的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；V_H区包含分别包含SEQ ID NO:596、597及595的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；V_H区包含分别包含SEQ ID NO:598、599及595的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；或V_H区包含分别包含SEQ ID NO:611、612及613的序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，且V_L区包含分别包含SEQ ID NO:614、615及603的序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；(2)SEQ ID NO:649中所示的间隔子或其中编码该间隔子的核酸为或包含SEQ ID NO:622中所示的序列；(3)跨膜域，任选地，来自人类CD28的跨膜域；及(4)细胞内信号传导区，其包含人类CD3-ζ(CD3ζ)链的细胞质信号传导域及T细胞共刺激分子的细胞内信号传导域(任选地，来自人类4-1BB或人类CD28的细胞内信号传导域)。还提供编码此类嵌合抗原受体的多核苷酸。在一些实施方案中，细胞外抗原结合域包含SEQ ID NO:617的V_H区序列及SEQ ID NO:618的V_L区序列。在一些实施方案中，此类受体的抗原结合域，其包含SEQ ID NO:478的氨基酸序列。在一些实施方案中，嵌合抗原受体的其他结构域、区或组分包括本文所描述的任何结构域、区或组分。

4.替代性标记物

在一些实施方案中，CAR进一步包括替代性标记物，诸如细胞表面标记物(例如，截短的

细胞表面标记物)，其可用于证实对细胞进行转导或工程改造以表达受体。举例而言，在一些方面中，非固有的标记物基因与经工程改造的细胞疗法结合使用以容许检测或选择细胞，且在一些情况下，还促进通过ADCC进行的细胞自杀。例示性标记基因包括截短的表皮生长因子受体(EGFRt)，其可与所关注的转基因(例如CAR或TCR)在经转导的细胞中共表达(参见例如美国专利第8,802,374号)。EGFRt含有由抗体西妥昔单抗(cetuximab)(Erbitux®)识别的表位。出于此原因，Erbitux®可用于鉴别或选择已经用EGFRt构建体工程改造的细胞，包括在还经另一重组受体(诸如嵌合抗原受体(CAR))共同工程改造的细胞中进行鉴别或选择。另外，EGFRt常用作与细胞疗法结合的自杀机制。在一些方面中，当EGFRt在细胞中与所关注的转基因(例如CAR或TCR)一起共表达时，其可由西妥昔单抗单克隆抗体靶向以经由ADCC减少或消耗经所转移的基因修饰的细胞(参见美国专利第8,802,374号及Liu等人，Nature Biotech.2016年4月;34(4):430-434)。重要的是，使用tEGFR的自杀杀灭途径需要抗体表位可供使用。此类标记基因的另一实例为前列腺特异性膜抗原(PSMA)或其经修饰的形式。PSMA或其经修饰的形式可包含被靶向PSMA的分子(诸如抗体或其抗原结合片段)结合或识别的氨基酸序列。靶向PSMA的分子可用于鉴别或选择已经用PSMA或经修饰的构建体工程改造的细胞，包括在还经另一重组受体(诸如本文所提供的嵌合抗原受体(CAR))共同工程改造的细胞中进行鉴别或选择。在一些方面中，标记物包括CD34、神经生长因子受体(NGFR)、表皮生长因子受体(例如EGFR)或PSMA的全部或一部分(例如，截短的形式)。

例示性替代性标记物可包括细胞表面多肽的截短形式，诸如不具功能性且不转导或不能转导信号或通常由全长形式的细胞表面多肽转导的信号，且/或不内化或不能内化的截短形式。例示性截短的细胞表面多肽，其包括生长因子或其他受体的截短形式，诸如截短的人类表皮生长因子受体2(tHER2)、截短的表皮生长因子受体(tEGFR，例示性tEGFR序列示于SEQ ID NO:11或76)或前列腺特异性膜抗原(PSMA)或其经修饰的形式。tEGFR可含有由抗体西妥昔单抗(Erbitux®)或其他治疗性抗EGFR抗体或结合分子识别的表位，该抗体或分子可用于鉴别或选择已经用tEGFR构建体及所编码的外源性蛋白质工程改造的细胞和/或消除或分离表达所编码的外源性蛋白质的细胞。参见美国专利第8,802,374号及Liu等人，Nature Biotech.2016年4月;34(4):430-434)。在一些方面中，标记物(例如替代性标记物)包括CD34、NGFR、CD19或截短的CD19(例如截短的非人类CD19)或表皮生长因子受体(例如tEGFR)的全部或一部分(例如，截短的形式)。在一些实施方案中，标记物为或包含荧光蛋白，诸如绿色荧光蛋白(GFP)；增强型绿色荧光蛋白(EGFP)诸如超折叠GFP(sfGFP)；红色荧光蛋白(RFP)诸如tdTomato、mCherry、mStrawberry、AsRed2、DsRed或DsRed2；青色荧光蛋白质(CFP)；蓝绿色荧光蛋白(BFP)；增强型蓝色荧光蛋白(EBFP)及黄色荧光蛋白(YFP)，及其变体，包括荧光蛋白的物种变体、单体变体及经密码子优化和/或增强的变体。在一些实施方案中，标记物为或包含酶，诸如萤光素酶、来自大肠杆菌(E.coli)的lacZ基因、碱性磷酸酶、分泌性胚胎碱性磷酸酶(SEAP)、氯霉素乙酰基转移酶(CAT)。例示性发光报告基因包括萤光素酶(luc)、β-半乳糖苷酶、氯霉素乙酰基转移酶(CAT)、β-葡糖醛酸酶(GUS)或其变体。

在一些实施方案中，标记物为选择标记物。在一些实施方案中，选择标记物为或包含赋予对外源性试剂或药物以抗性的多肽。在一些实施方案中，选择标记物为抗生素抗性基因。在一些实施方案中，选择标记物为向哺乳动物细胞赋予抗生素抗性的抗生素抗性基因。在一些实施方案中，选择标记物为或包含嘌呤霉素抗性基因、潮霉素抗性基因、杀稻瘟菌素抗

性基因、新霉素抗性基因、遗传霉素抗性基因或吉欧霉素(Zeocin)抗性基因,或其经修饰的形式。

在一些实施方案中,编码标记物的核酸可操作地连接于编码接头序列(诸如可裂解接头序列,例如T2A)的多核苷酸。参见WO2014031687。在一些实施方案中,引入由T2A核糖体开关分隔开的编码CAR及替代性标记物的构建体可自同一构建体表达两种蛋白质,以使得该替代性标记物可用作标记物以检测表达此类构建体的细胞。在一些实施方案中,替代性标记物及(任选地,接头序列)可为如国际公开案第WO2014031687号中所公开的任一者。举例而言,标记物可为截短的EGFR(tEGFR)或PSMA,其任选地连接于接头序列,诸如2A可裂解接头序列(例如,本文其他地方所描述的T2A、P2A、E2A或F2A可裂解接头)。用于截短的EGFR替代性标记物的例示性多肽包含SEQ ID NO:634中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:634展现至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,间隔子为或包含富含甘氨酸-丝氨酸的序列或其他柔性接头,诸如已知柔性接头。

在一些实施方案中,标记物为未在T细胞上天然发现或未在T细胞表面上天然发现的分子(例如细胞表面蛋白)或其一部分。

在一些实施方案中,分子为非自身分子,例如非自身蛋白质,即不被该细胞将过继性转移到的宿主的免疫系统识别为“自身”的分子。

在一些实施方案中,标记物不提供治疗功能和/或除作为标记物用于基因工程改造(例如用于选择成功地经工程改造的细胞)以外不产生作用。在其他实施方案中,标记物可为治疗性分子或以其他方式发挥一些所需作用的分子,诸如体内所遇到的细胞的配体,诸如共刺激或免疫检查点分子,以在过继性转移及与配体相遇后增强和/或减弱细胞反应。

在一些情况下,CAR称为第一、第二和/或第三代CAR。在一些方面中,第一代CAR为在抗原结合时或响应于抗原结合仅提供CD3链诱导的信号的CAR;在一些方面中,第二代CAR为提供此类信号及共刺激信号的CAR,诸如包括来自共刺激受体(诸如CD28或CD137)的细胞内信号传导域的CAR;在一些方面中,第三代CAR在一些方面中为包括不同共刺激受体的多个共刺激域的CAR。

在一些实施方案中,嵌合抗原受体包括含有本文所描述的抗体或片段的细胞外部分。在一些方面中,嵌合抗原受体包括含有本文所描述的抗体或片段的细胞外部分及细胞内信号传导域。在一些实施方案中,抗体或片段包括仅包含V_H区的scFv或单域抗体,且细胞内信号传导域含有ITAM。在一些方面中,细胞内信号传导域包括CD3-ζ(CD3ζ)链的ζ链的信号传导域。在一些实施方案中,嵌合抗原受体包括连接细胞外域及细胞内信号传导域的跨膜域。在一些方面中,跨膜域含有CD28的跨膜部分。细胞外域与跨膜域可直接地或间接地连接。在一些实施方案中,细胞外域与跨膜域通过间隔子(诸如本文所描述的任何间隔子)连接。在一些实施方案中,嵌合抗原受体含有共刺激分子(例如T细胞共刺激分子)的细胞内域,诸如在跨膜域与细胞内信号传导域之间含有。在一些方面中,T细胞共刺激分子为CD28或4-1BB。

在一些实施方案中,受体(例如CAR)的跨膜域为人类CD28的跨膜域或其变体,例如人类CD28(登录编号:P10747.1)的27个氨基酸的跨膜域。在一些实施方案中,细胞内信号传导域包含人类CD28的细胞内共刺激信号传导域或其功能变体,诸如其41个氨基酸的结构域和/或在天然CD28蛋白质的位置186-187处具有LL变为GG的取代的此类结构域。在一些实施方

案中,细胞内域包含4-1BB的细胞内共刺激信号传导域或其功能变体,诸如人类4-1BB(登录编号Q07011.1)的42个氨基酸的细胞质域。在一些实施方案中,细胞内信号传导域包含人类CD3ζ刺激信号传导域或其功能变体,诸如人类CD3ζ(登录编号:P20963.2)的同种型3的112个氨基酸的细胞质域或如美国专利第7,446,190号中所描述的CD3ζ信号传导域。

举例而言,在一些实施方案中,CAR包括BCMA抗体或片段,诸如本文所描述的任一人类BCMA抗体(包括sdAb及scFv);间隔子,诸如任一含有Ig铰链的间隔子;CD28跨膜域;CD28细胞内信号传导域;及CD3ζ信号传导域。在一些实施方案中,CAR包括BCMA抗体或片段,诸如本文所描述的任一人类BCMA抗体,(包括sdAb及scFv);间隔子,诸如任一含有Ig铰链的间隔子;CD28跨膜域;4-1BB细胞内信号传导域;及CD3ζ信号传导域。在一些实施方案中,此类CAR构建体在例如CAR下游进一步包括T2A核糖体跳跃元件和/或tEGFR序列。

在某些实施方案中,多特异性结合分子(例如多特异性嵌合受体,诸如多特异性CAR)可含有任一多特异性抗体,包括例如双特异性抗体、多特异性单链抗体,例如双功能抗体、三功能抗体及四功能抗体、串联二-scFv及串联三-scFv,诸如上文在章节I.A中所描述的任何分子。

B.例示性特征

在一些方面中,所提供的CAR中的抗体或其抗原结合片段具有一或多种指定功能特征,诸如结合特性,包括识别或结合特定表位,诸如结合于与由其他抗体(诸如参考抗体)特异性结合的那些表位类似或重叠的表位或与由其他抗体(诸如参考抗体)特异性结合的那些表位不同的表位;与其他抗体(诸如参考抗体)竞争结合的能力;和/或特定结合亲和力。在其他实施方案中,所提供的CAR中的抗体或其抗原结合片段识别(诸如特异性识别)或结合(例如特异性结合)与其他抗体(诸如参考抗体)特异性结合的那些表位不同或不重叠的表位。举例而言,所提供的CAR中的由抗体特异性结合的表位与由其他抗体(诸如参考抗体)特异性结合的那些表位不同。在一些实施方案中,抗体及其抗原结合片段不与其他抗体(诸如参考抗体)直接竞争结合或竞争结合的程度较低。

在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段特异性识别或特异性结合BCMA蛋白。在任一实施方案中,所提供的CAR中的特异性识别BCMA的抗体或抗原结合片段特异性结合BCMA。在本文所提供的一些实施方案中,BCMA蛋白是指人类BCMA、小鼠BCMA蛋白或非人类灵长类(例如食蟹猕猴)BCMA蛋白。在本文任一实施方案的一些实施方案中,BCMA蛋白是指人类BCMA蛋白。观测到抗体或其他结合分子结合BCMA蛋白或特异性结合BCMA蛋白不一定意味着其结合每个物种的BCMA蛋白。举例而言,在一些实施方案中,结合BCMA蛋白的特征(诸如特异性结合其和/或与参考抗体竞争结合其和/或以特定亲和力结合或竞争达到特定程度的能力)在一些实施方案中是指相对于人类BCMA蛋白的能力,且该抗体可不具有相对于另一物种(诸如小鼠)的BCMA蛋白的此特征。

在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段结合哺乳动物BCMA蛋白,包括结合天然存在的BCMA变体,诸如某些剪接变体或等位基因变体。

在一些实施方案中,抗体特异性结合人类BCMA蛋白,诸如结合人类BCMA蛋白的表位或区,该人类BCMA蛋白诸如包含SEQ ID NO:367(GenBank编号BAB60895.1)或SEQ ID NO:368(NCBI编号NP_001183.2)的氨基酸序列的人类BCMA蛋白或其等位基因变体或剪接变体。在一个实施方案中,人类BCMA蛋白是由转录本变体编码或为具有SEQ ID NO:369中所示的氨

基酸序列的同种型。在一些实施方案中，抗体结合于食蟹猕猴BCMA蛋白，诸如SEQ ID NO:371(GenBank编号EHH60172.1)中所示的食蟹猕猴BCMA蛋白。在一些实施方案中，抗体结合于人类BCMA但不结合于或以较低水平或程度或亲和力结合于食蟹猕猴BCMA蛋白，诸如SEQ ID NO:371(GenBank编号EHH60172.1)中所示的食蟹猕猴BCMA蛋白。在一些实施方案中，抗体不结合或以较低水平或程度或亲和力结合小鼠BCMA蛋白，诸如SEQ ID NO:370(NCBI编号NP_035738.1)中所示的小鼠BCMA蛋白。在一些实施方案中，抗体结合小鼠BCMA蛋白质，诸如SEQ ID NO:370(NCBI编号NP_035738.1)中所示的小鼠BCMA蛋白。在一些实施方案中，抗体结合小鼠BCMA蛋白的亲和力比其结合人类BCMA蛋白和/或食蟹猕猴BCMA蛋白的亲和力更低。在一些实施方案中，抗体结合小鼠BCMA蛋白和/或食蟹猕猴BCMA蛋白的亲和力比其结合人类BCMA蛋白的亲和力更低。在一些实施方案中，抗体结合小鼠BCMA蛋白质和/或食蟹猕猴BCMA蛋白的结合亲和力与其结合人类BCMA蛋白的结合亲和力类似。

在一些实施方案中，所提供的抗原结合域或CAR展现出，与可溶性BCMA相比，优先结合膜结合的BCMA。在一些实施方案中，所提供的抗原结合域或CAR展现出，对膜结合的BCMA的结合亲和力比对可溶性BCMA更大。

在一个实施方案中，如例如通过放射免疫分析(RIA)所量测，抗BCMA抗体或抗原结合域或CAR与不相关的非BCMA蛋白(诸如非人类BCMA蛋白或其他非BCMA蛋白)结合的程度为抗体或抗原结合域或CAR与人类BCMA蛋白或人类膜结合的BCMA结合的小于10％或小于约10％。在一些实施方案中，在所提供的CAR中的抗体或抗原结合域当中为其中与小鼠BCMA蛋白的结合为抗体与人类BCMA蛋白的结合的小于10％或10％或约10％的抗体、抗原结合域或CAR。在一些实施方案中，在所提供的CAR中的抗体或抗原结合域当中为其中与食蟹猕猴BCMA蛋白的结合为抗体与人类BCMA蛋白的结合的小于10％或10％或约10％的抗体。在一些实施方案中，在所提供的CAR中的抗体或抗原结合域当中为其中与食蟹猕猴BCMA蛋白和/或小鼠BCMA蛋白的结合与抗体与人类BCMA蛋白的结合类似或大约相同的抗体。在一些实施方案中，在所提供的CAR中的抗体或抗原结合域当中为其中与可溶性BCMA蛋白的结合为抗体与膜结合的BCMA蛋白的结合的小于10％或10％或约10％的抗体或抗原结合域或CAR。

在一些实施方案中，抗体特异性结合BCMA蛋白和/或与参考抗体竞争结合BCMA蛋白和/或以特定亲和力结合或竞争结合达到特定程度，该BCMA蛋白例如人类BCMA、小鼠BCMA蛋白或非人类灵长类(例如食蟹猕猴)BCMA蛋白。

在一些实施方案中，如通过多种已知方法中的任一者所量测，所提供的CAR中的抗体能够以至少某一亲和力结合BCMA蛋白，诸如人类BCMA蛋白。在一些实施方案中，亲和力由平衡解离常数(K_D)表示；在一些实施方案中，亲和力由EC_50表示。

已知多种分析用于评定结合亲和力和/或确定结合分子(例如抗体或其片段)是否特异性结合特定配体(例如抗原，诸如BCMA蛋白)。诸如通过使用本领域熟知的多种结合分析中的任一者来测定结合分子(例如抗体)对抗原(例如BCMA，诸如人类BCMA或食蟹猕猴BCMA或小鼠BCMA)的结合亲和力处于本领域技术人员的水平内。举例而言，在一些实施方案中，BIAcore®仪器可用于使用表面等离子体共振(SPR)分析来测定两个蛋白质(例如，抗体或其片段与抗原(诸如BCMA蛋白))之间复合物的结合动力学及常数(参见例如Scatchard等人，Ann.N.Y.Acad.Sci.51:660,1949;Wilson,Science 295:2103,2002;Wolff等人，Cancer Res.53:2560,1993;及美国专利第5,283,173号、第5,468,614号或等同物)。

SPR在分子结合于传感器表面或自该表面解离时量测该传感器表面处的分子浓度的变化。SPR信号的变化与靠近表面的质量浓度的变化成正比，从而允许量测两个分子之间的结合动力学。复合物的解离常数可通过监测在缓冲液穿过芯片时折射率相对于时间的变化来加以测定。其他适合的用于量测一个蛋白质与另一个蛋白质的结合的分析包括例如免疫分析，诸如酶联免疫吸附分析(ELISA)及放射免疫分析(RIA)，或通过经由荧光、UV吸收、圆二色谱或核磁共振(NMR)监测蛋白质的光谱或光学特性变化来测定结合。其他例示性分析包括(但不限于)蛋白质印迹、ELISA、分析型超速离心、光谱法、流式细胞术、测序及用于检测所表达多核苷酸或蛋白质的结合的其他方法。

在一些实施方案中，结合分子(例如CAR的抗体或其片段或抗原结合域)结合(诸如特异性结合)于抗原(例如BCMA蛋白或其中的表位)的亲和力或K_A(即，特定结合相互作用的平衡缔合常数，其单位为1/M；在假定为双分子相互作用的情况下，等于此缔合反应的缔合速率[$k_{合}$或k_a]与解离速率[$k_{离}$或k_d]的比率)等于或大于10^5M^{-1}。在一些实施方案中，CAR的抗体或其片段或抗原结合域展现对肽表位的结合亲和力的K_D(即，特定结合相互作用的平衡解离常数，其单位为M；在假定为双分子相互作用的情况下，等于此缔合反应的解离速率[$k_{离}$或k_d]与缔合速率[$k_{合}$或k_a]的比率)等于或小于10^{-5}M。举例而言，平衡解离常数K_D在10^{-5}M至10^{-13}M，诸如10^{-7}M至10^{-11}M、10^{-8}M至10^{-10}M或10^{-9}M至10^{-10}M的范围内。缔合速率(缔合速率常数；k合或ka；单元为1/Ms)及解离速率(解离速率常数；$k_{离}$或k_d；单位为1/s)可使用本领域已知的分析方法中的任一者，例如表面等离子体共振(SPR)来加以测定。

在一些实施方案中，CAR的抗体(例如抗原结合片段)或抗原结合域与约BCMA蛋白(诸如人类BCMA蛋白)的结合亲和力(EC_{50})和/或解离常数为自或自约0.01nM至约500nM、自或自约0.01nM至约400nM、自或自约0.01nM至约100nM、自或自约0.01nM至约50nM、自或自约0.01nM至约10nM、自或自约0.01nM至约1nM、自或自约0.01nM至约0.1nM、is自或自约0.1nM至约500nM、自或自约0.1nM至约400nM、自或自约0.1nM至约100nM、自或自约0.1nM至约50nM、自或自约0.1nM至约10nM、自或自约0.1nM至约1nM、自或自约0.5nM至约200nM、自或自约1nM至约500nM、自或自约1nM至约100nM、自或自约1nM至约50nM、自或自约1nM至约10nM、自或自约2nM至约50nM、自或自约10nM至约500nM、自或自约10nM至约100nM、自或自约10nM至约50nM、自或自约50nM至约500nM、自或自约50nM至约100nM或自或自约100nM至约500nM。在某些实施方案中，抗体与BCMA蛋白(诸如人类BCMA蛋白)的结合亲和力(EC_{50})和/或平衡解离常数KD为或小于或小于约400nM、300nM、200nM、100nM、50nM、40nM、30nM、25nM、20nM、19nM、18nM、17nM、16nM、15nM、14nM、13nM、12nM、11nM、10nM、9nM、8nM、7nM、6nM、5nM、4nM、3nM、2nM或1nM或更小。在一些实施方案中，抗体结合于BCMA蛋白(诸如人类BCMA蛋白)的结合亲和力低于纳摩尔，例如结合亲和力小于约1nM，诸如小于约0.9nM、约0.8nM、约0.7nM、约0.6nM、约0.5nM、约0.4nM、约0.3nM、约0.2nM或约0.1nM或更小。

在一些实施方案中，结合亲和力可分类为高亲和力或低亲和力。在一些情况下，展现低至中度亲和力结合的CAR的结合分子(例如抗体或其片段)或抗原结合域展现K_A为高达10^7M^{-1}、高达10^6M^{-1}、高达10^5M^{-1}。在一些情况下，展现与特定表位的高亲和力结合的结合分子(例如抗体或其片段)与此类表位相互作用的K_A为至少10^7M^{-1}、至少10^8M^{-1}、至少10^9M^{-1}、至少$10^{10}M^{-1}$、至少$10^{11}M^{-1}$、至少$10^{12}M^{-1}$或至少$10^{13}M^{-1}$。在一些实施方案中，CAR的结合分子(例如抗BCMA抗体或其片段或抗原结合域)与BCMA蛋白的结合亲和力(EC_{50})和/或平衡解离常数K_D为

自或自约0.01nM至约1μM、0.1nM至1μM、1nM至1μM、1nM至500nM、1nM至100nM、1nM至50nM、1nM至10nM、10nM至500nM、10nM至100nM、10nM至50nM、50nM至500nM、50nM至100nM或100nM至500nM。在某些实施方案中，CAR的结合分子(例如抗BCMA抗体或其片段或抗原结合域)与BCMA蛋白的结合亲和力(EC_{50})和/或平衡解离常数的解离常数K_D为或为约或小于或小于约1μM、500nM、100nM、50nM、40nM、30nM、25nM、20nM、19nM、18nM、17nM、16nM、15nM、14nM、13nM、12nM、11nM、10nM、9nM、8nM、7nM、6nM、5nM、4nM、3nM、2nM或1nM或更小。特定抗体的亲和力的程度可与已知抗体(诸如参考抗体)的亲和力进行比较。

在一些实施方案中，可比较CAR的结合分子(诸如抗BCMA抗体或抗原结合域)对不同抗原(例如来自不同物种的BCMA蛋白)的结合亲和力以确定物种交叉反应性。举例而言，物种交叉反应性可分类为高交叉反应性或低交叉反应性。在一些实施方案中，可比较对不同抗原(例如来自不同物种(诸如人类、食蟹猕猴或小鼠)的BCMA蛋白质)的平衡解离常数K_D以确定物种交叉反应性。在一些实施方案中，CAR的抗BCMA抗体或抗原结合域的物种交叉反应性可较高，例如，抗BCMA抗体以相似程度结合人类BCMA及物种变体BCMA，例如，对人类BCMA的K_D与对物种变体BCMA的K_D的比率为或为约1。在一些实施方案中，CAR的抗BCMA抗体或抗原结合域的物种交叉反应性可较低，例如，抗BCMA抗体对人类BCMA的亲和力较高而对物种变体BCMA的亲和力较低，或反之亦然。举例而言，对物种变体BCMA的K_D与对人类BCMA的K_D的比率大于10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100、200、500、1000、2000或更大，抗BCMA抗体具有较低物种交叉反应性。可以将物种交叉反应性的程度与已知抗体(诸如参考抗体)的物种交叉反应性进行比较。

在一些实施方案中，CAR的抗BCMA抗体或抗原结合域对不同形式或拓扑类型的抗原(例如可溶性BCMA蛋白)的结合亲和力与对膜结合的BCMA的结合亲和力相比，以确定对特定形式或拓扑类型的优先结合或相对亲和力。举例而言，在一些方面中，所提供的抗BCMA抗体或抗原结合域可展现与可溶性BCMA相比优先结合于膜结合的BCMA，和/或展现对膜结合的BCMA的结合亲和力比对可溶性BCMA更大。在一些实施方案中，可比较对不同形式或拓扑类型的BCMA蛋白的平衡解离常数K_D以确定优先结合或相对结合亲和力。在一些实施方案中，与可溶性BCMA相比，对膜结合的BCMA的优先结合或相对亲和力可较高。举例而言，在一些情况下，对可溶性BCMA的K_D与对膜结合的BCMA的K_D的比率大于10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100、200、500、1000、2000或更大，且抗体或抗原结合域优先结合膜结合的BCMA或对膜结合的BCMA的结合亲和力更高。在一些情况下，对膜结合的BCMA的K_A与对可溶性BCMA的K_A的比率大于10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100、200、500、1000、2000或更大，且抗体或抗原结合域优先结合膜结合的BCMA或对膜结合的BCMA的结合亲和力更高。在一些情况下，CAR的抗体或抗原结合域结合可溶性BCMA及膜结合的BCMA的程度类似，例如，对可溶性BCMA的K_D与对膜结合的BCMA的K_D的比率为或为约1。在一些情况下，CAR的抗体或抗原结合域结合可溶性BCMA及膜结合的BCMA的程度类似，例如，对可溶性BCMA的K_A与对膜结合的BCMA的K_A的比率为或为约1。可以将对膜结合的BCMA或可溶性BCMA优先结合或相对亲和力的程度与已知抗体(诸如参考抗体)的程度进行比较。

在一些实施方案中，所提供的CAR中的抗体或其抗原结合片段以类似程度结合于人类BCMA蛋白及非人类BCMA蛋白或其他非BCMA蛋白。举例而言，在一些实施方案中，CAR的抗体或其抗原结合片段或抗原结合域以平衡解离常数(K_D)结合于人类BCMA蛋白，诸如包含SEQ

ID NO:367(GenBank编号BAB60895.1)或SEQ ID NO:368(NCBI编号NP_001183.2)的氨基酸序列的人类BCMA蛋白或其等位基因变体或剪接变体;且以类似或约相同或相差小于2倍或相差小于5倍的K_D结合于非人类BCMA,诸如食蟹猕猴BCMA,诸如SEQ ID NO:371(GenBank编号EHH60172.1)中所示的食蟹猕猴BCMA蛋白。

在一些实施方案中,所提供的CAR中的抗体或其抗原结合片段以类似程度结合于可溶性BCMA蛋白及膜结合的BCMA蛋白,其平衡解离常数(K_D)类似或约相同或相差小于2倍或相差小于5倍。

举例而言,在一些实施方案中,所提供的CAR中的抗体或其抗原结合片段结合于人类BCMA的K_D为约或小于或小于约1μM、500nM、100nM、50nM、40nM、30nM、25nM、20nM、19nM、18nM、17nM、16nM、15nM、14nM、13nM、12nM、11nM、10nM、9nM、8nM、7nM、6nM、5nM、4nM、3nM、2nM或1nM或更小,且结合于食蟹猕猴BCMA的K_D为约或小于或小于约1μM、500nM、100nM、50nM、40nM、30nM、25nM、20nM、19nM、18nM、17nM、16nM、15nM、14nM、13nM、12nM、11nM、10nM、9nM、8nM、7nM、6nM、5nM、4nM、3nM、2nM或1nM或更小。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段结合于小鼠BCMA蛋白质的K_D为约或小于或小于约1μM、500nM、100nM、50nM、40nM、30nM、25nM、20nM、19nM、18nM、17nM、16nM、15nM、14nM、13nM、12nM、11nM、10nM、9nM、8nM、7nM、6nM、5nM、4nM、3nM、2nM或1nM或更小。在一些实施方案中,所提供的CAR中的抗体或其抗原结合片段以高亲和力结合于人类BCMA、食蟹猕猴BCMA及小鼠BCMA。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段以高亲和力结合于人类BCMA及食蟹猕猴BCMA,而以低亲和力结合于小鼠BCMA。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段以高亲和力结合于人类BCMA及来自其他物种的BCMA或该BCMA蛋白的其他变体。

在一些实施方案中,如使用特定表面等离子体共振(SPR)条件所量测的总结合力(R_{max})用于确定抗体或其抗原结合片段与抗原(例如BCMA蛋白,诸如人类BCMA蛋白)结合的能力(ability)或结合力(capacity)。对于SPR分析,“配体”为在传感器的表面上固定的标靶分子,例如BCMA蛋白,而“分析物”为用于结合于该“配体”的测试分子,例如抗体。举例而言,“分析物”可为结合于BCMA蛋白的任一抗体或其抗原结合片段。对于SPR中的特定配体与分析物对,对于特定条件,R_{max}可在假定1:1结合化学计量模型的情况下加以确定。结合力(R_{max})使用下式来加以确定:R_{max}(RU)=(分析物分子量)/(配体分子量)×固定的配体水平(RU)。举例而言,在特定SPR条件下,在抗体或其抗原结合片段中的任一者与BCMA蛋白(诸如人类BCMA或食蟹猕猴BCMA)之间结合的R_{max}为至少或至少约50共振单位(RU),诸如约25RU、20RU、15RU、10RU、5RU或1RU。

在一些实施方案中,所提供的CAR中的抗体(诸如人类抗体)特异性结合于BCMA蛋白的特定表位或区,诸如一般为细胞外表位或区。BCMA蛋白为184个氨基酸的III型膜蛋白质,其含有细胞外域、跨膜域及细胞质域。参考SEQ ID NO:367中所示的人类BCMA氨基酸序列,细胞外域对应于氨基酸1-54,氨基酸55-77对应于跨膜域,且氨基酸78-184对应于细胞质域。

[0290] 在所提供的CAR中是表现出抗原依赖性活性或信号转导,即在没有抗原(例如不存在抗原)的情况下可测量地缺乏或处于背景水平的信号转导活性的CAR。BCMA。因此,在某些方面,所提供的CAR不表现或不表现为强直性信号传导或抗原非依赖性活性或不存在抗原(例如不存在抗原)的信号传导的背景或不超过背景或可耐受或低水平。BCMA在场。在一些实施方案中,提供的表达抗BCMA CAR的细胞表现出生物学活性或功能,包括细胞毒性活性,

细胞因子产生和增殖能力。

在所提供的CAR当中是表现出抗原依赖性活性或信号传导的CAR，即在没有抗原(例如BCMA)的情况下信号转导活性可测量地缺乏或处于背景水平。因此，在某些方面，在不存在正在的抗原例如BCMA的情况下，所提供的CAR不表现或表现不超过背景或可耐受的或低水平的主音信号传导或抗原依赖性或性或信号传导。在一些实施方案中，提供的抗BCMA表达CAR的细胞表现出生物学活性或功能，包括细胞毒性活性、细胞因子产生和增殖能力。

在一些实施方案中，可以使用多种已知方法中的任一种来测量嵌合受体的生物学活性或功能活性，例如细胞毒性活性。可以在体外或体内评估或确定活性。在一些实施方案中，一旦将细胞施用给受试者(例如人)，就可以评估活性。评估的参数包括例如在体内(例如，通过成像)或在体外(例如，通过ELISA或流式细胞术)经工程改造的或天然T细胞或其他免疫细胞与抗原的特异性结合。在某些实施方案中，经工程改造的细胞破坏靶细胞的能力可以使用本领域已知的任何合适方法来测量，例如在Kochenderfer等人，J.Immunotherapy，32(7)：689-702(2009)和Herman等人.J.Immunological Methods，285(1)：25-40(2004)中描述的细胞毒性测定法。在某些实施方案中，还可以通过测定某些细胞因子例如白细胞介素2(IL-2)、干扰素-γ(IFNγ)、白细胞介素-4(IL-4)、TNF-α(TNFα)、白介素6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-12(IL-12)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、CD107a和/或TGF-β(TGFβ)的表达和/或分泌来测量细胞的生物学活性。测量细胞因子的测定是本领域公知的，包括但不限于ELISA、细胞内细胞因子染色、细胞计数珠阵列、RT-PCR、ELISPOT、流式细胞术和生物测定，其中在测试样品的存在下测试对相关细胞因子有响应的细胞的响应性(例如增殖)。在某些方面，通过评估临床结果例如降低肿瘤负荷或负载来测量生物学活性。

在一些方面，可以采用报告细胞系来监测抗原非依赖性活性和/或通过抗BCMA的表达CAR的细胞的主音信号传导。在一些实施方案中，T细胞系，例如Jurkat细胞系，包含在内源性Nur77转录调节元件的控制下表达的报告分子，例如荧光蛋白或其他可检测分子，例如红色荧光蛋白。在一些实施方案中，Nur77报告分子表达是细胞固有的并且依赖于通过以下的信号传导：T细胞中的含有初级活化信号的重组报告分子、T细胞受体(TCR)组分的信号传导域和/或包含基于免疫受体酪氨酸的活化基序(ITAM)(例如CD3ζ链)的信号传导域。Nur77的表达通常不受其他信号传导途径的影响，例如细胞因子信号传导或toll样受体(TLR)信号传导，它们可能以细胞非固有方式起作用，并且可能不依赖于通过重组受体的信号传导。因此，只有表达含有合适的信号传导区的外源重组受体(例如抗BCMA CAR)的细胞能够在刺激后表达Nur77(例如特异性抗原的结合)。在一些情况下，Nur77表达也可以显示出对刺激(例如抗原)量的剂量依赖性响应。

在一些实施方案中，提供的抗BCMA CAR表现出在细胞表面上改善的表达，例如，与具有相同氨基酸序列但由未消除剪接位点的和/或密码子优化的核苷酸序列编码的替代性CAR相比。在一些实施方案中，可以评估重组受体在细胞表面上的表达。用于确定重组受体在细胞表面上表达的方法可包括使用嵌合抗原受体(CAR)特异性抗体(例如Brentjens等人，Sci.Transl.Med.2013 Mar;5(177)：177ra38)、Protein L(Zheng等人，J.Transl.Med.2012Feb;10:29)、表位标签和特异性结合CAR多肽的单克隆抗体(参见国际专利申请公开号WO2014190273)。在一些实施方案中，重组受体在细胞例如原代T细胞表面

上的表达可以例如通过流式细胞术评估，使用能够被检测到的可以结合重组受体的结合分子或其一部分。在一些实施方案中，结合分子用于检测重组受体的表达，抗独特性抗体例如对结合结构域(例如scFv或其一部分)具有特异性的抗独特性拮抗剂抗体。在一些实施方案中，结合分子是或包含分离的或纯化的抗原(例如重组表达的抗原)

C.多特异性抗体

在某些实施方案中，BCMA结合分子(例如抗体或含有这类抗体的多肽，诸如嵌合受体)具有多特异性。在多特异性结合分子当中为多特异性抗体，包括例如双特异性抗体。多特异性结合配偶体(例如抗体)具有对可处于相同或不同抗原中的至少两个不同位点的结合特异性。在某些实施方案中，结合特异性中的一者是对于BCMA且另一者是对于另一抗原。在一些实施方案中，另外的结合分子结合于和/或识别第三或更多抗原。在某些实施方案中，双特异性抗体可结合于BCMA的两个不同表位。双特异性抗体还可用于使细胞毒性剂定位于表达BCMA的细胞。双特异性抗体可制备为全长抗体或抗体片段。在多特异性抗体当中为多特异性单链抗体，例如双功能抗体、三功能抗体及四功能抗体、串联二-scFv及串联三-scFv。还提供含有抗体(例如抗原结合片段)的多特异性嵌合受体，诸如多特异性CAR。还提供含有抗体或包括这类抗体的多肽的多特异性细胞，诸如含有包括抗BCMA抗体的细胞表面蛋白质及结合于不同抗原或BCMA上不同表位的另一种细胞表面蛋白质(诸如另一种嵌合受体)的细胞。

例示性抗原包括B细胞特异性抗原、其他肿瘤特异性抗原，诸如在以下上特异性表达或与之相关联的抗原：白血病(例如B细胞白血病)、淋巴瘤(例如霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤等)或骨髓瘤(例如多发性骨髓瘤(MM))、浆细胞恶性肿瘤(例如浆细胞瘤)。举例而言，抗原包括在以下上特异性表达或与之相关联的那些抗原：B细胞慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、伯基特氏淋巴瘤(例如地方性伯基特氏淋巴瘤或偶发性伯基特氏淋巴瘤)、套细胞淋巴瘤(MCL)、非小细胞肺癌(NSCLC)、慢性骨髓(或骨髓性)白血病(CML)、毛细胞白血病(HCL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、边缘区淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤(HL)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)、难治性滤泡性淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、滤泡性淋巴瘤、小无裂细胞淋巴瘤、黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(MALT)、边缘区淋巴瘤、结节单核细胞样B细胞淋巴瘤、免疫母细胞淋巴瘤、大细胞淋巴瘤、弥漫性混合细胞淋巴瘤、肺部B细胞血管中心性淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、原发性纵隔B细胞淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤(LPL)、神经母细胞瘤、肾细胞癌、结肠癌、结肠直肠癌、乳腺癌、上皮鳞状细胞癌、黑素瘤、骨髓瘤(诸如多发性骨髓瘤，例如非分泌型多发性骨髓瘤、冒烟型多发性骨髓瘤)、胃癌、食道癌、脑癌、肺癌(例如小细胞肺癌)、胰脏癌、宫颈癌、卵巢癌、肝癌(例如肝癌瘤、肝肿瘤等)、膀胱癌、前列腺癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、脾脏癌(例如脾淋巴瘤)、肾上腺癌和/或头颈癌；及在T细胞上表达的抗原。

在一些实施方案中，在用于多靶向策略的第二或另外的抗原当中包括其中这类抗原中的至少一者为通用肿瘤抗原或其家族成员的那些抗原。在一些实施方案中，第二或另外的抗原为在肿瘤上表达的抗原。在一些实施方案中，本文所提供的BCMA结合分子靶向与第二或另外的抗原相同的肿瘤类型上的抗原。在一些实施方案中，第二或另外的抗原还可为通用肿瘤抗原，或可为对一种肿瘤类型具特异性的肿瘤抗原。

例示性第二或另外的抗原包括CD4、CD5、CD8、CD14、CD15、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD25、CD33、CD37、CD38、CD40、CD40L、CD46、CD52、CD54、CD74、CD80、CD126、CD138、B7、MUC-1、Ia、HM1.24、HLA-DR、肌腱蛋白、血管生成因子、VEGF、PIGF、ED-B纤连蛋白、致癌基因、致癌基因产物、CD66a-d、坏死抗原、Ii、IL-2、T101、TAC、IL-6、ROR1、TRAIL-R1(DR4)、TRAIL-R2(DR5)、tEGFR、Her2、L1-CAM、间皮素、CEA、B型肝炎表面抗原、抗叶酸受体、CD24、CD30、CD44、EGFR、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、ErbB3、ErbB4、erbB二聚体、EGFR vIII、FBP、FCRL5、FCRH5、胎儿乙酰胆碱受体、GD2、GD3、G蛋白偶联受体C类5族成员D(GPRC5D)、HMW-MAA、IL-22R-α、IL-13R-α2、kdr、κ轻链、Lewis Y、L1-细胞黏附分子(L1-CAM)、黑素瘤相关抗原(MAGE)-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、优先表达的黑素瘤抗原(PRAME)、存活素(survivin)、EGP2、EGP40、TAG72、B7-H6、IL-13受体a2(IL-13Ra2)、CA9、CD171、G250/CAIX、HLA-AI MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、叶酸受体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6整合素、8H9、NCAM、VEGF受体、5T4、胎儿AchR、NKG2D配体、双重抗原、与通用标签缔合的抗原、睾丸癌抗原、MUC1、MUC16、NY-ESO-1、MART-1、gp100、癌胚胎抗原、VEGF-R2、癌胚抗原(CEA)、前列腺特异性抗原、PSMA、Her2/neu、雌激素受体、孕酮受体、肝配蛋白B2、CD123、c-Met、GD-2、O-乙酰化GD2(OGD2)、CE7、威尔姆斯肿瘤1(WT-1)、周期蛋白、周期蛋白A2、CCL-1、hTERT、MDM2、CYP1B、WT1、活素(livin)、AFP、p53、周期蛋白(D1)、CS-1、BAFF-R、TACI、CD56、TIM-3、CD123、L1-细胞黏附分子、MAGE-A1、MAGE A3、周期蛋白(诸如周期蛋白A1(CCNA1))和/或病原体特异性抗原、生物素化分子,由HIV、HCV、HBV和/或其他病原体表达的分子,和/或在一些方面中,其新表位或新抗原。在一些实施方案中,抗原与通用标签缔合或为通用标签。

在一些方面中,抗原(例如第二或另外的抗原,诸如疾病特异性抗原和/或相关抗原)表达于多发性骨髓瘤上,该抗原诸如G蛋白偶联受体C类5族成员D(GPRC5D)、CD38(环状ADP核糖羟化酶)、CD138(多配体蛋白聚糖-1,多配体蛋白聚糖,SYN-1)、CS-1(CS1、CD2亚群1、CRACC、SLAMF7、CD319及19A24)、BAFF-R、TACI和/或FcRH5。其他例示性多发性骨髓瘤抗原包括CD56、TIM-3、CD33、CD123、CD44、CD20、CD40、CD74、CD200、EGFR、β2-微球蛋白、HM1.24、IGF-1R、IL-6R、TRAIL-R1及IIA型活化素受体(ActRIIA)。参见Benson及Byrd,J.Clin.Oncol.(2012)30(16):2013-15;Tao及Anderson,Bone Marrow Research(2011):924058;Chu等人,Leukemia(2013)28(4):917-27;Garfall等人,Discov Med.(2014)17(91):37-46。在一些实施方案中,抗原包括存在于淋巴肿瘤、骨髓瘤、AIDS相关淋巴瘤和/或移植后淋巴组织增生上的那些抗原,诸如CD38。针对此类抗原的抗体或抗原结合片段为已知的,且包括例如美国专利第8,153,765号;第8,603477号、第8,008,450号;美国公开案第US20120189622号或第US20100260748号;和/或国际PCT公开案第WO2006099875号;第WO2009080829号或第WO2012092612号或第WO2014210064号中所描述的那些抗体或抗原结合片段。在一些实施方案中,此类抗体或其抗原结合片段(例如scFv)含于多特异性抗体、多特异性嵌合受体(诸如多特异性CAR)和/或多特异性细胞中。

II.优化及产生多核苷酸(例如编码BCMA CAR的多核苷酸)的方法,及经优化的多核苷酸

本文提供优化用于表达和/或治疗用途的多核苷酸的方法,及例如根据这类方法优化的多核苷酸。在一些实施方案中,所提供的方法或优化减小经转录RNA(诸如信使RNA(mRNA))的异质性和/或增加其同质性,例如当在细胞中(诸如在特定细胞类型中,诸如在哺

乳动物中，例如人类细胞类型，诸如人类T细胞，诸如原代人类T细胞或T细胞系中）表达多核苷酸时减小异质性和/或增加同质性。在一些实施方案中，用于优化多核苷酸的方法包括鉴别及移除或改变一或多个隐蔽剪接位点的序列，诸如供体剪接位点或受体剪接位点中的一或两者的方法。在一些实施方案中，这类方法可另外或进一步包括密码子优化。在一些实施方案中，密码子优化可在减小经转录RNA（例如mRNA）的异质性，诸如通过移除或消除预测的剪接位点来减小异质性的方法之前和/或之后执行。在一些实施方案中，密码子优化整合于减小经转录RNA的异质性的方法的任何一或多个步骤中。在一些实施方案中，减小异质性，诸如通过移除或消除预测的剪接位点来减小异质性的方法可在密码子优化之后执行。在一些实施方案中，提供以下方法，其中编码转基因的多核苷酸（包括编码所提供的抗BCMA CAR多肽中的任一者的多核苷酸）可经优化以用于表达和/或用于治疗用途。在一些实施方案中，多核苷酸经修饰以使密码子使用优化。在一些实施方案中，多核苷酸经密码子优化以用于在人类细胞（诸如人类T细胞，诸如原代人类T细胞中）表达。在一些实施方案中，多核苷酸（诸如编码本文所提供的抗体、受体（诸如抗原受体，诸如嵌合抗原受体）和/或BCMA特异性结合蛋白中的任一者的那些多核苷酸））被修饰或已经被修饰以减小异质性或含有本文所观测到的一或多个核酸序列（诸如通过优化方法）来引起多肽（诸如CAR）的特征与含有不同参考序列或尚未经优化的那些多肽相比得到改良。在此类特征当中包括RNA异质性改良，诸如由存在一或多个剪接位点（诸如一或多个隐蔽剪接位点）而引起的异质性；和/或所编码的蛋白质的表达和/或表面表达改良，诸如在经工程改造以表达这类多肽的细胞或不同治疗性细胞组合物当中的表达的水平、均匀性或一致性增加。在一些实施方案中，多核苷酸可经密码子优化以用于在人类细胞中表达。

在自然界中，哺乳动物细胞中的基因组核酸序列一般与转录同时或在转录之后立即被加工，其中在一些情况下，从基因组脱氧核糖核酸（DNA）序列转录的初生前体信使核糖核酸（前mRNA）藉助于剪接来加以编辑以移除内含子，然后在真核细胞中进行外显子连接。剪接位点的共同序列为已知的，但在一些方面中，界定剪接位点的具体核苷酸信息可能较复杂，且基于可获得的方法可能无法显而易见。隐蔽剪接位点为基于标准共有序列无法预测且被可变活化的剪接位点。因此，在于真核细胞中表达后，前mRNA在隐蔽剪接位点处的可变剪接导致经转录mRNA产物的异质性。

为了进行转基因表达而产生的多核苷酸通常由不含内含子的核酸序列（诸如互补DNA（eDNA）或其部分）来构建。因此，预期此类序列不发生剪接。然而，在eDNA序列内存在隐蔽剪接位点可能在经转录mRNA中导致非预期或非所需的剪接反应及异质性。此类异质性引起非预期的蛋白质产物的翻译，诸如展现经修饰的表达和/或活性的具有可变氨基酸序列的截短的蛋白质产物。

还提供用于测定经转录核酸（诸如编码或含有转基因或编码重组蛋白的经转录核酸）的异质性的方法及途径。在一些实施方案中，这类方法包括测定包括经转录核酸的5′非翻译区（5′UTR）的全部或一部分和/或3′非翻译区（3′UTR）的全部或一部分的经转录核酸序列的异质性。本文还提供基于经转录核酸的异质性来鉴别剪接位点（诸如隐蔽剪接位点）的存在的方法。还提供使用所提供的测定转基因的经转录核酸的异质性的方法来鉴别用于剪接位点（诸如隐蔽剪接位点）移除的转基因候选者的方法。还提供减小所表达转基因转录本的异质性的方法。

本文还提供鉴别用于一或多个剪接位点(诸如隐蔽剪接位点)移除或修饰的转基因或重组蛋白或核酸候选者的方法,这类鉴别诸如基于所测定的(例如转基因的)经转录核酸的异质性来进行。

还提供用于减小转基因的经转录核酸(例如转录本)(例如,所表达的转基因转录本)或其他核酸的异质性的方法及途径。此类方法及途径可包括根据所提供的方法来鉴别用于剪接位点(诸如隐蔽剪接位点)移除的转基因候选者,及在转基因内鉴别一或多个潜在剪接供体和/或剪接受体位点。在所提供的方法的实施方案中,剪接供体和/或剪接受体位点可处于经转录核酸(例如转录本)的翻译区和/或非翻译区中。

在一些实施方案中,消除剪接位点(诸如隐蔽剪接位点)可使转基因产物(诸如自转基因翻译的多肽,诸如抗BCMA CAR多肽)的表达改良或优化。在所编码的转基因(诸如所编码的BMCA CAR分子)的隐蔽剪接位点处剪接可导致蛋白质表达(例如在细胞表面上的表达)减少和/或功能降低(例如细胞内信号传导降低)。本文提供编码抗BMCA CAR蛋白的多核苷酸,其已经优化以减少或消除隐蔽剪接位点。本文还提供编码抗BCMA CAR蛋白的多核苷酸,其已经优化以用于密码子表达;和/或其中存在一或多个序列(诸如通过本文关于剪接位点的方法或观测所鉴别的序列);和/或其中不存在所鉴别的剪接位点(诸如本文所鉴别的任一剪接位点)。在所提供的多核苷酸当中为当在某些条件下表达和/或引入至指定细胞类型(诸如人类T细胞,诸如原代人类T细胞)及含有此类多肽和/或展现此类特性的细胞及组合物及制品中时展现RNA异质性或剪接形式低于某一程度的那些多核苷酸。

在一些实施方案中,减小RNA异质性或移除潜在剪接位点包含对多核苷酸进行修饰。在一些实施方案中,与参考多核苷酸(诸如编码相同多肽的未经修饰的多核苷酸)相比,修饰包括一或多个核苷酸修饰,诸如置换或取代。在一些实施方案中,参考多核苷酸为其中经转录RNA(例如mRNA)在细胞中表达时展现大于或大于约10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%或更大的RNA异质性的多核苷酸。在一些实施方案中,所提供的方法可产生其中经转录RNA的RNA异质性减小了大于或大于约10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%或更大的多核苷酸。在一些实施方案中,所提供的方法产生其中经转录RNA的RNA同质性为至少70%、75%、80%、85%、90%或95%或大于95%的多核苷酸。

A.量测及减小RNA异质性的方法

本文提供用于量测、评估和/或减小核酸(诸如经转录RNA)的RNA异质性的方法、途径及策略,例如,当在特定细胞类型中或情形下表达时,以及展现此类异质性和/或其风险与参考多核苷酸相比有所减小的多核苷酸。在一些实施方案中,可评定参考多核苷酸的RNA异质性,诸如通过如此章节中所描述的方法来进行评定。在一些实施方案中,所提供的途径涉及鉴别RNA(例如mRNA)异质性或其可能性,诸如在特定细胞中或情形下鉴别,诸如鉴别归因于隐蔽剪接位点的异质性。在一些方面中,此类异质性通过以下来加以鉴别:使用对5′非翻译区(5′UTR)(其对应于位于经转录RNA中转基因上游的元件(诸如启动子)的一部分)具特异性的第一引物及对3′非翻译区(3′UTR)(其位于经转录RNA序列中所表达的转基因的下游)具特异性或对转基因内的序列具特异性的第二引物来使RNA转录本扩增。在一些实施方案中,这类方法涉及使用至少一种5′及3′引物对使经转录核酸扩增,其中至少一对包含与经转录核酸的5′非翻译区(5′UTR)内的核酸序列互补的5′引物及与经转录核酸的3′非翻译区(3′UTR)内的核酸序列互补的3′引物,以产生一或多种扩增产物。在一些实施方案中,这类

方法涉及检测扩增产物,其中存在来自至少一种5′及3′引物对的两种或超过两种扩增产物指示这类扩增产物中的异质性。在一些实施方案中,在转录本中所检测到的差异为扩增转录本的长度差异。在一些实施方案中,在转录本中所检测到的差异为层析概况中的差异。在下文描述用于鉴别具有RNA异质性的多核苷酸的例示性方法。在一些实施方案中,这类方法包含为了经修饰以减小异质性的需求来评估RNA异质性。在一些实施方案中,选择展现RNA异质性大于或大于约10％、15％、20％、25％、30％、40％、50％或超过50％的多核苷酸用于核苷酸修饰以移除一或多个剪接位点,诸如一或多个隐蔽剪接位点。

1.量测RNA异质性

RNA异质性可通过本文所提供或描述或已知的多种方法中的任一者来加以测定。在一些实施方案中,经转录核酸的RNA异质性是通过以下来加以测定:诸如通过逆转录酶聚合酶链反应(RT-PCR)使经转录核酸扩增,随后在一或多种扩增产物中检测一或多个差异,诸如尺寸差异。在一些实施方案中,RNA异质性是基于不同地尺寸化的扩增产物的数目或各种不同尺寸化的扩增产物的比例来加以测定。举例而言,在一些实施方案中,RNA异质性是通过测定不同尺寸化的扩增产物的数目、量或比例与总扩增产物的数目或量相比的结果来加以量化。在一些情况下,全部或基本上全部的特定转录本测定为尺寸相等,那么在此情况下,RNA异质性较低。在一些情况下,存在多种不同尺寸化的转录本,或与在无隐蔽或非所需剪接事件的情况下所预测的扩增产物的尺寸相比,较大比例的特定转录本具有不同尺寸。在一些实施方案中,RNA异质性可通过用与所预测的扩增产物的尺寸相比具有不同尺寸的所有扩增产物的总数或量除以所有扩增产物的总数或量来加以计算。在一些实施方案中,所预测的转录本或扩增产物的尺寸是来自不含或未预测为含有隐蔽剪接位点的RNA。在一些实施方案中,所预测的转录本或扩增产物的尺寸考虑所需或有意置放的一或多个剪接位点。

在一些实施方案中,RNA(诸如总RNA或细胞质聚腺苷酸化RNA)是从表达待优化的转基因的细胞收集的,且通过逆转录酶聚合酶链反应(RT-PCR)使用对5′非翻译区(5′UTR)(在一些情况下,其对应于位于经转录RNA中转基因上游的表达载体中的启动子序列的一部分)具特异性的引物及对3′非翻译区(3′UTR)(其位于经转录RNA序列中所表达的转基因的下游)具特异性的引物或对转基因内的序列具特异性的引物来进行扩增。在特定实施方案中,采用至少一个与5′非翻译区(UTR)中的序列互补的引物及至少一个与3′非翻译区(UTR)中的序列互补的引物来使转基因扩增。在图21A中提供对以下的例示性描绘:使用对5′UTR具特异性的正向引物及对3′UTR中的核苷酸序列具特异性的引物扩增转录本及所得产物,及在不发生剪接事件的情况下所预测的扩增产物。在图21B中展示对例示性多种扩增产物(即,异质性)的例示性描绘,这类扩增产物是由使用对5′UTR及3′UTR具特异性的引物使转录本扩增来产生,所述转录本具有:5′UTR,其具有含有已知剪接供体位点(P-SD)及已知剪接受体位点(P-SA)的经转录启动子序列;含有未知(隐蔽)剪接供体位点(T-SD)及两个未知(隐蔽)剪接受体位点(T-SA)的经转录转基因;及3′UTR。

对5′非翻译区(UTR)具特异性的例示性引物包括针对于转基因的启动子内的序列的引物。在一些实例中,对EF1a/HTLV启动子具特异性的引物。对EF1a-HTLV启动子具特异性的例示性正向引物示于SEQ ID NO:763中。

对3′非翻译区(UTR)具特异性的例示性引物包括针对于位于转基因下游的3′转录后调

控元件的引物。例示性3′转录后调控元件包括SEQ ID NO:636中所示的土拨鼠肝炎病毒(WHP)转录后调控元件(WPRE)。对WPRE具特异性的例示性正向引物示于SEQ ID NO:764中。

在一些实施方案中,多个引物对可用于扩增转基因,诸如用于扩增长的转基因。在一些实施方案中,使扩增产物的滑动窗折叠的正向及反向引物的依序对或巢式对可用于获得序列的完全及重叠覆盖。通常,引物经设计以扩增长度大约为1.5-6kb、2-6kb或3-6kb的转基因。在图21C中提供使用巢式引物对的转录本扩增的例示性描绘。

随后分析扩增核酸序列在扩增转录本长度方面的异质性。在一些实例中,异质性是通过所表达序列的条带的数目及强度确定。在一些实施方案中,在表达时具有剪接事件的RNA序列产生具有不同迁移率的多重条带。在一些实施方案中,在对不具有任何未预测的剪接事件的序列所预测的迁移率处检测到主条带,且1个或多个另外的具有不同强度及迁移率的条带指示在转基因序列内出现一或多个隐蔽剪接事件。

本领域技术人员可解析RNA(诸如信使RNA),且通过若干方法来分析其异质性。非限制性例示性方法包括琼脂糖凝胶电泳、基于芯片的毛细管电泳、分析型离心、场流动分级分离及层析,诸如尺寸排阻层析或液相层析。

上文技术的一或多个步骤可在变性条件、部分变性条件或非变性条件下执行。变性条件可包括引起核酸转录本(例如mRNA)因温度、离液剂(包括盐)、有机试剂以及用于变性的其他机制而变性的条件。在热变性条件下,可施加高温。高温可为足以使分子内氢键变性的温度,以使得二级或三级结构等等变化或丧失。举例而言,温度或热变性条件可包括25摄氏度至95摄氏度、35至85摄氏度、55至75摄氏度或那些范围内的另一范围的温度。类似地,可视需要使用更高或更低温度以引起所需变性水平。温度或热变性条件还取决于核酸转录本的属性,以使得不同温度用于不同核酸转录本或不同核酸转录本类型。变性条件还可包括使用离液剂,诸如过氯酸锂及其他过氯酸盐、氯化胍及其他胍盐、脲、丁醇、乙醇、乙酸锂、氯化镁、苯酚、丙醇、十二烷基硫酸钠、硫脲或其他。变性条件可进一步包括有机变性剂,诸如二甲亚砜(DMSO)、乙腈及乙二醛。另外,变性条件可包括这类类型的变性条件中的两者或更多的组合。RNA异质性测定技术中的任何一或多个步骤可在高温下或在环境温度下,在存在或不存在离液剂或有机试剂的情况下执行。

a)凝胶电泳

在一些实施方案中,RNA转录本拓扑结构及表观(流体动力学)尺寸可通过凝胶电泳(诸如琼脂糖凝胶电泳)来加以分析。在一些实例中,RNA转录本可在0.05%至2%琼脂糖凝胶(诸如1.2%琼脂糖凝胶)上进行解析,且通过染色或使用对特定序列具特异性的探针来进行可视化。在一些实施方案中,RNA转录本可通过凝胶电泳直接进行评定,或可在扩增之后进行评定(诸如定量扩增方法)。用于使琼脂糖凝胶上的核酸可视化的核酸染色剂为熟知的。例示性染色剂包括BlueView™核酸染色剂(Millipore Sigma)、SYBR®金色核酸染色剂(ThermoFisher)、SYBR®绿色核酸染色剂(Millipore Sigma)、SYBR®绿色II(ThermoFisher)、PicoGreen®核酸染色剂(Invitrogen)及溴化乙锭:在蒸馏水中制备为0.5μg/mL或并入至凝胶中。在一些实例中,使用Quant-iT™PicoGreen®结合对核酸进行染色,后接对扩增产物的荧光检测及定量。琼脂糖凝胶方法给出较大量但分辨率较小的尺寸分布量度。在一些实施方案中,通过琼脂糖凝胶电泳解析的核酸片段可通过用于RNA的北方墨点法(Northern blot)或用于扩增逆转录酶-聚合酶链反应(RT-PCR)产物的南方墨点法

(Southern blot)来可视化。

b)基于芯片的毛细管电泳

可使用基于芯片的毛细管电泳(例如使用AGILENT 2100 BIOANALYZER™),其为用于监测RNA转录本完整性及其尺寸分布的快速及常规方法。分离是基于流体动力学尺寸及电荷,且受RNA转录本的核苷酸长度及折叠结构影响。在一个实施方案中,该方法包括将样品与电解质介质一起递送至芯片通道中,及向该芯片施加使该RNA转录本及杂质迁移穿过该毛细管电泳的电场。RNA转录本的电泳迁移率与杂质不同,以使得RNA转录本迁移通过通道的速率与杂质迁移通过通道的速率不同。RNA转录本的电泳迁移率与RNA转录本离子电荷成比例,且与电解质介质中的摩擦力成反比。该方法还包括从芯片收集包含RNA转录本的样品及包含杂质的一或多个分开的样品部分。另外,该方法包括表征包含RNA转录本的样品及包含杂质的一或多个分开的样品部分中的至少一者的方面。表征可包括例如对电荷变体进行定量。

c)分析型超速离心(AUC)

分析型超速离心(AUC)为用于量测分子量分布的溶液相方法,其不具有在SEC、琼脂糖或其他方法中可能由基质(树脂或凝胶)相互作用而引入的潜在伪影。使用平衡AUC及沉降超速离心两者,且后者提供与RNA转录本的尺寸及形状两者相关的沉降系数。配备有扫描UV/可见光光学元件的BECKMAN™分析型超速离心机用于分析RNA转录本。

d)场流动分级分离(FFF)

另一种用于评定流体动力学尺寸分布的溶液相方法为场流动分级分离(FFF)。FFF为分离技术,其中向泵送通过长且窄的毛细管电泳的流体悬浮液或溶液施加垂直于流动方向的场,以使得存在于流体中的多核苷酸(RNA转录本)在由该场施加的力下分离。场可为通过半透膜的不对称流、重力流、离心流、热梯度流、电流、磁性流等。

e)层析

层析还可用于检测RNA转录本长度的异质性。用于测定mRNA异质性的尺寸排阻层析及液相层析的方法描述于WO2014144711中,其以引用的方式并入本文中。

B.优化多核苷酸(例如编码BCMA CAR的多核苷酸)的方法

在一些实施方案中,所提供的方法包括对多核苷酸进行优化和/或修饰以例如减小RNA异质性和/或移除或消除隐蔽或非所需剪接位点。在一些方面中,提供减小所表达转基因转录本的异质性的方法,该方法涉及鉴别用于剪接位点移除的转基因候选者,诸如通过上文在章节I.A.中所描述的方法来鉴别;鉴别一或多个潜在的剪接供体和/或剪接受体位点;及对在一或多个所鉴别的剪接供体位点处或附近的核酸序列进行修饰,从而产生经修饰的多核苷酸。在一些方面中,这类方法还涉及评定用于剪接位点移除的转基因候选性。在一些实施方案中,这类方法还包括重复上文的一或多个步骤,直至转录本的异质性与如所测定的转录本初始异质性(诸如在修饰之前)相比减小为止。

在一些实施方案中,减小异质性(诸如通过移除或消除所预测的剪接位点来减小)的方法可在密码子优化之后进行或对非密码子优化的RNA执行。在一些方面中,这类方法涉及鉴别剪接位点,诸如一或多个潜在剪接供体和/或受体位点,及修饰或改变RNA序列(例如,通过置换或取代剪接位点处或附近的一或多个核苷酸来进行)。在一些实施方案中,密码子优化可在减小经转录RNA(例如mRNA)的异质性(诸如通过移除或消除所预测的剪接位点来减

小)的方法之前和/或之后执行。在一些实施方案中,转录本是否为减小RNA异质性的候选者是基于量测RNA异质性的方法,例如,如本文章节II.A中所描述的方法来加以测定。在一些方面中,检测为具有异质性的经转录核酸鉴别为移除一或多个剪接位点的转基因候选者。在一些实施方案中,当转基因候选者的经转录核酸在细胞中表达之后展现至少或至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或超过75%异质性时,转基因序列可为用于减小异质性的候选者。在一些实施方案中,在转录和处理人类细胞(任选地人类T细胞)中的多核苷酸之后,来自多核苷酸的信使RNA(mRNA)展现至少70%,75%,80%,85%,90%,or 95%RNA同质性。

1.减小RNA异质性的方法

提供减小所表达转基因转录本的异质性的方法。在一些实施方案中,这类方法涉及鉴别一或多个潜在剪接供体和/或剪接受体位点,及对在一或多个所鉴别的剪接供体位点处或附近的核酸序列进行修饰。在一些实施方案中,这类方法还涉及评定用于剪接位点移除的转基因候选性。在一些方面中,可重复本文所描述的一或多个步骤,例如直至潜在RNA异质性与起始或未经修饰的转录本相比减小为止。

a)剪接位点鉴别

在一些方面中,存在于转录本(诸如转基因转录本)中的潜在隐蔽剪接位点(剪接供体和/或受体位点)的存在可在细胞中表达之后引起转录本的RNA异质性。在一些实施方案中,这类方法涉及鉴别可能存在于转基因转录本中的一或多个潜在剪接位点,该潜在剪接位点不是需要的和/或可在转录本密码子优化之后由各种基础(underlying)序列在转基因转录本中产生和/或在转录中通过突变或错误或差错产生。在所提供的实施方案的一些方面中,剪接供体位点及剪接受体位点独立地加以鉴别。在一些实施方案中,一个或多个剪接受体和/或供体位点为典型、非典型和/或隐蔽的剪接受体和/或供体位点。

在一些实施方案中,所提供的方法包括在多核苷酸(诸如编码展现RNA异质性或含有非所需物的转基因(诸如重组受体)的多核苷酸)中鉴别一或多个潜在剪接位点(例如,典型、非典型和/或隐蔽的剪接受体和/或供体位点或分支位点)。还提供此类剪接位点的数目与此类参考多核苷酸相比有所减少的多肽。

在一些方面中,在核酸序列中鉴别一或多个剪接位点为反复过程。在一些实施方案中,剪接位点可使用剪接位点和/或密码子优化预测工具来加以鉴别,诸如通过向能够在计算上或算法上比较起始或参考序列的数据库、基因合成供货商或其他来源提交编码转基因(诸如BCMA结合受体,例如抗BCMA CAR)的起始或参考序列以鉴别或预测剪接位点和/或用于密码子优化和/或剪接位点移除。在一些实施方案中,在修饰序列以用于密码子优化和/或剪接位点移除之后,使用一或多种其他或另外的剪接位点预测工具对序列(诸如经修正或经修饰的核酸序列)进行一或多种其他评定,以进一步评估剪接位点移除,诸如隐蔽剪接位点。

在一些方面中,RNA异质性可以是存在于真核细胞中的剪接体的活性的结果。在一些方面中,剪接通常在由剪接体催化的一系列反应中进行。剪接位点的共同序列为已知的,但在一些方面中,界定剪接位点的具体核苷酸信息可能较复杂,且基于可获得的方法可能无法显而易见。隐蔽剪接位点为基于标准共同序列无法预测且被可变活化的剪接位点。因此,前mRNA在隐蔽剪接位点处的可变剪接导致在真核细胞中表达后经转录mRNA产物的异质性。在

一些情况下,在剪接体内含子内,剪接事件需要供体位点(通常处于内含子的5′端)、分支位点(处于内含子的3′端附近)及受体位点(内含子的3′端)。剪接供体位点可包括处于内含子的5′端处的GU序列,其具有较大的保守性较低的区。处于内含子的3′端处的剪接受体位点可以AG序列终止。

在一些实施方案中,剪接位点(包括潜在隐蔽剪接位点)可通过将序列与已知剪接位点序列(诸如序列数据库中的那些序列)相比来加以鉴别。在一些实施方案中,剪接位点可在计算上通过提交核苷酸序列用于由剪接位点预测工具分析来加以鉴别,这类剪接位点预测工具诸如Human Splice Finder(Desmet等人,Nucl.Acids Res.37(9):e67(2009))、神经网络剪接位点预测工具NNSplice(Reese等人,J.Comput.Biol.,4(4):311(1997))、GeneSplicer(Pertea等人,Nucleic Acids Res.2001 29(5):1185-1190)或NetUTR(Eden及Brunak,Nucleic Acids Res.32(3):1131(2004)),其鉴别潜在剪接位点及此类位点处的剪接事件机率。另外的剪接预测工具包括RegRNA、ESEfinder及MIT剪接预测器。剪接位点预测工具(诸如GeneSplicer)已在用于不同物种(诸如人类、黑腹果蝇(Drosophila melanogaster)、恶性疟原虫(Plasmodium falciparum)、拟南芥(Arabidopsis thaliana)及水稻的数据库上成功地进行训练和/或测试。在一些实施方案中,不同预测工具可经调适以用于不同数据库上的不同范围和/或用于不同物种。在一些实施方案中,一或多种预测工具是基于其在某些数据库中和/或用于某些物种的效用来加以选择。参见例如Saxonov等人,(2000)Nucleic Acids Res.,28,185-190。

在一些实施方案中,一或多个剪接位点预测工具经选择以用于确定潜在剪接供体和/或受体位点。在一些实施方案中,可采用以下剪接位点预测工具:其可在本地运行;可在用户段用一组数据重新训练;可使用用于特定物种(诸如人类)的数据库,可经编译以用于多个平台,允许对用于序列选择进行实时预测;和/或为可修改特定工具或插件的OSI注册开放原始码软件。可采用的例示性工具包括NNSplice、GeneSplicer或两者。.

在一些方面中,剪接位点预测工具用于在含有转基因序列的序列(诸如多核苷酸序列)中鉴别潜在剪接供体和/或剪接受体位点的清单。在一些方面中,预测工具还可对多核苷酸中的一或多个序列产生一或多个预测得分,其可指示该一或多个序列成为剪接供体或受体位点序列的可能性。

在一些实施方案中,该方法涉及将特定剪接位点的预测得分与阈值得分或参考得分相比,以确定或鉴别作为用于消除或移除的候选者的特定剪接位点。举例而言,在一些实施方案中,当预测得分大于或不小于阈值得分或参考得分时,将所预测的剪接位点鉴别为潜在剪接位点。在一些方面中,消除或移除特定剪接位点的考虑因素包括与参考得分或阈值得分相比的预测得分;及特定剪接位点是否为所需或有意的(举例而言,当剪接事件更有利或调控转录和/或翻译需要剪接事件时)。在一些方面中,当确定用于消除或移除特定供体和/或受体位点时,还能够考虑所得剪接变体丧失所需功能或功能受损的可能性。在一些方面中,一或多个潜在剪接供体和/或剪接受体位点展现剪接事件或剪接事件机率的得分为约或至少约0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95或1.0(例如,在最大值为1.0的标度上),且该位点可为用于剪接位点消除或移除的候选者。在一些方面中,在一或多个潜在剪接供体和/或剪接位点处的得分(例如,由GeneSplicer使用的得分)是基于由真马尔可夫模型(Markov model)返回的该序列的对数几率得分与由假马尔可夫模型计算的得分之间的差异。在特定

实施方案中，剪接供体位点及剪接受体位点独立地或个别地进行评估。在一些实施方案中，剪接供体位点及剪接受体位点以剪接供体/受体对的形式进行评估。

b)剪接位点消除

在一些实施方案中，所提供的方法涉及消除或消除一或多个剪接供体和/或剪接受体位点，诸如可能涉及非所需或引起非所需RNA异质性的隐蔽剪接事件的潜在剪接供体和/或受体位点。在一些实施方案中，消除一或多个剪接位点包含对处于本身为移除候选者的剪接供体和/或受体位点处、含有这类位点或处于这类位点附近的一或多个核苷酸进行修饰(例如，通过取代或置换)。在一些方面中，处于剪接位点处、含有这类位点或处于这类位点附近的密码子内的特定核苷酸被修饰(例如，被取代或置换)。在一些方面中，修饰(诸如取代或置换)保留或保持由该位点处特定密码子编码的氨基酸，同时移除潜在剪接供体和/或受体位点。

在一些实施方案中，处于用于修饰的剪接位点处或附近的密码子包含涉及潜在剪接位点处两个核苷酸中的一或两者的一或多个密码子(在一些情况下，称为“剪接位点密码子”)。当预测潜在剪接在密码子中的两个核苷酸之间发生时，该密码子为此剪接位点的唯一剪接位点密码子。若预测潜在剪接在两个相邻密码子之间，例如在第一密码子的最后一个核苷酸与下一密码子的第一核苷酸之间发生，则该两个密码子均为剪接位点密码子。举例而言，对于预测为处于两个密码子的边界处的剪接位点，该两个相邻密码子均可为用于核苷酸修饰的候选者。在一些实施方案中，一或多个密码子包含一个剪接位点密码子。在一些实施方案中，一或多个密码子包含两个剪接位点密码子。在一些实施方案中，该方法涉及通过修饰一个或两个剪接位点密码子来消除潜在剪接供体位点。在一些实施方案中，该方法涉及通过修饰一个或两个剪接位点密码子来消除潜在剪接受体供体位点。在一些实施方案中，例如当剪接位点密码子不存在同义密码子时，该剪接位点处的一个或两个密码子不被修饰。在一些实施方案中，若不存在可供用于特定剪接位点密码子的同义密码子，则邻近密码子中的一或多个核苷酸可以被修饰。在一些实施方案中，被修饰的一或多个密码子包括剪接位点密码子，其中该修饰包含将该剪接位点处的一个或两个核苷酸变为一或多个不同核苷酸。在一些实施方案中，在一些实施方案中，该方法涉及通过修饰一个或两个剪接位点密码子来消除剪接供体位点，其中该修饰不将剪接位点处的一或两个核苷酸变为不同核苷酸，而修饰邻近核苷酸，例如与剪接位点相邻的密码子的一部分。在一些实施方案中，可被修饰的邻近或相邻核苷酸包括修饰作为邻近或相邻密码子的一部分的核苷酸，诸如处于剪接位点密码子上游或下游的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个密码子内的密码子。

在一些情况下，可采用多核苷酸的人工修饰，同时保持所编码的氨基酸序列，以降低所预测的剪接位点的机率。在一些实施方案中，具有至少80％、85％、90％或95％的剪接位点机率的所预测的剪接位点中的一或多者经人工修饰以降低剪接事件的机率。在一些实施方案中，一或多个修饰是通过对1、2、3、4、5、6或7个核苷酸进行核苷酸置换或取代。在一些实施方案中，一个或多个修饰处于剪接供体位点的接合处或处于剪接受体位点的接合处。在一些实施方案中，一或多个核苷酸修饰中的至少一者处于剪接受体和/或剪接供体位点的剪接位点接合处的1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个残基内。在一些实施方案中，可产生隐蔽剪接位点的机率降低的经修饰的核酸序列的文库。在一些实施方案中，剪接供体位点及剪接受

体位点以剪接供体/受体对的形式进行评估。在特定实施方案中，剪接供体位点及剪接受体位点独立地或单独地进行评估，而不作为剪接供体/受体对的部分。在一些实施方案中，一或多个所预测的剪接位点未得到消除。在一些实施方案中，转录本的启动子区内的剪接位点(诸如已知或所预测的剪接位点)未得到消除。

在一些实施方案中，该方法涉及通过修饰一或两个剪接位点密码子或一或多个邻近或相邻密码子(例如，若剪接位点密码子无法获得同义密码子)来消除一或多个潜在供体剪接位点。在一些实施方案中，该方法涉及通过修饰一或两个剪接位点密码子或一或多个邻近或相邻密码子(例如，若剪接位点密码子无法获得同义密码子)来消除一或多个潜在受体剪接位点。在一些实施方案中，进行修饰的邻近或相邻密码子包括处于剪接位点密码子上游或下游的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个密码子内的密码子，诸如距离剪接位点一个、两个或三个密码子内的密码子。在一些实施方案中，这类方法可包括移除或消除用于剪接的潜在分支位点。在一些方面中，处于分支位点处或附近的密码子内的核苷酸可被修饰，例如被取代或置换，以消除隐蔽剪接和/或减小RNA异质性。在一些实施方案中，修饰一或多个核苷酸可涉及取代或置换可能涉及剪接的核苷酸中的一者(诸如在剪接供体位点、剪接受体位点或剪接分支位点处)，以使得保持由密码子编码的氨基酸，且核苷酸取代或置换不改变由多核苷酸编码的多肽序列。在一些情况下，密码子中的第三位置比其他两个位置更简并。因此，各种同义密码子可编码特定氨基酸(参见例如下文章节II.B.2)。在一些实施方案中，修饰包括用其中引入多核苷酸的细胞的物种(例如人类)中所用的同义密码子置换该密码子。在一些实施方案中，物种为人类。在一些实施方案中，一或多个密码子被该物种中最频繁使用的相应同义密码子或使用频率与相应密码子类似(例如，使用频率最接近)的同义密码子置换(参见例如下文章节II.B.2)。

在一些实施方案中，这类方法还涉及在所提出的初始修饰之后，评定用于剪接位点移除的转基因候选性。在一些方面中，可再次评估所提出的修饰，以在修饰和/或密码子优化之后评定所提出的修饰且鉴别任何其他潜在剪接位点。在一些方面中，在修饰序列以用于密码子优化和/或剪接位点移除之后，使用相同或一或多种其他或另外的剪接位点预测工具对序列(诸如经修正或经修饰的核酸序列)进行一或多种其他评定，以进一步评估剪接位点移除，诸如隐蔽剪接位点。在一些方面中，为了后续步骤考虑所提出的修饰，且可使用反复优化。在一些方面中，这类方法还包括重复鉴别和/或修饰步骤中的任一者，例如，直至转录本的异质性与如最初所测定的转录本异质性相比减小为止。在一些实施方案中，可在反复评估及评定之后进行另一或不同修饰，诸如在同一密码子处用不同核苷酸置换进行修饰或在不同位置或密码子处进行修饰。在一些实施方案中，可使用相应的不同同义密码子，诸如在特定物种中第二最频繁使用的同义密码子或使用频率与相应密码子类似(例如，使用频率次最接近)的密码子(参见例如下文章节II.B.2)。

在一些方面中，可进一步评估所提出的修饰以例如评定该修饰是否在多核苷酸中产生非所需或另外的限制性位点。在一些方面中，可能不需要另一个限制性位点，且可考虑另一或不同修饰(例如，在同一密码子处用不同核苷酸置换进行修饰或在不同位置或密码子处进行修饰)。在一些方面中，避免特定限制性位点，诸如指定的限制性位点。在一些方面中，若修饰不显著减小或降低剪接位点预测得分，则可提出另一个或替代性修饰。在一些实施方案中，在这类方法的一或多个反复之后，剪接位点预测得分可减小或降低至少约5％、

10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％或75％。

在本文所提供的方法中任一者的一些实施方案中，计算机系统可用于执行一或多个步骤、工具、功能、过程或脚本。在某些实施方案中，本文所提供的方法为计算机实施的方法和/或藉助于计算机来执行。在一些实施方案中，用于剪接位点消除或移除的剪接位点预测、评估及修饰可通过计算机实施的方法和/或通过包括计算机实施的步骤的方法来执行。在一些实施方案中，将序列与已知数据库相比、计算剪接位点预测得分、确定潜在核苷酸修饰、密码子优化和/或任一反复步骤中均可通过计算机或使用计算机实施的步骤、工具、功能、过程或脚本来实施。在特定实施方案中，提供包含处理器及内存的计算机系统，其中该内存含有可操作以使处理器执行本文所提供的方法中的任何一或多个步骤的指令。在一些实施方案中，这类方法包括在计算上执行(例如使用一或多种计算机程序和/或经由使用计算算法来执行)的步骤、功能、过程或脚本。

所提供的用于鉴别和/或移除可能剪接位点的方法的例示性步骤、功能、过程或脚本包括以下的一或多个步骤：选择序列，书写FASTA格式序列，加载密码子表(例如，自www.kazusa.or.jp/codon，运行GeneSplicer，加载预测，解析密码子，确定预测中的重叠，鉴别次最高使用的同义密码子，审查限制性位点，产生标注或评定其他密码子。特定步骤可评定正链和反链两者。在一些方面中，还可考虑先前标注的剪接位点修饰，以允许反复优化。在一些实施方案中，可重复步骤、功能、过程或脚本中的任何一或多者。

在某些实施方案中，本文所提供的方法可至少部分地使用以下计算机系统配置来进行实践，包括单处理器或多处理器计算机系统、微型计算机、大型计算机，以及个人计算机、手持式计算装置、基于微处理器和/或可编程的消费型电子装置及其类似物，其中的每一者均可与一或多种相关装置可操作地通信。在特定实施方案中，本文所提供的方法可至少部分地在分布式计算环境中进行实践，以使得某些任务由经由通信网路连接的远程处理装置执行。在分布式计算环境中，程序模块可位于本地及远程内存储存装置中。在特定实施方案中，本文所提供的方法的一些或所有步骤可在单独运行的计算机上进行实践。

在特定实施方案中，本文所提供的方法中的一些或所有步骤可在计算机可执行指令的通用情形下操作，这类计算机可执行指令诸如由一或多个元件执行的程序模块、插件和/或脚本。一般而言，程序模块包括执行特定任务或实施特定抽象数据类型的例程、程序、目标、数据结构和/或脚本。通常，程序模块的功能性可视需要经组合或分散。在某些实施方案中，可操作以使处理器进行本文所提供的方法中的任何一或多个步骤的指令可在具有计算机可执行指令的计算机可读媒体上实施，且以经制造以传输此类指令以及执行这类指令的结果的信号形式例如在网络上传输。在一些实施方案中，还提供用于进行或执行本文所提供的方法的一或多个步骤的计算机系统、计算机可读指令、软件、系统、网络和/或装置。

2.密码子优化

在一些实施方案中，多核苷酸通过对用于在人体内表达的密码子进行优化来加以修饰。在一些方面中，可在用于剪接位点鉴别和/或剪接位点消除的步骤之前和/或之后，和/或在用于减小RNA异质性的每一反复步骤处考虑密码子优化。密码子优化一般涉及使所选密码子的百分比与人类转运RNA的丰度(例如所公开的丰度)平衡，以例如使得不发生过载或限制。在一些情况下，此类平衡为必要的或有用的，这是因为大部分氨基酸是由超过一种密码子编码，且密码子使用一般在生物体与生物体之间有所不同。在经转染或转导的基因

或核酸与宿主细胞之间的密码子使用差异可对自核酸分子的蛋白质表达具有影响。下表3阐述例示性人类密码子使用频率表。在一些实施方案中，为了产生经密码子优化的核酸序列，选择密码子以选择与人类使用频率平衡的那些密码子。用于氨基酸的这类密码子的冗余使得不同密码子编码一种氨基酸，诸如表3中所描绘。在选择用于置换的密码子中，需要所得突变为沉默突变，以使得密码子变化不影响氨基酸序列。一般而言，在不影响氨基酸序列的情况下，密码子的最后一个核苷酸(例如，在第三位置处)可保持不变。

表3. 人类密码子使用频率

人类密码子	氨基酸	频率/1000	数目		人类密码子	氨基酸	频率/1000	数目
TTT	F	17.6	714298		TCT	S	15.2	618711
TTC	F	20.3	824692		TCC	S	17.7	718892
TTA	L	7.7	311881		TCA	S	12.2	496448
TTG	L	12.9	525688		TCG	S	4.4	179419
CTT	L	13.2	536515		CCT	P	17.5	713233
CTC	L	19.6	796638		CCC	P	19.8	804620
CTA	L	7.2	290751		CCA	P	16.9	688038
CTG	L	39.6	1611801		CCG	P	6.9	281570
ATT	I	16	650473		ACT	T	13.1	533609
ATC	I	20.8	846466		ACC	T	18.9	768147
ATA	I	7.5	304565		ACA	T	15.1	614523
ATG	M	22	896005		ACG	T	6.1	246105

表3. 人类密码子使用频率

人类密码子	氨基酸	频率/1000	数目		人类密码子	氨基酸	频率/1000	数目
GTT	V	11	448607		GCT	A	18.4	750096
GTC	V	14.5	588138		GCC	A	27.7	1127679
GTA	V	7.1	287712		GCA	A	15.8	643471
GTG	V	28.1	1143534		GCG	A	7.4	299495
TAT	Y	12.2	495699		TGT	C	10.6	430311
TAC	Y	15.3	622407		TGC	C	12.6	513028
TAA	*	1	40285		TGA	*	1.6	63237
TAG	*	0.8	32109		TGG	W	13.2	535595
CAT	H	10.9	441711		CGT	R	4.5	184609
CAC	H	15.1	613713		CGC	R	10.4	423516
CAA	Q	12.3	501911		CGA	R	6.2	250760
CAG	Q	34.2	1391973		CGG	R	11.4	464485
AAT	N	17	689701		AGT	S	12.1	493429
AAC	N	19.1	776603		AGC	S	19.5	791383
AAA	K	24.4	993621		AGA	R	12.2	494682
AAG	K	31.9	1295568		AGG	R	12	486463
GAT	D	21.8	885429		GGT	G	10.8	437126
GAC	D	25.1	1020595		GGC	G	22.2	903565
GAA	E	29	1177632		GGA	G	16.5	669873
GAG	E	39.6	1609975		GGG	G	16.5	669768

举例而言，密码子TCT、TCC、TCA、TCG、AGT及AGC均编码丝氨酸(应注意，DNA中的T等效于RNA中的U)。从诸如上表3中所示的人类密码子使用频率，这些密码子的相应使用频率分别

为15.2、17.7、12.2、4.4、12.1及19.5。由于TCG对应于4.4%，因此如果此密码子在基因合成中常用，则此密码子的tRNA将为限制的。在密码子优化中，目标为将各密码子的使用与在其中意欲表达转基因的动物物种中的正常使用频率平衡。

C.经优化的抗BCMA CAR

在一些实施方案中，评定编码转基因(诸如BCMA结合受体，例如抗BCMA CAR)的起始或参考序列以用于密码子优化和/或剪接位点移除。

在一些实施方案中，这类方法对抗BCMA CAR进行，诸如含有对BCMA具特异性的scFv抗原结合域、间隔子(诸如SEQ ID NO:649中所示的间隔子)、共刺激信号传导区(诸如来自4-1BB及CD3ζ信号传导区的共刺激信号传导域)的CAR。对于例示性抗BCMA CAR，例示性经鉴定的剪接供体位点和剪接受体位点及其相应得分列出于下表3及4中。

表4. 预测的剪接供体位点

	起始序列			O/SSE序列		
构建体的区	剪接供体位点	SEQ ID NO	剪接得分	优化的剪接供体位点	SEQ ID NO	剪接得分
启动子	cgtctaggtaagttt	689	1	无变化		<0.7
编码scFv的						
BCMA-23	gaccaagGTgaccgt	690	N/A	caccaagGTgaccgt	698	0.54
BCMA-26	tgcactggtaccagc	691	0.55	无变化		
BCMA-52	taaactggtaccagc	692	0.76	tgaactggtatcagc	699	<0.7
BCMA-52	atcctctgtaagggt	693	0.79	atctcttgaaatggt	700	<0.7
BCMA-52	ggtcaaggtactctg	694	0.85	ggccagggcacactg	701	<0.7
BCMA-55	gaggacagtaagcgg	695	0.66	gaggacagcaagagg	702	<0.5
BCMA-55	ggtcaaggtactctg	696	0.85	ggccagggaaccctg	703	<0.5
BCMA-55	tgcctccgtgtctgc	697	<0.50	tgccagcgttagtgc	704	0.60
编码间隔子的						
	aatctaagtacggac	705	0.65	agtctaaatacggac	661	<0.7
	tcaactggtacgtgg	706	0.96	tcaactggtatgtgg	662	<0.7
	tcaattggtacgtgg	616	0.97	tcaactggtatgtgg	662	<0.7

	acaattagtaaggca	707	0.43	accatctccaaggcc	663		<0.7
	accacaggtgtatac	708	0.42	gccccaggtttacac	664		<0.7
编码CD3ζ信号传导区的	tttccaggtccgccg	709	0.74	tcagcagatccgccg	665		<0.7
编码截短的受体替代物标志物的							
	ctgctctgtgagtta	710	0.56	ctcctgtgtgaactc	666		<0.7
	acgcaaagtgtgtaa	711	0.5	tcggaaagtgtgcaa	667		<0.7
	caacatggtcagttt	712	0.71	cagcacggccagttt	668		<0.7
	aacagaggtgaaaac	713	0.42	aaccgggggcgagaac	669		<0.7
	ctggagggtgagcca	714	0.82	ctggaaggcgagccc	670		<0.7
	tcttcatgtgagcgg	720	0.84	tgttcatgtgagcgg	671		<0.7

表4. 预测的剪接受体位点

	起始序列			O/SSE序列		
构建体的区	剪接受体位点	SEQ ID NO	剪接得分	优化的剪接受体位点	SEQ ID NO	剪接得分
启动子						
	tggctccgcctttttcccg**ag** ggtggggggagaaccgtatat	721	0.50	无变化		
	tgaactgcgtccgccgtcta**g** gtaagtttaaagctcaggtc	722	0.71	无变化		
	ttctgttctgcgccgttac**ag** atccaagctgtgaccggcgc	723	0.89	无变化		
编码scFv的						
BCMA-23	ctactacatgagctggatc**cg** ccaggctccagggaaggggc	724	N/A	ctactatatgtcctggatc**ag** acaggcacctggcaagggcc	735	0.46
BCMA-23	ggctgattatttattgtagc**tc** atatggaggtagtaggtctt	725	N/A	ggcagattactattgttct**ag** ctacggcggcagcagatcct	736	0.55
BCMA-25	ctatgccatgtcctggttc**ag** gcaggcaccaggcaagggcc	726	0.95	ctatgccatgtcctggttc**aa** gcaggcaccaggcaagggcc	737	<0.7

表4. 预测的剪接受体位点

	起始序列			O/SSE序列		
构建体的区	剪接受体位点	SEQ ID NO	剪接得分	优化的剪接受体位点	SEQ ID NO	剪接得分
BCMA-25	gtccgcctctgtgggcgat**ag** ggtgaccgtgacatgtcgcg	727	0.50	无变化		
BCMA-25	gtgggctttatccgctctta**ag** gcctacggcggcaccacaga	728	0.55	无变化		
BCMA-25	gtgacatgtcgcgcctccc**ag** ggcatctctaactacctggc	729	0.67	无变化		
BCMA-25	tacagcgcctccaccctgc**ag** agcggagtgccctcccggtt	730	0.66	无变化		
BCMA-52	ctggccatcagtggcctcc**ag** tctgaggatgaggctgatta	731	<0.50	ctggctatttctggactgc**ag** agcgaggacgaggccgacta	738	0.62
BCMA-52	agatacagcccgtccttcc**aa** ggccacgtcaccatctcagc	732	<0.50	agatacagccctagctttc**ag** ggccacgtgaccatcagcgc	739	0.67
BCMA-55	cgaggctgattattactgc**ag** ctcaaatacaagaagcagca	733	0.79	cgaggccgattactactgc**ag** cagcaacacccggtccagca	740	<0.40

表4. 预测的剪接受体位点

	起始序列			O/SSE序列		
构建体的区	剪接受体位点	SEQ ID NO	剪接得分	优化的剪接受体位点	SEQ ID NO	剪接得分
BCMA-55	gccctcagggtttctaatcg cttctctggctccaagtctg	734	<0.50	gcccagcggcgtgtccaatag attcagcggcagcaagagcg	741	0.40
编码间隔子的						
	cgccttgtcctccttgtccag ctcctcctgttgccggacct	765	0.84	cgccttgtcctccttgtccg ctcctcctgttgccggacct	766	<0.7
	aagtttctttctgtattccag gctgaccgtggataaatctc	742	0.97	cagtttctttctgtatagtag actcaccgtggataaatcaa	672	<0.7
	aagtttctttctgtattccag gctgaccgtggataaatctc	742	0.97	aagtttctttctgtattccag actgaccgtggataaatctc	854	
	gggcaacgtgttctcttgcag tgtcatgcacgaagccctgc	743	0.55	gggcaacgtgttcagctgcag cgtgatgcacgaggccctgc	673	<0.7
	cagtttctttctgtatagtag actcaccgtggataaatcaa	767	0.74	无变化		

表4. 预测的剪接受体位点

	起始序列			O/SSE序列		
构建体的区	剪接受体位点	SEQ ID NO	剪接得分	优化的剪接受体位点	SEQ ID NO	剪接得分
编码CD28 TM的	agggtgctggcctgttacag<u>g</u> cctgctggtgacagtcgctt	744	0.4	cggagtgctggcctgttacag<u>g</u> cctgctggttaccgtggcct	674	0.75
编码4-1BB/CD3ζ信号传导区的	gctgagagtcaagttttcca<u>g</u> gtccgccgacgctccagcct	745	0.55	gctgagagtgaagttcagca<u>g</u> atccgccgacgctccagcct	675	<0.7
编码截短的受体替代物标志物的	actcctcctctggatccaca<u>g</u> gaactggatattctgaaaac	746	0.74	acacctccactggatcccca<u>a</u> gagctggatatcctgaaaac	676	<0.7
	acagggtttttgctgattca<u>g</u> gcttggcctgaaaacaggac	747	0.73	accggattcctcctgatcca<u>a</u> gcctggccagagaacagaac	677	<0.7
	accggattcctcctgattca<u>g</u> gcctggccagagaacagaac	768	0.82	accggattcctcctgatcca<u>a</u> gcctggccagagaacagaac	677	<0.7

表4. 预测的剪接受体位点

构建体的区	起始序列			O/SSE序列			
	剪接受体位点	SEQ ID NO	剪接得分	优化的剪接受体位点	SEQ ID NO	剪接得分
	atggtcagttttctcttgc**ag** tcgtcagcctgaacataaca	748	0.89	acggccagtttagcctggc**tg** tggtgtctctgaacatcacc	678	<0.7

在一些实施方案中，随后合成所得经修饰的一种或多种核酸序列，且将其用于转导细胞以测试如由RNA异质性所指示的剪接。例示性方法如下且描述于实例中。简言之，自表达性细胞收集RNA，通过逆转录酶聚合酶链反应(RT-PCR)使其扩增，且通过琼脂糖凝胶电泳进行解析以测定与起始序列相比的RNA异质性。在一些情况下，可向基因合成供货商重新提交经改良的序列以用于进一步密码子优化及剪接位点移除，后接进行进一步隐蔽剪接位点评估、修饰、合成及测试，直至琼脂糖凝胶上的RNA展现最小RNA异质性为止。

在一些实施方案中,所提供的用于使编码转基因(诸如本文所提供的抗BCMA CAR)编码核酸序列或本文所提供的构建体优化的方法为减小或消除隐蔽剪接位点(参见例如用于例示性经密码子优化及剪接位点消除的间隔子序列的SEQ ID NO:622)及使人类密码子使用优化(参见例如用于经优化的例示性密码子及间隔子序列的SEQ ID NO:855)。例示性优化策略描述于实例中。

在一些实施方案中,提供编码嵌合抗原受体的多核苷酸,其包含编码以下的核酸:(a)特异性识别BCMA的细胞外抗原结合域,其包括下文所描述的任一抗原结合域;(b)长度至少125个氨基酸的间隔子;(c)跨膜域;及(d)细胞内信号传导区,其中该多核苷酸在细胞中表达后,来自该多核苷酸的经转录RNA(任选地,信使RNA(mRNA))展现至少70%、75%、80%、85%、90%或95%RNA同质性。在一些实施方案中,抗原结合域包含V_H区及V_L区,该V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:617及618中所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:617及618具有至少90%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗原结合域包含本身为或包含选自SEQ ID NO:617的V_H区氨基酸序列内所含有的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的V_H区;及本身为或包含选自SEQ ID NO:618的V_L区氨基酸序列内所含有的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的V_L区。在一些实施方案中,在一些实施方案中,抗原结合域包含包含CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的V_H区和包含CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的V_L区,该CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分别包含SEQ ID NO:593、594及595的氨基酸序列,该CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列;或包含包含CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的V_H区和包含CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的V_L区,该CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分别包含SEQ ID NO:596、597及595的氨基酸序列,该CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列;或包含包含CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的V_H区和包含CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的V_L区,该CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分别包含SEQ ID NO:598、599及595的氨基酸序列,该CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列;或包含包含CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的V_H区和包含CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的V_L区,该CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分别包含SEQ ID NO:611、612及613的氨基酸序列,该CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3分别包含SEQ ID NO:614、615及603的氨基酸序列;或包含V_H区和V_L区,该V_H区本身为或包含SEQ ID NO:617中所示的氨基酸序列;及V_L区本身为或包含SEQ ID NO:618中所示的氨基酸序列。在一些实施方案中,由多核苷酸编码的嵌合抗原受体中的例示性抗原结合域包括本文表2的每一列中所描述的那些抗原结合域。在任一此类实施方案中,CAR的跨膜域为或包含来源于CD28的跨膜域;细胞内信号传导区包含CD3-ζ(CD3ζ)链的细胞质信号传导域或其功能变体或信号传导部分,且共刺激信号传导区包含4-1BB的细胞内信号传导域。

在一些实施方案中,提供编码嵌合抗原受体的多核苷酸,其包含编码以下的核酸:(a)特异性识别BCMA的细胞外抗原结合域,其包括下文所描述的任一抗原结合域;(b)间隔子,其中该编码核酸为或包含SEQ ID NO:622中所示的序列或由其组成或基本上由其组成,或编码SEQ ID NO:649中所示的氨基酸序列;(c)跨膜域;及(d)细胞内信号传导区。在一些实施方案中,抗原结合域包含V_H区及V_L区,该V_H区及V_L区分别包含SEQ ID NO:617及618中分别所示的氨基酸序列或包含分别与SEQ ID NO:617及618具有至少90%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗原结合域包含本身为或包含选自SEQ ID NO:617的V_H区氨基酸序列内所含有的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的V_H区;及本身为或包含选自SEQ ID NO:618的V_L区氨

基酸序列内所含有的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的V_L区。在一些实施方案中，在一些实施方案中，抗原结合域包含包含包含CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的V_H区和包含CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的V_L区，该CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分别包含SEQ ID NO:593、594及595的氨基酸序列，该CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列；包含包含CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的V_H区和包含CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的V_L区，该CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分别包含SEQ ID NO:596、597及595的氨基酸序列，该CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列；或包含包含CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的V_H区和包含CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的V_L区，该CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分别包含SEQ ID NO:598、599及595的氨基酸序列，该CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列；或包含包含CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的V_H区和包含CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的V_L区，该CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分别包含SEQ ID NO:611、612及613的氨基酸序列，该CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3分别包含SEQ ID NO:614、615及603的氨基酸序列；或包含V_H区和V_L区，该V_H区本身为或包含SEQ ID NO:617中所示的氨基酸序列；该V_L区本身为或包含SEQ ID NO:618中所示的氨基酸序列。在一些实施方案中，由多核苷酸编码的嵌合抗原受体中的例示性抗原结合域包括本文表2的每一列中所描述的那些抗原结合域。在任一此类实施方案中，CAR的跨膜域为或包含来源于CD28的跨膜域；细胞内信号传导区包含CD3-ζ(CD3ζ)链的细胞质信号传导域或其功能变体或信号传导部分，且共刺激信号传导区包含4-1BB的细胞内信号传导域。

本文还提供例示性经修饰的多核苷酸，包括经修饰以用于密码子优化(O)和/或剪接位点消除(SSE)的多核苷酸。此类多核苷酸的实例示于表5中，其中提供在剪接位点消除及密码子优化之前(非优化)的用于例示性CAR构建体组分的例示性核苷酸(nt)序列、在剪接位点消除及优化后(O/SSE)的用于CAR构建体组分的核酸(nt)序列、及由这类核酸序列编码的相应氨基酸(aa)序列。组分包括IgG-κ信号传导序列(ss)、抗BCMA scFv、间隔子区、跨膜(tm)域、共同信号传导序列(4-1BB共同信号传导或CD28共同信号传导)、CD3-ζ信号传导域(CD3-ζ)、T2A核糖体跳跃元件(T2A)及截短的EGF受体(EGFRt)序列。例示性CAR构建体的多核苷酸序列示于SEQ ID NO:751-756中，其编码SEQ ID NO:757-762中所示的氨基酸序列。

表5. 例示性BCMA CAR组分 (SEQ ID NO)

构建体	序列	ss	scFv	间隔子	TM	4-1BB共刺激	CD3-ζ
BCMA-23-L CAR	非优化(nt)	619	352	621	623	625	627
BCMA-23-L CAR CO/SSE	O/SSE (nt)	684	715	622或856	688	681	652
二者	aa	620	278	649	624	626	628
BCMA-25-L CAR	非优化(nt)	619	716	621	623	625	627
BCMA-25-L CAR CO/SSE	O/SSE (nt)	682	717	622或856	688	681	652
二者	Aa	620	559	649	624	626	628
BCMA-26-L CAR	非优化(nt)	619	718	621	623	625	627
BCMA-26-L CAR CO/SSE	O/SSE (nt)	685	719	622或856	688	681	652
二者	aa	620	560	649	624	626	628
BCMA-52-L CAR	非优化(nt)	619	647	621	623	625	627
BCMA-52-L CAR CO/SSE	O/SSE (nt)	682	440	622或856	688	681	652
二者	Aa	620	442	649	624	626	628
BCMA-55-L CAR	非优化(nt)	619	648	621	623	625	627
BCMA-55-L CAR CO/SSE	O/SSE (nt)	683	460	622或856	688	681	652
二者	aa	620	478	649	624	626	628
构建体	序列	ss	scFv	间隔子	TM	CD28共刺激	CD3-ζ
BCMA-55-L-CD28 CAR	非优化 (nt)	619	648	621	623	679	627
BCMA-55-L-CD28 CAR CO/SSE	O/SSE (nt)	683	460	622	688	679	652
二者	aa	620	478	649	624	680	628

III.经工程改造的细胞

还提供含有重组受体(例如嵌合抗原受体)的细胞(诸如经工程改造的细胞),该重组受体诸如含有包括如本文所描述的抗BCMA抗体或片段的细胞外域的重组受体。还提供此类细胞的群体、含有此类细胞和/或富集此类细胞的组合物,诸如其中表达BCMA结合分子的细胞构成组合物中总细胞或某一类型的细胞(诸如T细胞或CD8+或CD4+细胞)的至少50%、60%、

70％、80％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更多。在组合物当中为用于施用(诸如用于过继性细胞疗法)的药物组合物及制剂。还提供用于向个体(例如患者)施用细胞及组合物的治疗方法。

因此,还提供表达含有抗体的重组受体的经基因工程改造的细胞,例如含有CAR的细胞。细胞一般为真核细胞,诸如哺乳动物细胞,且通常为人类细胞。在一些实施方案中,细胞来源于血液、骨髓、淋巴或淋巴器官,为免疫系统细胞,诸如先天性或适应性免疫细胞,例如骨髓或淋巴细胞,包括淋巴细胞,通常为T细胞和/或NK细胞。其他例示性细胞包括干细胞,诸如多能(multipotent)干细胞及多能(pluripotent)干细胞,包括经诱导的多能干细胞(iPSC)。细胞通常为原代细胞,诸如直接从个体分离和/或从个体分离且冷冻的那些细胞。在一些实施方案中,细胞包括T细胞或其他细胞类型的一或多个亚群,诸如全T细胞群体、CD4+细胞、CD8+细胞及其亚群,诸如根据以下定义的那些细胞:功能、活化状态、成熟度、分化潜能、扩增、再循环、位置和/或存留能力、抗原特异性、抗原受体类型、特定器官或区室中的存在、标记物或细胞因子分泌概况和/或分化程度。提及所治疗的受试者时,细胞可为同种异体细胞和/或自体细胞。在这类方法当中包括现成方法。在一些方面中,诸如在现成技术中,细胞为多能(pluripotent)和/或多能(multipotent)细胞,诸如干细胞,诸如经诱导的多能干细胞(iPSC)。在一些实施方案中,这类方法包括如本文所描述自受试者分离出细胞、对其进行制备、处理、培养和/或工程改造,及在低温保藏之前或之后将其再引入至同一患者中。

在T细胞和/或CD4+ T细胞和/或CD8+ T细胞的亚型及亚群当中为初始T(T_N)细胞、效应T细胞(T_{EFF})、记忆T细胞及其亚型,诸如干细胞记忆T(T_{SCM})、中枢记忆T(T_{CM})、效应记忆T(T_{EM})或末期分化效应记忆T细胞;肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)、不成熟T细胞、成熟T细胞、辅助T细胞、细胞毒性T细胞、黏膜相关不变T(MAIT)细胞、天然存在及适应性调节性T(Treg)细胞、辅助T细胞.诸如TH1细胞、TH2细胞、TH3细胞、TH17细胞、TH9细胞、TH22细胞、滤泡性辅助T细胞;α/βT细胞及δ/γT细胞。

在一些实施方案中,细胞为自然杀伤(NK)细胞。在一些实施方案中,细胞为单核细胞或粒细胞,例如骨髓细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞、树突状细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞和/或嗜碱性粒细胞。

在一些实施方案中,细胞包括一或多种经由基因工程改造引入的多核苷酸,且从而表达此类多核苷酸的重组产物或经基因工程改造的产物。在一些实施方案中,多核苷酸为异源的,即通常不存在于细胞或获自该细胞的样品中,诸如获自另一生物体或细胞的多核苷酸,此类多核苷酸例如在经工程改造的细胞和/或此类细胞所来源的生物体中通常未发现。在一些实施方案中,多核苷酸不是天然存在的,诸如在自然中未发现的多核苷酸,包括包含编码来自多种不同细胞类型的各种结构域的多核苷酸的嵌合组合的多核苷酸。在一些实施方案中,细胞(例如,经工程改造的细胞)包含如本文所描述的载体(例如病毒载体、表达载体等),诸如包含编码本文所描述的重组受体的核酸的载体。

A.用于基因工程改造的载体及方法

还提供用于表达结合分子(例如抗BCMA结合分子),包括包含这类结合分子的重组受体(例如CAR)及用于制造表达此类结合分子的经基因工程改造的细胞的方法、多核苷酸、组合物及套组。在一些实施方案中,一或多个结合分子(包括重组受体(例如CAR))可经基因工程

改造进入细胞或多个细胞中。基因工程改造一般涉及将编码重组组分或经工程改造的组分的核酸引入至细胞中，诸如通过逆转录病毒转导、转染或转化来引入。

还提供编码嵌合抗原受体和/或其部分(例如链)的多核苷酸。在所提供的多核苷酸当中为编码本文所描述的抗BCMA嵌合抗原受体(例如抗原结合片段)的那些多核苷酸。还提供编码一或多种抗体和/或其部分的多核苷酸(例如编码本文所描述的一或多种抗BCMA抗体(例如抗原结合片段)和/或其他抗体和/或其部分(例如结合其他靶抗原的抗体和/或其部分))的那些多核苷酸。多核苷酸可包括包涵天然和/或非天然存在的核苷酸及碱基的那些多核苷酸，例如包括具有主链修饰的那些多核苷酸。术语“核酸分子”、“核酸”及“多核苷酸”可互换使用，且是指核苷酸聚合物。此类核苷酸聚合物可含有天然和/或非天然核苷酸，且包括(但不限于)DNA、RNA及PNA。“核酸序列”是指构成核酸分子或多核苷酸的核苷酸的线性序列。

还提供已经优化以用于密码子使用和/或消除剪接位点(诸如隐蔽剪接位点)的多核苷酸。还提供对嵌合抗原受体(诸如本文所描述的任一嵌合抗原受体)的编码序列进行优化及制造其的方法。此类方法描述于本文章节II中。

还提供含有多核苷酸(诸如本文所描述的任一多核苷酸)的载体及含有这类载体的宿主细胞，其例如用于制造抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中，载体为病毒载体。在一些实施方案中，载体为逆转录病毒载体或慢病毒载体。还提供用于产生抗体或其抗原结合片段的方法。核酸可编码包含抗体的V_L区的氨基酸序列和/或包含抗体的V_H区的氨基酸序列(例如，抗体的轻链和/或重链)。核酸可编码一或多个包含抗体的V_L区的氨基酸序列和/或包含抗体的V_H区的氨基酸序列(例如，抗体的轻链和/或重链)。在另一实施方案中，提供一或多种包含此类多核苷酸的载体(例如表达载体)。在另一实施方案中，提供包含此类多核苷酸的宿主细胞。在一个此类实施方案中，宿主细胞包含以下(例如，已经用以下转化)：包含编码包含抗体V_H区的氨基酸序列的核酸的载体。在另一此类实施方案中，宿主细胞包含以下(例如，已经用以下转化)：(1)包含编码包含抗体V_L区的氨基酸序列及包含抗体V_H区的氨基酸序列的核酸的载体，或(2)包含编码包含抗体V_L区的氨基酸序列的核酸的第一载体及包含编码包含抗体V_H区的氨基酸序列的核酸的第二载体。在一些实施方案中，宿主细胞包含以下(例如，已经用以下转化)：包含编码包含一或多种抗体和/或其部分(例如其抗原结合片段)的一或多个氨基酸序列的一或多种核酸的一或多种载体。在一些实施方案中，提供一或多种此类宿主细胞。在一些实施方案中，提供含有一或多种此类宿主细胞的组合物。在一些实施方案中，一或多种宿主细胞可表达不同抗体或相同抗体。在一些实施方案中，宿主细胞中的每一者均可表达超过一种抗体。

还提供制造抗BCMA嵌合抗原受体的方法。对于嵌合受体的重组产生，可分离编码(例如如本文所描述的)嵌合受体抗体的核酸序列且将其插入至一或多种载体中以用于在宿主细胞中进一步克隆和/或表达。此类核酸序列可使用常规程序来容易地进行分离及测序(例如，通过使用能够特异性结合于编码抗体重链及轻链的基因的寡核苷酸探针来进行)。在一些实施方案中，提供制造抗BCMA嵌合抗原受体的方法，其中该方法包含在适于表达受体的条件下培养包含编码如上文所提供的抗体的核酸序列的宿主细胞。

在一些方面中，为了产生经分离或分泌的多肽，除原核生物以外，真核微生物(诸如丝状真菌或酵母)为用于编码抗体的载体的适合的克隆或表达宿主，包括其糖基化途径已经

调节以模拟或接近人类细胞中的那些途径从而产生具有部分或完全人类糖基化模式的抗体的真菌及酵母菌株。参见Gemgross,Nat.Biotech.22:1409-1414(2004)及Li等人,Nat.Biotech.24:210-215(2006)。

可用于表达多肽(包括经分离或分泌的多肽)的例示性真核细胞包括(但不限于)COS细胞,包括COS 7细胞;293细胞,包括293-6E细胞;CHO细胞,包括CHO-S、DG44、Lec13 CHO细胞及FUT8 CHO细胞;PER.C6®cells;及NSO细胞。在一些实施方案中,抗体重链和/或轻链(例如,V_H区和/或V_L区)可在酵母中进行表达。参见例如美国公开案第US 2006/0270045 A1号。在一些实施方案中,特定真核宿主细胞是基于其对重链和/或轻链(例如,V_H区和/或V_L区)进行所需翻译后修饰的能力来加以选择。举例而言,在一些实施方案中,CHO细胞产生多肽,这类多肽的唾液酸化水平高于293细胞中所产生的相同多肽。

在特定实例中,免疫细胞(诸如人类免疫细胞)用于表达所提供的编码嵌合抗原受体的多肽。在一些实例中,免疫细胞为T细胞,诸如CD4+和/或CD8+免疫细胞,包括原代细胞,诸如原代CD4+及CD8+细胞。

在一些实施方案中,基因转移通过以下来实现:首先刺激细胞,诸如通过将该细胞与诱导诸如增殖、存活和/或活化(例如,如通过细胞因子或活化标记物的表达所量测)的响应的刺激物组合来刺激,随后对经活化的细胞进行转导,及在培养物中扩增至足以用于临床应用的数目。

在一些情形下,刺激因子(例如淋巴因子或细胞因子)的过表达可能对受试者具有毒性。因此,在一些情形下,经工程改造的细胞包括使得细胞对体内阴性选择敏感(诸如在以过继性免疫疗法施用后)的基因区段。举例而言,在一些方面中,细胞经工程改造以使得其可由于其所施用的患者的体内条件变化而被消除。阴性可选表型可由赋予对所施用试剂(例如化合物)的敏感性的基因的插入而产生。阴性可选基因包括赋予更昔洛韦(ganciclovir)敏感性的单纯性疱疹病毒I型胸苷激酶(HSV-I TK)基因(Wigler等人,Cell 2:223,1977);细胞次黄嘌呤磷酸核糖基转移酶(HPRT)基因、细胞腺嘌呤磷酸核糖基转移酶(APRT)基因、细菌胞嘧啶脱氨酶(Mullen等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA.89:33(1992))。

在一些方面中,细胞进一步经工程改造以促进细胞因子或其他因子表达。用于引入经基因工程改造的组分(例如抗原受体,例如CAR)的各种方法为熟知的,且可与所提供的方法及组合物一起使用。例示性方法包括用于转移编码受体的核酸的方法,包括经由病毒(例如逆转录病毒或慢病毒)、转导、转座子及电穿孔来进行。

在一些实施方案中,使用重组感染性病毒颗粒(诸如例如来源于猴病毒40(SV40)、腺病毒、腺相关病毒(AAV)的载体)将重组多核苷酸转移至细胞中。在一些实施方案中,使用重组慢病毒载体或逆转录病毒载体(诸如γ-逆转录病毒载体)将重组多核苷酸转移至T细胞中(参见例如Koste等人(2014)Gene Therapy 2014年4月3日.doi:10.1038/gt.2014.25;Carlens等人(2000)Exp Hematol 28(10):1137-46;Alonso-Camino等人(2013)Mol Ther Nucl Acids 2,e93;Park等人,Trends Biotechnol.2011年11月29(11):550-557)。

在一些实施方案中,逆转录病毒载体具有长末端重复序列(LTR),例如来源于莫罗尼鼠白血病病毒(Moloney murine leukemia virus,MoMLV)、骨髓增生性肉瘤病毒(MPSV)、鼠类胚干细胞病毒(MESV)、鼠类干细胞病毒(MSCV)、脾病灶形成病毒(SFFV)或1型人类免疫缺陷病毒(HIV-1)。大部分逆转录病毒载体来源于鼠类逆转录病毒。在一些实施方案中,逆转录

病毒包括来源于任何禽鸟或哺乳动物细胞来源的那些逆转录病毒。逆转录病毒通常具有双嗜性，意谓其能够感染若干物种(包括人类)的宿主细胞。在一个实施方案中，待表达的基因置换逆转录病毒gag、pol和/或env序列。已描述多种例示性逆转录病毒系统(例如美国专利第5,219,740号；第6,207,453号；第5,219,740号；Miller及Rosman(1989)BioTechniques 7:980-990;Miller,A.D.(1990)Human Gene Therapy 1:5-14;Scarpa等人(1991)Virology 180:849-852;Burns等人(1993)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:8033-8037;及Boris-Lawrie及Temin(1993)Cur.Opin.Genet.Develop.3:102-109。

慢病毒转导方法为已知的。例示性方法描述于例如Wang等人(2012)J.Immunother.35(9):689-701;Cooper等人(2003)Blood.101:1637-1644;Verhoeyen等人(2009)Methods Mol Biol.506:97-114;及Cavalieri等人(2003)Blood.102(2):497-505中。

在一些实施方案中，重组多核苷酸经由电穿孔转移至T细胞中(参见例如Chicaybam等人，(2013)PLoS ONE 8(3):e60298及Van Tedeloo等人，(2000)Gene Therapy7(16):1431-1437)。在一些实施方案中，重组多核苷酸经由转座转移至T细胞中(参见例如Manuri等人(2010)Hum Gene Ther 21(4):427-437;Sharma等人(2013)Molec Ther Nucl Acids 2,e74;及Huang等人(2009)Methods Mol Biol 506:115-126)。将遗传物质引入且表达于免疫细胞中的其他方法包括磷酸钙转染(例如，如Current Protocols in Molecular Biology,John Wiley&Sons,NewYork.N.Y.中所描述)、原生质体融合、阳离子脂质体介导的转染;钨颗粒促进的微粒轰击(Johnston,Nature,346:776-777(1990))；及磷酸锶DNA共沉淀(Brash等人,Mol.Cell Biol.,7:2031-2034(1987))。

用于转移编码重组产物的多核苷酸的其他途径及载体为例如国际专利申请公开案第WO2014055668号及美国专利第7,446,190号中所描述的那些途径及载体。

在另外的多核苷酸(例如用于引入的基因)当中为改善治疗功效(诸如通过促进所转移细胞的存活力和/或功能来改善治疗功效)的那些多核苷酸;为了选择和/或评估细胞(诸如评定体内存活或定位)提供基因标记物的基因;改善安全性(例如通过使得细胞对体内阴性选择敏感来改善安全性)的基因，如由Lupton S.D.等人,Mol.and Cell Biol.,11:6(1991)；及Riddell等人,Human Gene Therapy 3:319-338(1992)所描述;还参见Lupton等人的公开案PCT/US91/08442及PCT/US94/05601,其描述来源于主要阳性可选标记物与阴性可选标记物融合所得的双功能可选融合基因的使用。参见例如Riddell等人,美国专利第6,040,177号,第14-17栏。

在一些实施方案中，一或多个结合分子(包括抗体和/或重组受体(例如CAR))可经基因工程改造以在细胞或多种细胞中进行表达。在一些实施方案中，第一重组受体及第二结合分子(例如重组受体)是由同一或分开的核酸分子编码。在一些实施方案中，另外的结合分子经工程改造以在细胞或多种细胞中进行表达。

在一些情况下，含有编码BCMA结合受体(例如嵌合抗原受体(CAR))的核酸序列的多核苷酸含有编码信号肽的信号序列。在一些方面中，信号序列可编码来源于天然多肽的信号肽。在其他方面中，信号序列可编码异源或非天然信号肽。在一些方面中，非限制性例示性信号肽包括SEQ ID NO:620中所示或由SEQ ID NO:619或682-685中所示的核苷酸序列编码的IgGκ链的信号肽;SEQ ID NO:851中所示及由SEQ ID NO:850中所示的核苷酸序列编码的GMCSFRα链的信号肽;SEQ ID NO:852中所示的CD8α信号肽;或SEQ ID NO:853中所示的CD33

信号肽

在一些实施方案中，载体或构建体可含有启动子和/或增强子或调控元件以调控所编码重组受体的表达。在一些实例中，启动子和/或增强子或调控元件可为条件依赖性启动子、增强子和/或调控元件。在一些实例中，这类元件驱动转基因的表达。在一些实例中，CAR转基因可操作地连接于启动子，诸如具有HTLV1增强子的EF1α启动子(SEQ ID NO:635)。在一些实例中，CAR转基因可操作地连接于位于该转基因下游的土拨鼠肝炎病毒(WHP)转录后调控元件(WPRE;SEQ ID NO:636)。

在一些实施方案中，载体或构建体可含有驱动一或多个核酸分子表达的单个启动子。在一些实施方案中，此类核酸分子(例如转录本)可为多顺反子(双顺反子或三顺反子，参见例如美国专利第6,060,273号)。举例而言，在一些实施方案中，转录单元可经工程改造为含有IRES(内部核糖体入口位点)的双顺反子单元，其允许通过来自单个启动子的信息来对多个基因产物进行共表达(例如编码第一及第二嵌合受体)。或者，在一些情况下，单个启动子可指导RNA的表达，该RNA在单个开放阅读框(ORF)中含有两个或三个基因(例如编码第一及第二结合分子，例如抗体重组受体)，该两个或三个基因通过编码自切割肽(例如2A切割序列)或蛋白酶识别位点(例如弗林蛋白酶)的序列彼此间隔开。因此，ORF编码单个多肽，该多肽在翻译期间(在T2A的情况下)或之后被切割为多个个别蛋白质。在一些情况下，肽(诸如T2A)可导致在2A元件的C端处核糖体跳过(即，核糖体跳过)合成肽键，导致2A序列的末端与下游的下一个肽之间分离(参见例如de Felipe.Genetic Vaccines and Ther.2:13(2004)及deFelipe等人Traffic 5:616-626(2004))。许多2A元件为已知的。可用于本文所揭示的方法及多核苷酸中的2A序列的实例，不限于如美国专利公开案第20070116690号中所描述的来自口蹄疫病毒的2A序列(F2A，例如SEQ ID NO:659或660)、来自马A型鼻炎病毒的2A序列(E2A，例如SEQ ID NO:657或658)、来自明脉扁刺蛾(Thosea asigna)病毒的2A序列(T2A，例如SEQ ID NO:631、653或654)及来自猪捷申病毒-1的2A序列(P2A，例如SEQ ID NO:655或656)。在一些实施方案中，一或多个不同或分开的启动子驱动编码一或多个结合分子(例如重组受体)的一或多个核酸分子的表达。

任一结合分子(例如本文所提供的抗体和/或重组受体，例如BCMA结合分子和/或另外的重组受体)可由以任何组合或排列含有一或多个编码这类受体的核酸分子的多核苷酸编码。举例而言，一个、两个、三个或更多个多核苷酸可编码一个、两个、三个或更多个不同受体或结构域。在一些实施方案中，一个载体或构建体含有编码一或多个结合分子(例如抗体和/或重组受体)的核酸分子，且一个不同的载体或构建体含有编码另一个结合分子(例如抗体和/或重组受体)的核酸分子。核酸分子中的每一者还可编码一或多种标记物，诸如表面标记物，例如截短的EGFR(tEGFR)。

还提供含有核酸分子、载体或构建体中的一或多者(诸如上文所描述的任何核酸分子、载体构建体构建体)的组合物。在一些实施方案中，核酸分子、载体、构建体或组合物可用于对细胞(诸如T细胞)进行工程改造以表达结合分子(例如抗体或重组受体)和/或另外的结合分子中的任一者。

B.用于工程改造的细胞的制备

在一些实施方案中，经工程改造的细胞的制备包括一或多个培养和/或制备步骤。用于引入重组受体(例如CAR)的细胞可从样品(诸如生物样品，例如获自或来源于受试者的样

品)分离。在一些实施方案中,该细胞从其中分离的受试者为患有疾病或病状、或需要细胞疗法、或细胞疗法将向其施用的受试者。在一些实施方案中,受试者为需要特定治疗性干预(诸如为其进行细胞分离、处理和/或工程改造的过继性细胞疗法)的人类。

因此,在一些实施方案中,细胞为原代细胞,例如原代人类细胞。样品包括直接自受试者取得的组织、体液及其他样品,以及由一或多个处理步骤产生的样品,这类处理步骤诸如分离、离心、基因工程改造(例如,用病毒载体转导)、洗涤和/或孵育。生物样品可为直接获自生物学来源的样品或经处理的样品。生物样品包括但不限于体液,诸如血液、血浆、血清、脑脊髓液、滑液、尿液及汗液;组织及器官样品,包括来源于组织及器官的经处理的样品。

在一些方面中,该细胞来源或分离于其的样品为血液或血液源性样品,或为或来源于单采血液成分法或白细胞去除术的产物。例示性样品包括全血、周边血单核细胞(PBMC)、白细胞、骨髓、胸腺、组织活检体、肿瘤、白血病、淋巴瘤、淋巴结、肠道相关淋巴组织、黏膜相关淋巴组织、脾脏、其他淋巴组织、肝脏、肺、胃、肠、结肠、肾脏、胰脏、乳房、骨骼、前列腺、子宫颈、睾丸、卵巢、扁桃体或其他器官,和/或来源于其的细胞。在细胞疗法(例如过继性细胞疗法)的情形下,样品包括来自自体及同种异体来源的样品。

在一些实施方案中,细胞来源于细胞系,例如T细胞系。在一些实施方案中,细胞获自异种来源,例如获自小鼠、大鼠、非人类灵长类动物或猪。

在一些实施方案中,细胞的分离包括一或多个制备步骤和/或基于非亲和力的细胞分离步骤。在一些实例中,对细胞进行洗涤、离心且/或在一或多种试剂存在下孵育,以例如移除不合需要的组分、富集所需组分、裂解或移除对特定试剂敏感的细胞。在一些实例中,基于一或多种特性(诸如密度、黏附特性、尺寸、敏感性和/或对特定组分的抗性)分离细胞。

在一些实例中,来自受试者的循环血液的细胞例如通过单采血液成分法或白细胞去除术来获得。在一些方面中,样品含有淋巴细胞,包括T细胞、单核细胞、粒细胞、B细胞、其他有核白细胞、红细胞和/或血小板,且在一些方面中含有除红细胞及血小板以外的细胞。

在一些实施方案中,从受试者收集的血细胞可经洗涤,以例如移除血浆级分,且将这类细胞置放于适当缓冲液或培养基中以用于后续处理步骤。在一些实施方案中,细胞用磷酸盐缓冲盐水(PBS)进行洗涤。在一些实施方案中,洗涤溶液缺乏钙和/或镁和/或许多或全部二价阳离子。在一些方面中,根据制造商的说明书,利用半自动化“流过”式离心机(例如Cobe 2991细胞处理器,Baxter)来实现洗涤步骤。在一些方面中,根据制造商说明书,通过切向流过滤(TFF)来实现洗涤步骤。在一些实施方案中,在洗涤之后将细胞重悬于多种生物相容性缓冲液(诸如无Ca^{++}/Mg^{++}的PBS)中。在某些实施方案中,移除血细胞样品的组分,且将细胞直接重悬于培养基中。

在一些实施方案中,这类方法包括基于密度的细胞分离方法,诸如通过使红细胞裂解及经由Percoll或Ficoll梯度离心而自外周血制备白细胞。

在一些实施方案中,分离方法包括基于一或多种特定分子(诸如表面标记物,例如表面蛋白质;细胞内标记物或核酸)在细胞中的表达或存在来分离不同细胞类型。在一些实施方案中,可使用用于基于此类标记物分离的任何已知方法。在一些实施方案中,分离为基于亲和力或基于免疫亲和力的分离。举例而言,在一些方面中,分离包括基于一或多种标记物(通常为细胞表面标记物)的细胞表达或表达水平来分离细胞及细胞群体,例如通过与特异性结合于此类标记物的抗体或结合配偶体一起孵育,一般随后进行洗涤步骤且将已结合抗

体或结合配偶体的细胞与尚未结合于抗体或结合配偶体的那些细胞分离。

此类分离步骤可基于阳性选择,其中保留已结合试剂的细胞供进一步使用;和/或阴性选择,其中保留尚未结合于抗体或结合配偶体的细胞。在一些实例中,两个级分均保留以供进一步使用。在一些方面中,当无法获得在异质群体中特异性鉴别一种细胞类型的抗体的情况下,阴性选择可为尤其适用的,以使得基于除所需群体以外的细胞所表达的标记物来进行最佳分离。

分离无需对表达特定标记物的特定细胞群体或细胞进行100%富集或移除。举例而言,特定类型的细胞(诸如表达标记物的那些细胞)的阳性选择或富集是指增加此类细胞的数目或百分比,但无需使得不表达该标记物的细胞完全不存在。同样,特定类型的细胞(诸如表达标记物的那些细胞)的阴性选择、移除或耗乏是指减少此类细胞的数目或百分比,但无需使得所有此类细胞完全移除。

在一些实例中,进行多轮分离步骤,其中对来自一个步骤的经阳性或阴性选择的级分进行另一个分离步骤,诸如后续阳性或阴性选择。在一些实例中,单个分离步骤可同时耗乏表达多种标记物的细胞,诸如通过使细胞与多种抗体或结合配偶体一起孵育,该多种抗体或结合配偶体各自对成为阴性选择目标的标记物具特异性。同样,多种细胞类型可通过使细胞与各种细胞类型上所表达的多种抗体或结合配偶体一起孵育而同时进行阳性选择。

举例而言,在一些方面中,通过阳性或阴性选择技术来分离T细胞的特定亚群,诸如阳性或表达高水平的一或多种表面标记物的细胞,例如CD28+、CD62L+、CCR7+、CD27+、CD127+、CD4+、CD8+、CD45RA+和/或CD45RO+T细胞。

举例而言,CD3+、CD28+ T细胞可使用CD3/CD28缀合的磁性珠粒(例如,DYNABEADS®M-450 CD3/CD28 T细胞扩增剂,MACSiBeads™等)来进行阳性选择。

在一些实施方案中,分离通过以下进行:通过阳性选择富集特定细胞群体,或通过阴性选择耗乏特定细胞群体。在一些实施方案中,阳性或阴性选择通过将细胞与一或多种抗体或其他结合剂一起孵育来实现阳性或隐性选择,该抗体或其它结合剂特异性结合于分别在阳性或阴性选择的细胞上表达(标记物+)或以相对高水平表达(标记物向)的一或多种表面标记物。

在一些实施方案中,通过对在非T细胞(诸如B细胞、单核细胞或其他白细胞)上表达的标记物(诸如CD14)进行阴性选择来将T细胞从PBMC样品中分离。在一些方面中,使用多个CD4+和/或CD8+选择步骤来从组合物(诸如从PBMC组合物,例如经由白细胞去除术获得的PBMC组合物)中分离CD4+辅助T细胞及CD8+细胞毒性T细胞。在一些方面中,此类CD4+及CD8+群体可通过对在一或多种原初、记忆和/或效应T细胞亚群上表达或以相对较高程度表达的标记物进行阳性或阴性选择而进一步分选成亚群。

在一些实施方案中,对CD8+细胞进一步富集或耗乏原初、中枢记忆、效应记忆和/或中枢记忆干细胞,诸如通过基于与各个亚群相关联的表面抗原进行阳性或阴性选择而富集或耗乏。在一些实施方案中,对中枢记忆T(T_{CM})细胞进行富集以增加功效,诸如在施用后改善长期存活率、扩增和/或移植,在一些方面中,该功效在此类亚群中尤其稳固。参见Terakura等人(2012)Blood.1:72-82;Wang等人(2012)J Immunother.35(9):689-701。在一些实施方案中,将T_{CM}富集的CD8+ T细胞与CD4+ T细胞组合进一步增强功效。

在实施方案中,记忆T细胞存在于CD8+外周血淋巴细胞的CD62L+及CD62L-亚群两者中。

可对PBMC富集或耗乏CD62L-CD8+和/或CD62L+CD8+级分中，诸如使用抗CD8及抗CD62L抗体来富集或耗乏。

在一些实施方案中，中枢记忆T(T_{CM})细胞的富集是基于CD45RO、CD62L、CCR7、CD28、CD3和/或CD 127的阳性或高表面表达；在一些方面中，其是基于对表达或高度表达CD45RA和/或颗粒酶B的细胞进行的阴性选择。在一些方面中，T_{CM}细胞富集的CD8+群体的分离通过耗乏表达CD4、CD14、CD45RA的细胞及对表达CD62L的细胞进行阳性选择或富集来进行。在一个方面中，如下进行中枢记忆T(T_{CM})细胞的富集：以基于CD4表达所选择的阴性细胞级分为起始物，基于CD14及CD45RA的表达对其进行阴性选择，且基于CD62L进行阳性选择。此类选择在一些方面中同时进行，且在其他方面中以任一次序依序进行。在一些方面中，在制备CD8+细胞群体或亚群中所用的基于CD4表达的相同选择步骤还用于产生CD4+细胞群体或亚群，以使得来自基于CD4的分离的阳性级分及阴性级分两者均得到保留且用于这类方法的后续步骤中，任选地在一或多个其他阳性或阴性选择步骤之后进行使用。

在一个特定的实例中，对PBMC样品或其他白细胞样品进行CD4+细胞的选择，其中阴性级分及阳性级分两者均得到保留。随后基于CD14及CD45RA的表达对阴性级分进行阴性选择，且基于中枢记忆T细胞所特有的标记物(诸如CD62L或CCR7)进行阳性选择，其中阳性及阴性选择以任一次序进行。

通过鉴别具有细胞表面抗原的细胞群体来将CD4+ T辅助细胞分选成原初、中枢记忆及效应细胞。CD4+淋巴细胞可通过标准方法获得。在一些实施方案中，原初CD4+ T淋巴细胞为CD45RO-、CD45RA+、CD62L+、CD4+ T细胞。在一些实施方案中，中枢记忆CD4+细胞为CD62L+及CD45RO+。在一些实施方案中，效应CD4+细胞为CD62L-及CD45RO-。

在一个实例中，为了通过阴性选择来富集CD4+细胞，单克隆抗体混合液通常包括针对CD14、CD20、CD11b、CD16、HLA-DR及CD8的抗体。在一些实施方案中，抗体或结合配偶体结合于固体支持物或基质，诸如磁性珠粒或顺磁珠粒，以便分离细胞用于阳性和/或阴性选择。举例而言，在一些实施方案中，细胞及细胞群体使用免疫磁性(或亲和磁性)分离技术来分离(separate)或分离(isolate)(综述于Methods in Molecular Medicine，第58卷：Metastasis Research Protocols，第2卷:Cell Behavior In vitro and In vivo，第17-25页，编辑为S.A.Brooks及U.Schumacher©Humana Press Inc.，Totowa，NJ)。

在一些方面中，将待分离的细胞的样品或组合物与可磁化或具磁反应性的小材料(诸如具磁反应性的颗粒或微粒，诸如顺磁珠粒(例如Dynabeads®或MACS®珠粒))一起孵育。具磁反应性的材料(例如颗粒)一般直接或间接地附接于结合配偶体(例如抗体)，该结合配偶体特异性结合于存在于需要分离(例如需要阴性或阳性选择)的一或多种细胞或细胞群体上的分子(例如表面标记物)。

在一些实施方案中，磁性颗粒或珠粒包含结合于特异性结合成员(诸如抗体或其他结合配偶体)的具磁反应性的材料。存在多种在磁性分离方法中所用的熟知的具磁反应性的材料。适合的磁性颗粒包括Molday，美国专利第4,452,773号及欧洲专利说明书EP 452342 B中所描述的那些磁性颗粒，这类专利以引用的方式并入本文中。胶态尺寸化颗粒(诸如Owen，美国专利第4,795,698号及Liberti等人，美国专利第5,200,084号中所描述的那些颗粒)为其他实例。

孵育一般在一定条件下进行，其中附接于磁性颗粒或珠粒的抗体或结合配偶体或特异

性结合于此类抗体或结合配偶体的分子(诸如二级抗体或其他试剂)特异性结合于样品内的细胞上的细胞表面分子(若存在)。

在一些方面中,将样品置放于磁场中,且附接有具磁反应性或可磁化的颗粒的那些细胞将吸引至磁体且与未标记的细胞分离。对于阳性选择,保留吸引至磁体的细胞;对于阴性选择,保留未吸引的细胞(未标记的细胞)。在一些方面中,在同一选择步骤期间执行阳性及阴性选择的组合,其中保留阳性及阴性级分且进一步处理或进行其他分离步骤。

在某些实施方案中,具磁反应性的颗粒包被有一级抗体或其他结合配偶体、二级抗体、凝集素、酶或链霉亲和素。在某些实施方案中,磁性颗粒经由对一或多种标记物具特异性的一级抗体的包被而附接于细胞。在某些实施方案中,细胞(而非珠粒)经一级抗体或结合配偶体标记,且随后添加经对细胞类型具特异性的二级抗体或其他结合配偶体(例如链霉亲和素)包被的磁性颗粒。在某些实施方案中,经链霉亲和素包被的磁性颗粒与生物素化的一级或二级抗体结合使用。

在一些实施方案中,具磁反应性的颗粒保持附接于待随后孵育、培养和/或工程改造的细胞;在一些方面中,颗粒保持附接于用于向患者施用的细胞。在一些实施方案中,自细胞移除可磁化或具磁反应性的颗粒。用于自细胞移除可磁化颗粒的方法为已知的,包括例如使用未经标记的竞争性抗体、可磁化颗粒或与可切割接头结合的抗体等。在一些实施方案中,可磁化颗粒为可生物降解的。

在一些实施方案中,基于亲和力的选择是经由磁性活化细胞分选术(MACS®)(Miltenyi Biotech,Auburn,CA)。磁性活化细胞分选术(MACS®)系统能够对附接有磁化颗粒的细胞进行高纯度选择。在某些实施方案中,MACS®以其中在施加外部磁场之后依序洗脱非靶及靶标种类的模式操作。还即,附接于磁化颗粒的细胞保持在适当位置,同时洗脱未附接的种类。随后,在此第一洗脱步骤完成之后,使在磁场中捕获且防止其洗脱的种类以某一方式释放,以使得其可被洗脱及回收。在某些实施方案中,非靶细胞经标记且自异质细胞群体中耗乏。

在某些实施方案中,分离(isolation)或分离(separation)是使用进行这类方法的分离(isolation)、细胞制备、分离(separation)、处理、孵育、培养且/或制备步骤中的一或多者的系统、装置或设备来进行。在一些方面中,系统用于在封闭或无菌环境中进行这类步骤中的每一者,以例如使误差、使用者操作和/或污染最小化。在一个实例中,系统为如国际专利申请公开案第WO2009/072003号或US 20110003380 A1中所描述的系统。

在一些实施方案中,系统或设备在整合式或整装式系统中和/或以自动化或可程序化方式进行分离、处理、工程改造及配制步骤中的一或多者(例如全部)。在一些方面中,系统或设备包括与系统或设备通信的计算机和/或计算机程序,其允许使用者对处理、分离、工程改造及配制步骤进行程序化、控制、评估其结果和/或调整其各个方面。

在一些方面中,分离和/或其他步骤是使用例如用于在封闭且无菌的系统中、在临床规模水平上自动化分离细胞的CliniMACS®系统(Miltenyi Biotec)来进行。组件可包括整合式微电脑、磁性分离单元、蠕动泵及各种夹阀。在一些方面中,整合式计算机控制仪器的所有元件且导引系统以标准化顺序执行重复程序。在一些方面中,磁性分离单元包括可移动永久磁体及用于选择柱的固持器。蠕动泵控制通过整个管组的流动速率,且连同夹阀一起确保缓冲液通过系统的受控流动及细胞的持续悬浮。

在一些方面中，CliniMACS® 系统使用以无菌的非热解溶液形式供应的抗体偶联的可磁化颗粒。在一些实施方案中，在用磁性颗粒标记细胞之后，洗涤这类细胞以移除过量颗粒。随后将细胞制剂袋连接至管组，管组随后又连接至含有缓冲液的袋及细胞收集袋。管组由预组装的无菌管组成，包括前柱及分离柱，且仅用于单次使用。在起始分离程序之后，系统自动地将细胞样品施加至分离柱上。经标记的细胞保留于柱内，而未标记的细胞通过一系列洗涤步骤移除。在一些实施方案中，与本文所描述的方法一起使用的细胞群体未标记且未保留于柱中。在一些实施方案中，与本文所描述的方法一起使用的细胞群体经标记且保留于柱中。在一些实施方案中，在移除磁场之后，自柱洗脱与本文所描述的方法一起使用的细胞群体，且收集于细胞收集袋内。

在某些实施方案中，分离和/或其他步骤是使用CliniMACS Prodigy® 系统(Miltenyi Biotec)来进行。在一些方面中，CliniMACS Prodigy® 系统配备有容许自动化洗涤及通过离心对细胞进行分级分离的细胞处理单元。CliniMACS Prodigy® 系统还可包括机载照相机及影像识别软件，该软件通过辨别源细胞产物的宏观层来确定最佳细胞分级分离终点。举例而言，外周血可自动分离成红细胞、白细胞及血浆层。CliniMACS Prodigy® 系统还可包括整合式细胞孵育室，其实现细胞培养方案，诸如细胞分化及扩增、抗原负载及长期细胞培养。输入埠可允许对培养基进行无菌移除及补充，且细胞可使用整合式显微镜来进行监测。参见例如Klebanoff等人(2012)J Immunother.35(9):651-660，Terakura等人(2012)Blood.1:72-82及Wang等人(2012)J Immunother.35(9):689-701。

在一些实施方案中，本文所描述的细胞群体经由流式细胞术来收集及富集(或耗乏)，其中针对多种细胞表面标记物进行染色的细胞运载于流体流中。在一些实施方案中，本文所描述的细胞群体经由制备级(FACS)分选术来收集及富集(或耗乏)。在某些实施方案中，本文所描述的细胞群体通过使用微机电系统(MEMS)芯片与基于FACS的检测系统的组合来收集及富集(或耗乏)(参见例如WO 2010/033140;Cho等人(2010)Lab Chip 10,1567-1573;及Godin等人(2008)J Biophoton.1(5):355-376。在两种情况下，细胞可经多种标记物标记，从而允许以高纯度对界限分明的T细胞亚群进行分离。

在一些实施方案中，抗体或结合配偶体经一或多种可检测标记物标记，以促进用于阳性和/或阴性选择的分离。举例而言，分离可基于与经荧光标记的抗体的结合。在一些实例中，基于对一或多种细胞表面标记物具特异性的抗体或其他结合配偶体的结合的细胞分离在流体流中进行，诸如通过荧光活化细胞分选术(FACS)，包括制备级(FACS)和/或微机电系统(MEMS)芯片，例如与流式细胞学检测系统组合。此类方法允许基于多种标记物同时进行阳性及阴性选择。

在一些实施方案中，制备方法包括在分离、孵育和/或工程改造之前或之后，冷冻(例如低温保藏)细胞的步骤。在一些实施方案中，冷冻及后续解冻步骤移除细胞群体中的粒细胞且在一定程度上移除单核细胞。在一些实施方案中，将细胞悬浮于冷冻溶液中，例如在洗涤步骤之后将细胞悬浮于冷冻溶液中，以移除血浆及血小板。在一些方面中，可使用多种已知冷冻溶液及参数中的任一者。一个实例涉及使用含有20％DMSO及8％人类血清白蛋白(HSA)的PBS，或其他适合的细胞冷冻培养基。随后用培养基对此进行1:1稀释，以使得DMSO及HSA的最终浓度分别为10％及4％。细胞随后以每分钟1°的速率冷冻至-80℃且储存于液氮储槽

的气相中。

在一些实施方案中，所提供的方法包括培养(cultivation)、孵育、培养(culture)和/或基因工程改造步骤。举例而言，在一些实施方案中，提供对所耗乏的细胞群体及起始培养的组合物进行孵育和/或工程改造的方法。

因此，在一些实施方案中，在起始培养的组合物中孵育细胞群体。孵育和/或工程改造可在培养容器中进行，诸如用于培养(culture)或培养(cultivate)细胞的单元、腔室、孔、柱、管、管组、阀、小瓶、培养盘、袋或其他容器。

在一些实施方案中，在基因工程改造之前或与基因工程改造结合进行孵育和/或培养细胞。孵育步骤可包括培养(culture)、培养(cultivation)、刺激、活化和/或增殖。在一些实施方案中，在刺激条件或刺激剂存在下孵育组合物或细胞。此类条件包括经设计以诱导群体中的细胞增殖、扩增、活化和/或存活；模拟抗原暴露；和/或使细胞准备好用于基因工程改造(诸如用于引入重组抗原受体)的的那些条件。

这类条件可包括以下中的一或多者：特定培养基、温度、氧气含量、二氧化碳含量、时间、试剂(例如营养物、氨基酸、抗生素、离子和/或刺激因子，诸如细胞因子、趋化因子、抗原、结合配偶体、融合蛋白、重组可溶性受体及经设计以使细胞活化的任何其他试剂)。

在一些实施方案中，刺激条件或刺激剂包括一或多种能够刺激或活化TCR复合物的细胞内信号传导域的试剂，例如配体。在一些方面中，试剂开启或起始T细胞中的TCR/CD3细胞内信号传导级联。此类试剂可包括抗体，诸如对TCR具特异性的那些抗体。在一些实施方案中，刺激条件包括一或多种能够刺激共刺激受体(例如抗CD28)的试剂(例如配体)(例如抗CD3)。在一些实施方案中，此类试剂和/或配体可结合于固体支持物(诸如珠粒)和/或一或多种细胞因子。任选地，扩增方法可进一步包含向培养基中添加抗CD3和/或抗CD28抗体(例如以至少约0.5ng/ml的浓度添加)的步骤。在一些实施方案中，刺激剂包括IL-2、IL-15和/或IL-7。在一些方面中，IL-2浓度为至少约10单位/毫升。

在一些方面中，孵育根据以下技术来进行，诸如Riddell等人的美国专利第6,040,177号、Klebanoff等人(2012)J Immunother.35(9):651-660、Terakura等人(2012)Blood.1:72-82和/或Wang等人(2012)J Immunother.35(9):689-701中所描述的那些技术。

在一些实施方案中，T细胞通过以下来进行扩增：向起始培养的组合物中添加饲养细胞，诸如非分裂外周血单核细胞(PBMC)(例如使得所得细胞群体对于待扩增的初始群体中的每个T淋巴细胞含有至少约5、10、20或40或更多个PBMC饲养细胞)；及孵育培养物(例如持续足以使T细胞数目扩增的时间)。在一些方面中，非分裂饲养细胞可包含γ辐射的PBMC饲养细胞。在一些实施方案中，PBMC经约3000至3600拉德范围内的γ射线辐射以防止细胞分裂。在一些方面中，在添加T细胞群体之前，向培养基中添加饲养细胞。

在一些实施方案中，刺激条件包括适于人类T淋巴细胞生长的温度，例如至少约25摄氏度，一般至少约30度且一般在或在约37摄氏度。任选地，孵育可进一步包含添加非分裂的经EBV转化的类淋巴母细胞(LCL)作为饲养细胞。LCL可经约6000至10,000拉德范围内的γ射线辐射。在一些方面中，LCL饲养细胞以任何适合量提供，诸如LCL饲养细胞与初始T淋巴细胞的比率至少约10:1。

在实施方案中，抗原特异性T细胞(诸如抗原特异性CD4+和/或CD8+ T细胞)通过用抗原刺激原初或抗原特异性T淋巴细胞来获得。举例而言，针对细胞巨大病毒抗原的抗原特异性

T细胞系或克隆可通过自经感染的受试者分离T细胞且用细胞巨大病毒抗原体外刺激这类细胞来产生。

C.用于多靶向的经工程改造的细胞、载体及组合物

还提供可结合于和/或靶向多种抗原的细胞，诸如经工程改造的细胞。在一些实施方案中，经由靶向多种抗原的策略来达成选择性及特异性改良。此类策略一般涉及多个抗原结合域，这类抗原结合域通常存在于不同的经基因工程改造的抗原受体上且特异性结合于不同抗原。在一些实施方案中，细胞经工程改造以能够结合超过一种抗原。举例而言，在一些实施方案中，细胞经工程改造以表达多特异性结合分子。在一些实施方案中，细胞表达多种结合分子(例如重组受体)，其中的每一者均可靶向一种抗原或多种抗原，例如靶向BCMA(诸如本文所描述的任何BCMA)的一种受体及靶向另一种抗原(例如肿瘤抗原)的另一种受体。在一些方面中，将多种经基因工程改造的抗原受体引入至细胞中，这类抗原受体特异性结合于不同抗原，这类抗原各自在待用这类细胞靶向的疾病或病状或其组织或细胞中或在该疾病或病状或其组织或细胞上进行表达。在一些方面中，此类特征可解决或降低脱靶效应的可能性或增加功效。举例而言，在表达于疾病或病状中的单个抗原还表达于非患病或正常的细胞上或这类细胞中的情况下，此类多靶向途径可通过要求经由多种抗原受体进行结合来提供对所需细胞类型的选择性，以便使该细胞活化或诱导特定效应子功能。在一些实施方案中，多种细胞可经工程改造以表达一或多种不同结合分子(例如重组受体)，其中的每一者均可靶向一种抗原或多种抗原。

还提供含有本文所描述的任一结合分子的多特异性细胞，诸如含有细胞表面蛋白的细胞，该细胞表面蛋白包括抗BCMA抗体和结合于不同抗原或BCMA上的不同表位的另外的细胞表面蛋白(诸如另外的钱和受体)。在一些实施方案中，提供表达重组受体的细胞的组合物，其中结合分子、多特异性结合分子和/或重组受体中的一或多者结合和/或靶向BCMA。在一些实施方案中，多特异性结合分子和/或重组受体靶向BCMA上的一或多个不同表位。

在一些实施方案中，提供细胞的组合物，其中每种类型的细胞表达一或多个结合分子，例如重组受体。在一些实施方案中，细胞包含(例如，已经用以下转化)：包含一种或多种核酸的一种或多种载体，该一种或多种核酸编码包含一种或多种抗体和/或其部分(例如其抗原结合片段)的一种或多种氨基酸序列。在一些实施方案中，提供一或多种此类细胞。在一些实施方案中，提供含有一或多种此类细胞的组合物。在一些实施方案中，一或多种细胞可表达不同抗体或相同抗体。在一些实施方案中，细胞中的每一者均表达一或多种抗体，诸如超过一种抗体。在一些实施方案中，细胞中的每一者表达多特异性结合分子，例如多特异性受体，例如CAR。

在一些实施方案中，细胞包括靶向BCMA及与特定疾病或病状相关联的第二或另外的抗原的多靶向策略。在一些实施方案中，第二或另外的抗原由一种多特异性结合分子和/或多种结合分子和/或多种细胞(例如一种或多种细胞)靶向，该多种细胞中的每种均经工程改造以表达一或多种重组受体。在一些实施方案中，靶向第二或另外的抗原的重组受体与BCMA结合分子表达于相同的细胞上或表达于不同细胞上。

在一些实施方案中，在用于多靶向策略的第二或另外的抗原当中包括其中这类抗原中的至少一者为通用肿瘤抗原或其家族成员的那些抗原。在一些实施方案中，第二或另外的抗原为在肿瘤上表达的抗原。在一些实施方案中，本文所提供的BCMA结合分子靶向的抗原

与第二或另外的抗原在相同肿瘤类型上。在一些实施方案中，第二或另外的抗原还可为通用肿瘤抗原，或可为对一种肿瘤类型具特异性的肿瘤抗原。在一些实施方案中，细胞进一步包含另一种经基因工程改造的抗原受体，其识别在待治疗的疾病或病状上表达的第二或另外的抗原且诱导刺激或活化信号。

例示性抗原包括CD4、CD5、CD8、CD14、CD15、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD25、CD33、CD37、CD38、CD40、CD40L、CD46、CD52、CD54、CD74、CD80、CD126、CD138、B7、MUC-1、Ia、HM1.24、HLA-DR、肌腱蛋白、血管生成因子、VEGF、PIGF、ED-B纤连蛋白、致癌基因、致癌基因产物、CD66a-d、坏死抗原、Ii、IL-2、T101、TAC、IL-6、ROR1、TRAIL-R1(DR4)、TRAIL-R2(DR5)、B细胞成熟抗原(BCMA)、tEGFR、Her2、L1-CAM、间皮素、CEA、B型肝炎表面抗原、抗叶酸受体、CD24、CD30、CD44、EGFR、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、ErbB3、ErbB4、erbB二聚体、EGFR vIII、FBP、FCRL5、FCRH5、胎儿乙酰胆碱受体、GD2、GD3、G蛋白偶联受体C类5族成员D(GPRC5D)、HMW-MAA、IL-22R-α、IL-13R-α2、kdr、κ轻链、Lewis Y、L1-细胞黏附分子(L1-CAM)、黑素瘤相关抗原(MAGE)-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、优先表达的黑素瘤抗原(PRAME)、存活素(survivin)、EGP2、EGP40、TAG72、B7-H6、IL-13受体a2(IL-13Ra2)、CA9、CD171、G250/CAIX、HLA-AI MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、叶酸受体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6整合素、8H9、NCAM、VEGF受体、5T4、胎儿AchR、NKG2D配体、双重抗原、与通用标签缔合的抗原、睾丸癌抗原、MUC1、MUC16、NY-ESO-1、MART-1、gp100、癌胚胎抗原、VEGF-R2、癌胚抗原(CEA)、前列腺特异性抗原、PSMA、Her2/neu、雌激素受体、孕酮受体、肝配蛋白B2、CD123、c-Met、GD-2、O-乙酰化GD2(OGD2)、CE7、威尔姆斯肿瘤1(WT-1)、周期蛋白、周期蛋白A2、CCL-1、hTERT、MDM2、CYP1B、WT1、活素(livin)、AFP、p53、周期蛋白(D1)、CS-1、BCMA、BAFF-R、TACI、CD56、TIM-3、CD123、L1-细胞黏附分子、MAGE-A1、MAGE A3、周期蛋白(诸如周期蛋白A1(CCNA1))和/或病原体特异性抗原、生物素化分子，由HIV、HCV、HBV和/或其他病原体表达的分子，和/或在一些方面中，其新表位或新抗原。在一些实施方案中，抗原与通用标签缔合或为通用标签。

在一些实施方案中，多种抗原(例如，第一抗原，例如BCMA；及第二或另外的抗原)表达于所靶向的细胞、组织或疾病或病状上诸如癌细胞上。在一些方面中，细胞、组织、疾病或病况为多发性骨髓瘤或多发性骨髓瘤细胞。多种抗原中的一或多者一般还表达于不需要用细胞疗法靶向的细胞上，诸如正常或非患病的细胞或组织和/或经工程改造的细胞本身。在此类实施方案中，通过要求连接多种受体来实现细胞的响应性，而实现特异性和/或功效。

在一些方面中，抗原(例如第二或另外的抗原，诸如疾病特异性抗原和/或相关抗原)表达于多发性骨髓瘤上，该抗原诸如G蛋白偶联受体C类5族成员D(GPRC5D)、CD38(环状ADP核糖羟化酶)、CD138(多配体蛋白聚糖-1，多配体蛋白聚糖，SYN-1)、CS-1(CS1、CD2亚群1、CRACC、SLAMF7、CD319及19A24)、BAFF-R、TACI和/或FcRH5。其他例示性多发性骨髓瘤抗原包括CD56、TIM-3、CD33、CD123、CD44、CD20、CD40、CD74、CD200、EGFR、β2-微球蛋白、HM1.24、IGF-1R、IL-6R、TRAIL-R1及IIA型活化素受体(ActRIIA)。参见Benson及Byrd，J.Clin.Oncol.(2012)30(16)：2013-15；Tao及Anderson，Bone Marrow Research(2011)：924058；Chu等人，Leukemia(2013)28(4)：917-27；Garfall等人，DiScov Med.(2014)17(91)：37-46。在一些实施方案中，抗原包括存在于淋巴肿瘤、骨髓瘤、AIDS相关淋巴瘤和/或移植后淋巴组织增生上的那些抗原，诸如CD38。针对此类抗原的抗体或抗原结合片段为已知的，且包括例如美国专利第8,153,765号；第8,603477号、第8,008,450号；美国公开案第

US20120189622号或第US20100260748号;和/或国际PCT公开案第WO2006099875号;第WO2009080829号或第WO2012092612号或第WO2014210064号中所描述的那些抗体或抗原结合片段。在一些实施方案中,此类抗体或其抗原结合片段(例如scFv)包含于多特异性抗体、多特异性嵌合受体(诸如多特异性CAR)和/或多特异性细胞中。

在一些实施方案中,此类细胞及方法包括多靶向策略,诸如在该细胞上表达两种或更多种经基因工程改造的受体,该受体每种都识别不同抗原且通常每种包括不同细胞内信号传导组分。此类多靶向策略描述于例如国际专利申请公开案第WO 2014055668 A1号(描述刺激性或活化性及共刺激CAR(例如,靶向两种不同抗原的CAR)的组合,这两种不同的抗原单独存在于脱靶(例如正常)细胞上但仅在待治疗的疾病或病状的细胞上一起存在)及Fedorov等人,Sci.Transl.Medicine,5(215)(2013年12月)(描述表达刺激性或活化性及抑制性CAR的细胞,诸如以下细胞:其中刺激性或活化性CAR结合于在正常或非患病的细胞及待治疗的疾病或病状的细胞上表达的一种抗原,而抑制性CAR结合于仅在正常细胞或不需要治疗的细胞上表达的另一种抗原)中。

在一些实施方案中,提供多种细胞,每种细胞经工程改造以表达一或多种重组受体。举例而言,在一些实施方案中,一种细胞经工程改造以表达结合和/或靶向BCMA的结合分子,且另一种细胞经工程改造以表达结合和/或靶向另外或第二抗原的结合分子。在一些实施方案中,细胞每种可表达多特异性结合分子,例如多特异性重组受体,其中靶抗原中的一或多者为BCMA。在此类实施方案中的一些中,多种细胞可在一起或分开地进行施用。在一些实施方案中,多种细胞与这类细胞同时或并行地进行施用(例如在同一天施用)和/或以任何次序与该多种细胞中的另一种经工程改造的细胞依序或间歇地进行施用。举例而言,在一些实施方案中,表达BCMA结合分子(例如CAR)的经工程改造的细胞与表达结合不同靶抗原或BCMA上不同表位的结合分子的另一种经工程改造的细胞同时进行施用或以任何次序依序进行施用。在一些实施方案中,多种细胞可处于同一组合物中。例示性细胞组合物包括下文章节II中所描述的组合物。

IV.药物组合物

还提供组合物,其包括BCMA结合分子、免疫缀合物、重组受体及经工程改造的细胞,包括药物组合物及制剂。在此类组合物当中为包括表达所提供的抗BCMA重组受体(例如CAR)的经工程改造的细胞(诸如多种经工程改造的细胞)的那些组合物。

提供药物制剂,其包含结合BCMA的重组嵌合抗原受体或表达这类受体的经工程改造的细胞、多种表达这类受体的经工程改造的细胞和/或用于组合治疗或疗法的另外的药剂。药物组合物及制剂一般包括一或多种任选的药学上可接受的载剂或赋形剂。在一些实施方案中,组合物包括至少一种另外的治疗剂。

术语"药物制剂"是指这样的制剂:其所呈形式容许其中所含活性成分的生物活性有效且不含对将施用该制剂的受试者具有不可接受的毒性的另外组分。

"药学上可接受的载剂"是指药物制剂中除活性成分以外的对受试者无毒的成分。药学上可接受的载剂包括(但不限于)缓冲剂、赋形剂、稳定剂或防腐剂。

在一些方面中,载剂的选择部分地是由特定细胞、结合分子和/或抗体,和/或由施用方法决定。因此,存在多种适合的制剂。举例而言,药物组合物可含有防腐剂。适合的防腐剂可包括例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠及苯扎氯铵。在一些方面中,使

用两种或更多种防腐剂的混合物。防腐剂或其混合物通常以以总组合物的重量计约0.0001％至约2％的量存在。载剂由例如Remington′s Pharmaceutical Sciences第16版，Osol,A.编(1980)描述。药学上可接受的载剂在所采用的剂量及浓度下一般对接受者无毒，且包括(但不限于)：缓冲剂，诸如磷酸、柠檬酸及其他有机酸；抗氧化剂，包括抗坏血酸及甲硫氨酸；防腐剂(诸如氯化十八烷基二甲基苯甲基铵；氯化六甲双铵；苯扎氯铵；苄索氯铵；苯酚、丁醇或苯甲醇；对羟基苯甲酸烷酯，诸如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯；儿茶酚；间苯二酚；环己醇；3-戊醇；及间甲酚)；低分子量(小于约10个残基)多肽；蛋白质，诸如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白；亲水性聚合物，诸如聚乙烯吡咯啶酮；氨基酸，诸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸；单糖、双糖及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合剂，诸如EDTA；糖类，诸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇；成盐反离子，诸如钠；金属络合物(例如Zn-蛋白质络合物)；和/或非离子型表面活性剂，诸如聚乙二醇(PEG)。

在一些方面中，组合物中包括缓冲剂。适合的缓冲剂包括例如柠檬酸、柠檬酸钠、磷酸、磷酸钾以及各种其他酸及盐。在一些方面中，使用两种或更多种缓冲剂的混合物。缓冲剂或其混合物通常以以总组合物的重量计约0.001％至约4％的量存在。用于制备可施用的药物组合物的方法为已知的。例示性方法更详细地描述于例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,Lippincott Williams&Wilkins;第21版(2005年5月1日)中。

本文所描述的抗体的制剂可包括冻干制剂及水溶液。

制剂或组合物还可含有超过一种适用于所述结合分子或细胞治疗的特定适应症、疾病或病状的活性成分，(优选具有与该结合分子或细胞互补的活性的那些活性成分)，其中各个活性彼此间无不利影响。此类活性成分适合地以对预期目的有效的量组合存在。因此，在一些实施方案中，药物组合物进一步包括其他医药活性剂或药物，诸如化学治疗剂，例如天冬酰胺酶、白消安、卡铂、顺铂、道诺霉素、阿霉素、氟尿嘧啶、吉西他滨、羟基脲、甲氨喋呤、紫杉醇、利妥昔单抗、长春碱、长春新碱等。在一些实施方案中，细胞或抗体以盐(例如药学上可接受的盐)的形式进行施用。适合的药学上可接受的酸加成盐包括衍生自无机酸及有机酸的那些酸加成盐，该无机酸诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸及硫酸，该有机酸诸如酒石酸、乙酸、柠檬酸、苹果酸、乳酸、反丁烯二酸、苯甲酸、乙醇酸、葡萄糖酸、丁二酸及芳基磺酸(例如对甲苯磺酸)。

活性成分可截留于微囊、胶态药物递送系统(例如脂质体、白蛋白微球体、微乳液、纳米颗粒及纳米囊)或巨乳液中。在某些实施方案中，药物组合物配制为包合络合物，诸如环糊精包合络合物；或配制为脂质体。脂质体可用于将宿主细胞(例如T细胞或NK细胞)靶向特定组织。多种方法可供用于制备脂质体，诸如以下文献中所描述的那些方法：例如Szoka等人，Ann.Rev.Biophys.Bioeng.,9:467(1980)，及美国专利4,235,871、4,501,728、4,837,028及5,019,369。

在一些方面中，药物组合物可采用定时释放型、延迟释放型及持续释放型递送系统，以使得组合物的递送发生在待治疗的部位敏感化之前且有充分时间以引起待治疗的部位的敏感化。多种类型的释放递送系统为可获得且已知的。此类系统可避免重复施用组合物，从而提高受试者及医师的便利性。

在一些实施方案中，药物组合物含有有效治疗或预防疾病或病状的量(诸如治疗有效

量或预防有效量)的结合分子和/或细胞。在一些实施方案中,治疗或预防功效是通过定期评估所治疗的受试者来加以监测。对于经数天或更长时间的重复施用,视病状而定,重复治疗直至所需的疾病症状遏制发生为止。然而,其他给药方案可适用且可确定。所需剂量可通过单次推注施用组合物、通过多次推注施用组合物或通过连续输注施用组合物来递送。

在某些实施方案中,在经基因工程改造的细胞含有结合分子(例如CAR)的情形下,向受试者施用范围为每千克受试者体重约一百万至约1000亿个细胞,诸如1百万至约500亿个细胞(例如约5百万个细胞、约2500万个细胞、约5亿个细胞、约10亿个细胞、约50亿个细胞、约200亿个细胞、约300亿个细胞、约400亿个细胞,或任何两个前述值所界定的范围),诸如约1千万至约1000亿个细胞(例如约2千万个细胞、约3千万个细胞、约4千万个细胞、约6千万个细胞、约7千万个细胞、约8千万个细胞、约9千万个细胞、约100亿个细胞、约250亿个细胞、约500亿个细胞、约750亿个细胞、约900亿个细胞,或任何两个前述值所界定的范围),且在一些情况下为约1亿个细胞至约500亿个细胞(例如约1.2亿个细胞、约2.5亿个细胞、约3.5亿个细胞、约4.5亿个细胞、约6.5亿个细胞、约8亿个细胞、约9亿个细胞、约30亿个细胞、约300亿个细胞、约450亿个细胞)或这类范围之间的任何值,和/或此数目。在一些方面中,在经基因工程改造的细胞表达结合分子(例如CAR)的情形下,组合物可含有至少用于为了细胞疗法给药而施用的数目的细胞,诸如约或至少本文所描述用于施用的数目的细胞,例如在章节V.A中所描述。

可使用标准施用技术、制剂和/或装置进行施用。提供制剂及用于储存及施用组合物的装置,诸如注射器及小瓶。细胞的施用可为自体或异源的。举例而言,免疫反应性细胞或祖细胞可自一位受试者获得且向同一受试者或不同的兼容受试者进行施用。来源于外周血的免疫反应性细胞或其后代(例如体内、离体或体外来源的)可经由局部注射进行施用,包括导管施用、全身性注射、局部注射、静脉内注射或胃肠外施用。当施用治疗性组合物(例如含有经基因修饰的免疫反应性细胞的药物组合物)时,其将一般配制成单位剂量可注射形式(溶液、悬浮液、乳液)。

制剂包括用于经口、静脉内、腹膜内、皮下、经肺、经皮、肌肉内、鼻内、经颊、舌下或栓剂施用的那些制剂。在一些实施方案中,细胞群体胃肠外进行施用。如本文所用的术语“胃肠外”包括静脉内、肌内、皮下、经直肠、经阴道、颅内、胸内及腹膜内施用。在一些实施方案中,细胞群体使用周边全身性递送通过静脉内、腹膜内或皮下注射来向受试者进行施用。

在一些实施方案中,组合物以无菌液体制剂形式提供,例如等张性水溶液、悬浮液、乳液、分散液或黏稠组合物,在一些方面中,其可被缓冲至所选择的pH。制备液体制剂通常比凝胶、其他黏稠组合物及固体组合物更容易。另外,施用(尤其通过注射施用)液体组合物在某种程度上更方便。另一方面,黏稠组合物可在适当黏度范围内配制以提高与特定组织的更长接触时间。液体或黏稠组合物可包含载剂,载剂可为含有例如水、盐水、磷酸盐缓冲盐水、多元醇(例如甘油、丙二醇、液体聚乙二醇)及其适合的混合物的溶剂或分散介质。

无菌可注射溶液可通过将结合分子并入溶剂(诸如与适合的载剂、稀释剂或赋形剂(诸如无菌水、生理盐水、葡萄糖、右旋糖或其类似物)混合)来加以制备。组合物还可被冻干。视施用途径及所需制剂而定,组合物可含有辅助物质,诸如润湿剂、分散剂或乳化剂(例如甲基纤维素)、pH缓冲剂、胶凝或黏度增强添加剂、防腐剂、调味剂、颜料及类似物。在一些方面中,可查阅标准文本以制备适合的制剂。

可添加增强组合物的稳定性及无菌性的各种添加剂，包括抗微生物防腐剂、抗氧化剂、螯合剂及缓冲剂。可通过各种抗细菌剂及抗真菌剂(例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸及其类似物)来确保防止微生物的活动。可注射药物形式的延长吸收可通过使用延迟吸收剂(诸如单硬脂酸铝及明胶)来实现。

可以制备持续释放型制剂。持续释放型制剂的适合实例包括含有抗体的固体疏水性聚合物的半渗透基质，这类基质呈成形物品形式，例如膜或微囊。

待用于体内施用的制剂一般为无菌的。无菌性可通过例如经由无菌过滤膜过滤来容易地实现。

还提供用于组合疗法的药物组合物。可制备用于本文所描述的组合疗法的任一另外的药剂，诸如章节III.B中所描述的试剂，且以一或多种药物组合物的形式与本文所描述的BCMA结合分子(例如抗体)、免疫缀合物、重组受体(例如嵌合抗原受体)和/或表达这类分子(例如重组受体)的经工程改造的细胞一起施用。组合疗法可以一或多种药物组合物形式进行施用，例如，当结合分子、重组受体和/或细胞与另外的药剂处于相同的药物组合物中或处于分开的药物组合物中。举例而言，在一些实施方案中，另外的药剂为另外的经工程改造的细胞，例如经工程改造以表达不同重组受体的细胞，且在同一组合物中或在分开的组合物中进行施用。在一些实施方案中，药物组合物中的每一者均根据特定结合分子、重组受体、细胞(例如经工程改造的细胞)和/或另外的药剂及特定给药方案和/或递送方法而以适合的制剂形式进行配制。

V.方法及用途

还提供使用BCMA结合分子、免疫缀合物、重组受体、经工程改造的细胞及其药物组合物及制剂的方法及其用途，诸如用于治疗其中表达BCMA的疾病、病状及病症和/或用于检测、诊断及预后方法中。在此类方法(诸如治疗方法)及用途当中为涉及向受试者施用表达所提供的抗BCMA重组受体(例如CAR)的经工程改造的细胞(诸如多个经工程改造的细胞)的那些方法及用途。还提供组合疗法和/或治疗的方法。

A.治疗及预防方法及用途

还提供施用BCMA结合分子(包括抗BCMA重组受体(例如CAR)、表达这类重组受体(例如CAR)的经工程改造的细胞、多种表达这类受体的经工程改造的细胞和/或包含其的组合物)的方法及其用途(诸如治疗及预防用途)。此类方法及用途包括以下治疗方法及用途，例如涉及向患有与BCMA相关联的疾病、病状或病症的受试者施用分子(例如重组受体)、细胞(例如经工程改造的细胞)或含有其的组合物，该疾病、病状或病症诸如与BCMA表达相关联和/或其中细胞或组织表达(例如特异性地表达)BCMA的疾病、病状或病症。在一些实施方案中，分子、细胞和/或组合物以实现对疾病或病症的治疗的有效量进行施用。本文提供重组受体(例如CAR)及细胞(例如经工程改造的细胞)的用途，其用于此类方法及治疗中且用于制备进行此类治疗方法的药物。在一些实施方案中，这类方法是通过向患有、已经患有或疑似患有疾病或病状受试者施用结合分子或细胞或包含其的组合物来进行。在一些实施方案中，这类方法从而治疗受试者的疾病或病状或病症。本文还提供组合物(诸如本文提供的药物组合物)中的任一者用于治疗与BCMA相关联的疾病或病状的用途(诸如用于治疗方案中使用)。

如本文所用，“治疗(treatment)”(及其语法变型，诸如“治疗(treat)”或“治疗

(treating)”)是指完全或部分改善或减轻疾病或病状或病症、或症状、不良作用或后果、或与其相关联的表型。所需治疗作用包括(但不限于)预防疾病出现或复发、缓解症状、减少疾病的任何直接或间接病理性后果、预防癌转移、降低疾病进展速率、改善或缓和疾病病况、及缓解或改善预后。该术语不暗示完全治愈疾病或完全消除任何症状或对所有症状或结果均有作用。

如本文所用,“延迟疾病发展”意谓推迟、阻碍、减缓、扼止、稳定、遏制和/或推迟疾病(诸如癌症)的发展。视所治疗的疾病和/或受试者的病史而定,此延迟可具有不同时间长度。足够或显著延迟可实际上涵盖预防,从而使个体不患上疾病。举例而言,可延迟晚期癌症,诸如癌转移发展。

如本文所用,“预防”包括在受试者中疾病出现或复发方面提供预防作用,该个体可能易患该疾病但尚未诊断患有该疾病。在一些实施方案中,所提供的分子及组合物用于延迟疾病发展或减慢疾病进展。

如本文所用,“遏制”功能或活性为当与除所关注的条件或参数以外在其他方面相同的条件相比或者与另一条件相比时,减小功能或活性。举例而言,与在不存在抗体或组合物或细胞的情况下的肿瘤生长速率相比,遏制肿瘤生长的抗体或组合物或细胞使肿瘤生长速率降低。

在施用情形下的药剂(例如药物制剂、结合分子、抗体、细胞或组合物)“有效量”是指在必要剂量/量下及在必要时间段内有效达成所需结果(诸如治疗或预防结果)的量。

药剂(例如药物制剂、结合分子、抗体、细胞或组合物)的“治疗有效量”是指在必要剂量/量下及在必要时间段内达成所需治疗结果(诸如治疗疾病、病状或病症,和/或治疗的药物动力学或药效学作用)的量。治疗有效量可根据以下因素而变化:诸如受试者的疾病病况、年龄、性别及体重以及所施用的细胞群体。在一些实施方案中,所提供的方法涉及以有效量(例如治疗有效量)施用分子、抗体、细胞和/或组合物。

“预防有效量”是指在必要剂量下及在必要时间段内有效达成所需预防结果的量。通常但不一定,由于受试者在患病之前或在疾病早期使用预防剂量,故预防有效量将低于治疗有效量。

如本文所用,“受试者”或“个体”为哺乳动物。在一些实施方案中,“哺乳动物”包括人类、非人类灵长类动物、家畜及农畜以及动物园动物、体育运动用动物或宠物,诸如狗、马、兔、牛、猪、仓鼠、沙鼠、小鼠、雪貂、大鼠、猫、猴等。在一些实施方案中,受试者为人类。

施用用于过继性细胞疗法的细胞的方法是已知的,并且可以与所提供的的方法和组合物结合使用。例如,过继性细胞疗法方法记载于例如Gruenberg的美国专利公开案第2003/0170238号;Rosenberg的美国专利案第4,690,915号;Rosenberg(2011)Nat Rev Clin Oncol.8(10):577-85)。参见,例如,Themeli等人.(2013)Nat Biotechnol.31(10):928-933;Tsukahara等人.(2013)Biochem Biophys Res Commun 438(1):84-9;Davila等人.(2013)PLoS ONE 8(4):e61338。

在待治疗的疾病当中为任何与BCMA相关联的疾病或病症,或任何其中特异性表达BCMA和/或其中BCMA已成为治疗目标的疾病或病症(在本文中还可互换地称为“BCMA相关疾病或病症”)。与BCMA表达相关联的癌症包括血液学恶性肿瘤,诸如多发性骨髓瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症以及霍奇金氏及非霍奇金氏淋巴瘤两者。BCMA的综述参见Coquery等人,Crit

Rev Immunol.,2012,32(4):287-305。由于BCMA已牵涉介导肿瘤细胞存活,故其为癌症疗法的潜在靶标。先前已描述含有小鼠抗人类BCMA抗体的嵌合抗原受体及表达此类嵌合受体的细胞。参见Carpenter等人,Clin Cancer Res.,2013,19(8):2048-2060。

在一些实施方案中,与BCMA相关联的疾病或病症为B细胞相关病症。在一些实施方案中,与BCMA相关联的疾病或病症为来自以下当中的一或多种疾病或病状:胶质母细胞瘤、淋巴瘤样肉芽肿、移植后淋巴组织增生病症、免疫调节紊乱、重链疾病、原发性或免疫细胞相关淀粉样变性病或意义不明的单克隆丙种球蛋白病。

在一些实施方案中,与BCMA相关联的疾病或病症为自体免疫疾病或病症。此类自体免疫疾病或病症包括(但不限于)全身性红斑性狼疮症(SLE)、狼疮性肾炎、发炎性肠病、类风湿性关节炎(例如青少年类风湿性关节炎)、ANCA相关脉管炎、特发性血小板减少性紫癜症(ITP)、血栓性血小板减少性紫癜症(TTP)、自体免疫血小板减少症、恰加斯氏病、格雷氏病、韦格纳氏肉芽肿病、结节性多动脉炎、干燥综合征、寻常天疱疮、硬皮病、多发性硬化症、牛皮癣、IgA肾病变、IgM多发性神经病变、脉管炎、糖尿病、雷诺氏综合征、抗磷脂综合征、古巴士德氏疾病、川崎病、自体免疫溶血性贫血、重症肌无力或进行性肾小球性肾炎。

在某些疾病及病状中,BCMA表达于恶性细胞及癌症上。在一些实施方案中,癌症(例如表达BCMA的癌症)为B细胞恶性肿瘤。在一些实施方案中,癌症(例如表达BCMA的癌症)为淋巴瘤、白血病或浆细胞恶性肿瘤。本文涵盖的淋巴瘤包括(但不限于)伯基特淋巴瘤(例如地方性伯基特氏淋巴瘤或偶发性伯基特氏淋巴瘤)、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、霍奇金氏淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、滤泡性淋巴瘤、小无裂细胞淋巴瘤、黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(MALT)、边缘区淋巴瘤、脾淋巴瘤、结节单核细胞样B细胞淋巴瘤、免疫母细胞淋巴瘤、大细胞淋巴瘤、弥漫性混合细胞淋巴瘤、肺部B细胞血管中心性淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、原发性纵隔B细胞淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤(LPL)或套细胞淋巴瘤(MCL)。此处涵盖的白血病包括(但不限于)慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、浆细胞白血病或急性淋巴细胞性白血病(ALL)。本文还涵盖浆细胞恶性肿瘤,包括(但不限于)多发性骨髓瘤(MM)(例如非分泌型多发性骨髓瘤、冒烟型多发性骨髓瘤)或浆细胞瘤。在一些实施方案中,疾病或病状为多发性骨髓瘤,诸如复发性和/或难治性多发性骨髓瘤(R/R MM)。在可治疗的与BCMA相关联的疾病、病症或病状(例如表达BCMA的癌症)当中包括(但不限于)神经母细胞瘤、肾细胞癌、结肠癌、结肠直肠癌、乳腺癌、上皮鳞状细胞癌、黑素瘤、骨髓瘤(例如多发性骨髓瘤)、胃癌、脑癌、肺癌、胰脏癌、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、前列腺癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、肾上腺癌及头颈癌。

在一些实施方案中,这类方法可鉴别患有BCMA相关疾病或病症、疑似患有该疾病或病症、或具有患上该疾病或病症的风险的受试者。因此,提供用于以下的方法:鉴别患有与BCMA表达升高相关联的疾病或病症的受试者,及选择其用所提供的BCMA结合重组受体(例如CAR)和/或表达这类重组受体的经工程改造的细胞进行治疗。

举例而言,受试者可针对与BCMA表达升高相关联的疾病或病症(诸如表达BCMA的癌症)的存在进行筛选。在一些实施方案中,这类方法包括针对BCMA相关疾病(例如肿瘤)的存在进行筛选或检测其存在。因此,在一些方面中,样品可获自疑似患有与BCMA表达升高相关联的疾病或病症的患者且分析其BCMA表达水平。在一些方面中,可选择针对BCMA相关疾病或病症测试为阳性的受试者用于进行通过本发明方法的治疗,且可施用治疗有效量的如本文

所描述的包含BCMA结合分子的重组受体(例如CAR)、含有重组受体的细胞或其药物组合物。

在一些实施方案中,受试者患有持久性或复发疾病,例如在用另一种BCMA特异性抗体和/或表达靶向BCMA的嵌合受体的细胞和/或其他疗法(包括化学疗法、辐射和/或造血干细胞移植(HSCT)(例如同种异体HSCT或自体HSCT))治疗之后。在一些实施方案中,尽管受试者已对另一种靶向BCMA的疗法变得具有耐药性,但所述施用有效地治疗该受试者。在一些实施方案中,受试者未复发但确定为具有复发的风险,诸如具有高复发风险,且因此预防性施用所述化合物或组合物,以例如降低复发可能性或防止复发。

在一些实施方案中,受试者为符合移植条件,诸如符合造血干细胞移植(HSCT)(例如同种异体HSCT或自体HSCT)条件的受试者。在一些此类实施方案中,在施用如本文所提供的BCMA结合分子(包括抗BCMA重组受体(例如CAR)、表达这类重组受体(例如CAR)的经工程改造的细胞、多种表达这类受体的经工程改造的细胞和/或包含其的组合物)之前,受试者尽管符合条件但先前尚未接受移植。

在一些实施方案中,受试者为不符合移植条件,诸如不符合造血干细胞移植(HSCT)(例如同种异体HSCT或自体HSCT)条件的受试者。在一些此类实施方案中,根据本文所提供的实施方案,对此类受试者施用BCMA结合分子,包括抗BCMA重组受体(例如CAR)、表达这类重组受体(例如CAR)的经工程改造的细胞、多种表达这类受体的经工程改造的细胞和/或包含其的组合物。

在一些实施方案中,在开始施用经工程改造的细胞之前,受试者已经接受了一种或多种在先疗法。在一些实施方案中,受试者已经接受了至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20或更多种在先疗法。在一些实施方案中,受试者已经接受了至少3、4、5、6、7、8、9、10或更多种在先疗法。

在一些方面中,受试者已经复发或已经是一种或多种在先疗法难治的。在一些方面中,在先疗法包括用自体干细胞移植(ASCT)治疗;免疫调节剂;蛋白酶体抑制剂;抗CD38抗体;除非受试者不是所述疗法中的一种或多种的候选者或禁忌施用所述疗法中的一种或多种。在一些实施方案中,免疫调节剂选自沙利度胺、来那度胺或泊马度胺。在一些实施方案中,蛋白酶体抑制剂选自硼替佐米、卡非佐米或伊沙佐米。在一些实施方案中,抗CD38抗体是或包含达雷木单抗。在一些实施方案中,受试者必须已经经历了每种方案的至少2个连续周期的治疗,除非进展性疾病是对该方案的最佳反应。

在一些实施方案中,方法可涉及基于特定准则、诊断或适应症,包括或排除特定受试者用于用所提供的抗BCMA抗体、重组受体和/或包含此类受体的细胞的治疗。在一些实施方案中,在施用所述剂量的细胞或预先治疗淋巴细胞耗竭性化学疗法时,受试者尚未具有活性的或历史性的浆细胞白血病(PCL)。在一些实施方案中,如果在施用时受试者已经具有活性的或历史性的PCL,可以从根据所提供的方法治疗中排除该受试者。在一些实施方案中,如果在施用时受试者发展出PCL诸如继发性PCL,那么从根据所提供的方法治疗中排除该受试者。在一些实施方案中,在筛选受试者的根据所提供的的方法的治疗的符合条件性或适宜性时,和/或在开始施用经工程改造的细胞或其组合物时或即时之前,在治疗方案的不同步骤处,可以进行则、诊断或适应症的评估。

在一些实施方案中,治疗不会诱导受试者对疗法的免疫反应,和/或未在妨碍有效治疗疾病或病状的程度上诱导此类反应。在一些方面中,免疫原性和/或移植物抗宿主反应的程

度小于使用不同但相当的疗法所观测到的程度。举例而言，与包括与所提供的抗体(诸如小鼠或兔或人源化抗体)结合于类似(例如重叠)表位和/或竞争结合于BCMA的不同抗体的CAR相比，在使用表达包括所提供的抗BCMA抗体的CAR的细胞进行过继性细胞疗法的情况下，免疫原性程度在一些实施方案中降低。

在一些实施方案中，这类方法包括过继性细胞疗法，其中向受试者施用表达所提供的包含BCMA结合分子的重组受体(例如，包含抗BCMA抗体或其抗原结合片段的CAR)的经基因工程改造的细胞。此类施用能够以靶向BCMA的方式促进细胞活化(例如T细胞活化)，以使得疾病或病症的细胞成为破坏目标。

因此，所提供的方法及用途包括用于过继性细胞疗法的方法及用途。在一些实施方案中，这类方法包括向受试者、组织或细胞(诸如患有疾病、病状或病症，具有患有疾病、病状或病症的风险或疑似患有疾病、病状或病症者)施用细胞或含有这类细胞的组合物。在一些实施方案中，向患有待治疗的特定疾病或病状的受试者施用细胞、群体及组合物，例如经由过继性细胞疗法(诸如过继性T细胞疗法)。在一些实施方案中，向受试者(诸如患有疾病或病状或具有疾病或病状的风险的受试者)施用细胞或组合物。在一些方面中，由此这类方法治疗(例如改善)疾病或病状的一或多种症状，诸如通过减轻表达BCMA的癌症中的肿瘤负荷来治疗。

用于施用用于过继性细胞疗法的细胞的方法为已知的，且可与所提供的方法及组合物结合使用。举例而言，过继性T细胞疗法描述于例如Gruenberg等人的美国专利申请公开案第2003/0170238号；Rosenberg的美国专利第4,690,915号；Rosenberg(2011)Nat Rev Clin Oncol.8(10):577-85)中。参见例如Themeli等人(2013)Nat Biotechnol.31(10):928-933；Tsukahara等人(2013)Biochem Biophys Res Commun 438(1):84-9；Davila等人(2013)PLoS ONE 8(4):e61338。

在一些实施方案中，细胞疗法(例如过继性细胞疗法，例如过继性T细胞疗法)通过自体转移来进行，其中从将接受细胞疗法的受试者分离和/或以其它方式制备细胞，或从来源于此受试者的样品分离和/或以其他方式制备该细胞。因此，在一些方面中，细胞来源于需要治疗的受试者(例如患者)，且细胞在分离及处理之后被施用至同一受试者。

在一些实施方案中，细胞疗法(例如过继性细胞疗法，例如过继性T细胞疗法)通过同种异体转移来进行，其中从除了待接收或最终接受该细胞疗法的受试者之外的受试者(例如第一受试者)分离和/或以其它方式制备该细胞。在此类实施方案中，随后向相同物种的不同受试者(例如第二受试者)施用这类细胞。在一些实施方案中，第一及第二受试者在遗传上是相同的。在一些实施方案中，第一及第二受试者在遗传上是相似的。在一些实施方案中，第二受试者表达与第一受试者相同的HLA类别或超型。

在一些实施方案中，施用细胞、细胞群体或组合物的受试者为灵长类动物，诸如人类。在一些实施方案中，施用细胞、细胞群体或组合物的受试者为非人类灵长类动物。在一些实施方案中，非人类灵长类动物为猴(例如食蟹猕猴)或猿。受试者可为雄性或雌性且可为任何合适的年龄(包括婴儿、幼年、青年、成年及老年)受试者。在一些实施方案中，个体为非灵长类哺乳动物，诸如啮齿动物(例如小鼠、大鼠等)。在一些实例中，患者或受试者为经验证的动物模型，其用于疾病、过继性细胞疗法和/或用于评定毒性结果，诸如细胞因子释放综合征(CRS)。

BCMA结合分子(诸如重组受体(例如CAR))及表达其的细胞可通过任何适合的方式进行施用,例如通过注射,例如静脉内或皮下注射、眼内注射、眼周注射、视网膜下注射、玻璃体内注射、经中隔注射、巩膜下注射、脉络膜内注射、前房内注射、结膜下注射、结膜下注射、眼球筋膜囊下注射(sub-Tenon′s injection)、眼球后注射、眼球周注射,或后近巩膜递送。在一些实施方案中,其通过胃肠外、肺内及鼻内施用,且若需要用于局部治疗,通过病灶内施用来进行施用。胃肠外输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内、颅内、胸内或皮下施用。给药及施用可部分地取决于施用是短暂还是长期的。各种给药时程包括(但不限于)单次施用或在各时间点多次施用、推注施用及脉冲输注。

对于疾病的预防或治疗,结合分子、重组受体或细胞的适当剂量可取决于待治疗的疾病的类型、结合分子或重组受体的类型、疾病的严重程度及病程、结合分子或重组受体是为预防还是治疗目的而施用、在先疗法、患者临床病史及对重组受体或细胞的反应,及主治医师的判断。在一些实施方案中,组合物及分子及细胞适合一次性或经一系列治疗而向患者进行施用。

在一些实施方案中,施用的剂量和/或频率是基于功效和/或反应来决定。在一些实施方案中,功效是通过评估疾病状态来确定。用于评定疾病状态的例示性方法包括:通过电泳及免疫固定来量测生物流体(诸如血液和/或尿液)中的M蛋白质;对血液的sFLC(κ及λ)进行量化;骨骼调查;及在患有髓外疾病的受试者中通过正电子发射断层摄影术(PET)/计算机断层摄影术(CT)来进行成像。在一些实施方案中,疾病状态可通过骨髓检查来加以评估。在一些实例中,施用的剂量和/或频率是通过重组受体或细胞在血液和/或骨髓中的扩增及存留性来决定。在一些实施方案中,施用的剂量和/或频率是基于重组受体或经工程改造的细胞的抗肿瘤活性来决定。在一些实施方案中,抗肿瘤活性是通过总反应率(ORR)和/或国际骨髓瘤工作小组(International Myeloma Working Group,IMWG)统一响应标准来确定(参见Kumar等人(2016)Lancet Oncol 17(8):e328-346)。在一些实施方案中,反应使用微小残留病(MRD)评定来进行评估。在一些实施方案中,MRD可以通过注入流式细胞术和高通量测序例如深度测序来进行评估。在一些实施方案中,反应基于施用重组受体或细胞之后的反应持续时间来进行评估。在一些实例中,施用的剂量和/或频率可基于毒性。在一些实施方案中,剂量和/或频率可基于施用重组受体和/或细胞的受试者的健康状况相关的生活质量(HRQoL)来决定。在一些实施方案中,施用的剂量和/或频率可基于以上准则中的任一者而变化,即增加或减少。

在一些实施方案中,待治疗的疾病或病状是多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,用于多发性骨髓瘤的可测量的疾病准则可包括:血清M蛋白质1g/dL或更多;(2)尿M蛋白质200mg或更多/24小时;(3)涉及的无血清轻链(sFLC)水平10mg/dL或更多,具有反常的K与λ的比率。在一些情况下,仅对于在血清或尿液中不具有可测量的疾病的受试者轻链疾病是可接受的。

在一些实施方案中,东方合作肿瘤小组(ECOG)的表现状态指标可用于评估或选择用于治疗的受试者,例如,先前治疗中表现较差的受试者(参见,例如Oken等人(1982)Am J Clin Oncol.5:649-655)。ECOG的表现状态度量在患者的自我护理能力、日常活动和身体能力(例如步行,工作等)方面描述患者的功能水平。在一些实施方案中,ECOG表现状态为0指示受试者可以进行正常活动。在一些方面,ECOG表现状态为1的受试者在身体活动上表现出一些限

制,但是该受试者是完全能走动的。在一些方面中,ECOG表现状态为2的患者是超过50%的能走动的。在一些情况下,ECOG表现状态为2的受试者也可能具有自我护理能力;参见,例如,Sørensen等人,(1993)Br J Cancer 67(4)773-775。在一些实施方案中,待根据本文提供的方法或治疗方案施用的受试者包括ECOG表现状态为0或1的受试者。

在一些实施方案中,尽管受试者已经变得对另一种疗法有抗性,但所述施用可以治疗该受试者。在一些实施方案中,当根据本文所述的实施方案施用至受试者时,所述剂量或组合物能够在至少50%、60%、70%、80%、90%或95%的施用受试者中实现客观响应(OR)。一些实施方案中,OR包括达到严格完全响应(sCR)、完全响应(CR)、非常好的部分响应(VGPR)、部分响应(PR)和最小响应(MR)的受试者。在一些实施方案中,当根据本文描述的实施方案施用至受试者时,所述剂量或组合物能够在至少50%、60%、70%、80%或85%的施用受试者中实现严格完全响应(sCR)、完全响应(CR)、非常好的部分响应(VGPR)或部分响应(PR)。在一些实施方案中,当根据本文所述的实施方案施用至受试者时,所述剂量或组合物能够在至少20%、30%、40%、50%、60%或70%的施用受试者中达到严格的完全响应(sCR)或完全响应(CR)。在一些实施方案中,例示性剂量包括约5.0×10^7、1.5×10^8、3.0×10^8或4.5×10^8个表达CAR的T细胞。在一些方面,可以基于国际骨髓瘤工作小组(IMWG)统一响应标准(例如,参见Kumar等人(2016)Lancet Oncol 17(8):e328-346)来评估对治疗(例如根据本文提供的方法)的特定反应。在一些实施方案中,实现特定结果(例如OR)的例示性剂量包括约5.0×10^7个表达CAR的T细胞。

在一些实施方案中,可监测治疗的毒性和/或副作用,且用于调整施用重组受体(例如CAR)、细胞及或组合物的剂量和/或频率。举例而言,可监测不良事件及实验室异常,并用于调整施用的剂量和/或频率。不良事件包括输注反应、细胞因子释放综合征(CRS)、神经毒性、巨噬细胞活化综合征及肿瘤裂解综合征(TLS)。此类事件中的任一者均可确立剂量限制性毒性及担保剂量减少和/或治疗终止。可用作确立施用的剂量和/或频率的指南的其他副作用或不良事件包括非血液不良事件,其包括(但不限于)疲乏、发热或发热性嗜中性粒细胞减少症、转氨酶增加持续固定持续时间(例如,小于或等于2周或者小于或等于7天)、头痛、骨痛、低血压、低氧、发冷、腹泻、恶心/呕吐、神经毒性(例如,混乱、失语、癫痫、抽搐、昏睡和/或意识状态改变)、弥散性血管内凝血、其他无症状非血液临床实验室异常,诸如电解质异常。可用作确立施用的剂量和/或频率的指南的其他副作用或不良事件包括血液不良事件,其包括(但不限于)嗜中性粒细胞减少症、白细胞减少症、血小板减少症、动物和/或B细胞发育不全及低γ球蛋白血症(hypogammaglobinemia)。

在一些实施方案中,根据提供的方法的治疗可导致较低的毒性速率和/或较低的毒性程度、毒性结果或症状、促进毒性的概况、因子或性质,例如与以下相关的症状或结果或指示以下的症状或结果:细胞因子释放综合症(CRS)或神经毒性,例如严重CRS或严重神经毒性,例如与施用其他疗法相比。

在某些实施方案中,在经基因工程改造的细胞含有结合分子或重组受体的情形下,向受试者施用范围为约一百万至约1000亿个细胞和/或该量的细胞/公斤的体重,诸如,例如约1百万至约500亿个细胞(例如约5百万个细胞、约2500万个细胞、约5亿个细胞、约10亿个细胞、约50亿个细胞、约200亿个细胞、约300亿个细胞、约400亿个细胞,或任何两个前述值所界定的范围),诸如约1千万至约1000亿个细胞(例如约2千万个细胞、约2500万个细胞、约

3千万个细胞、约4千万个细胞、约6千万个细胞、约7千万个细胞、约8千万个细胞、约9千万个细胞、约100亿个细胞、约250亿个细胞、约500亿个细胞、约750亿个细胞、约900亿个细胞，或任何两个前述值所界定的范围)，且在一些情况下为约1亿个细胞至约500亿个细胞(例如约1.2亿个细胞、约1.5亿个细胞、约2.5亿个细胞、约3亿个细胞、约3.5亿个细胞、约4.5亿个细胞、约5亿个细胞、约6亿个细胞、约6.5亿个细胞、约8亿个细胞、约9亿个细胞、约10亿个细胞、约12亿个细胞、约30亿个细胞、约300亿个细胞、约450亿个细胞或约500亿个细胞)或这类范围之间的任何值和/或该值/千克的个体体重。此外，剂量可视疾病或病症和/或患者和/或其他治疗特有的性质而变化。

在一些实施方案中，该方法包括施用一定剂量的经工程改造的细胞或包含一定剂量的经工程改造的细胞的组合物。在一些实施方案中，经工程改造的细胞或包含经工程改造的细胞的组合物可以用于治疗方案中，其中治疗方案包括施用一定剂量的经工程改造的细胞或包含一定剂量的经工程改造的细胞的组合物。在一些实施方案中，该剂量可以包含例如特定数量或范围的表达重组受体的T细胞、总T细胞或总外周血单核细胞(PBMC)，例如本文所述的任何数量的此类细胞。在一些实施方案中，可以施用含有一定剂量的细胞的组合物。在一些方面中，细胞群体或细胞组合物中表达CAR的细胞的数目、数量或比例可通过检测替代性标志物(例如通过流式细胞术或其他手段)，或通过检测特异性结合至本文所提供的结合分子或受体的经标记的分子(诸如经标记的抗原)的结合来评估。

在一些实施方案中，例如，在受试者是人类的情况下，剂量包括多于约$1x10^6$个总的表达重组受体(例如CAR)的细胞、T细胞或外周血单核细胞(PBMC)和少于约$2x10^9$个的总的表达重组受体(例如CAR)的细胞、T细胞或外周血单核细胞(PBMC)，例如在约$2.5x10^7$至约$1.2x10^9$范围内的此类细胞，例如$2.5x10^7$、$5x10^7$、$1.5x10^8$、$3x10^8$、$4.5x10^8$、$8x10^8$或$1.2x10^9$个总的此类细胞，或上述任何两个值之间的范围内。

在一些实施方案中，基因工程改造的细胞的剂量包括介于在或约2.5×10^7个表达CAR的T细胞、总T细胞或总外周血单核细胞(PBMC)与在或约1.2×10^9个表达CAR的T细胞、总T细胞或总PBMC，介于在或约$5.0x10^7$个表达CAR的T细胞与在或约$4.5x10^8$个表达CAR的T细胞、总T细胞或总外周血单核细胞(PBMC)之间，介于在或约$1.5x10^8$个表达CAR的T细胞与在或约$3.0x10^8$个表达CAR的T细胞、总T细胞或总PBMC之间(包括端点值)。在一些实施方案中，数量是关于总数量CD3+或CD8+的数量，在某些情况下还关于表达CAR(例如CAR+)的细胞。在一些实施方案中，所述剂量包含从或从约2.5×10^7至或至约1.2×10^9个CD3+或CD8+总T细胞或CD3+或CD8+表达CAR的细胞，从或从约5.0×10^7至或至约$4.5x10^8$个CD3+或CD8+总T细胞或CD3+或CD8+表达CAR的细胞，或从或从约$1.5x10^8$至或至约$3.0x10^8$个CD3+或CD8+总T细胞或CD3+或CD8+表达CAR的细胞(包括端点值)。

在一些实施方案中，该剂量的T细胞包括CD4+ T细胞、CD8+ T细胞或CD4+且CD8+ T细胞。

在一些实施方案中，例如，在受试者是人类的情况下，该剂量的CD8+T细胞，包括包括CD4+且CD8+ T细胞的剂量的情况，包括介于在或约1×10^6个与在或约2×10^9个总表达重组受体(例如CAR)的CD8+细胞之间，例如，处于在或约$5x10^7$至在或约$4.5x10^8$个此类细胞的范围内，例如在或约$2.5x10^7$、在或约$5x10^7$个、在或约$1.5x10^8$、在或约$3x10^8$、在或约$4.5x10^8$、在或约$8x10^8$、或在或约$1.2x10^9$个总此类细胞，或在前述任两个值之间的范围。

在一些实施方案中，将所述剂量的细胞，例如表达重组受体的T细胞，以单剂量施用给受试者，或者在两周、一个月、三个月、六个月、1年或更长时间的时间内仅施用一次。在一些实施方案中，向患者施用多个剂量，并且每个剂量或总剂量可以在任何前述值内。在一些实施方案中，用于施用的工程改造的细胞或用于施用的工程改造的细胞的组合物表现出指示细胞健康或与细胞健康状况一致的特性。在一些实施方案中，此类剂量的CAR+细胞中的70％、75％、80％、85％或90％或约或至少或至少约70％、75％、80％、85％或90％表现出指示细胞健康或生物学活性CAR细胞的一种或多种特性或表型，例如不存在凋亡标记物的表达。

在特定的实施方案中，表型是或包括不存在凋亡和/或不存在细胞正在经历凋亡过程的指征。凋亡是程序性细胞死亡的过程，包括一系列定型的形态和生化事件，这些事件导致特征性的细胞变化和死亡，包括出泡、细胞皱缩、核碎裂、染色质浓缩、染色体DNA断裂和整体mRNA衰变。在一些方面中，凋亡的早期阶段可以通过某些半胱天冬酶(例如半胱天冬酶2、8、9和10)的活化来指示。在一些方面中，凋亡的中期至后期的特征在于进一步的膜完整性的丧失、染色质浓缩和DNA断裂，包括生化事件，例如半胱天冬酶3、6和7的活化。

在特定的实施方案中，该表型是与程序性细胞死亡相关的一种或多种因子的阴性表达，例如已知引发细胞凋亡的促凋亡因子，例如死亡受体途径的成员、线粒体(固有)途径的活化的成员，例如Bcl-2家族成员，例如Bax、Bad和Bid，以及半胱天冬酶。在某些实施方案中，表型是不存在指示剂，例如膜联蛋白V分子或通过TUNEL染色，当与细胞组合物一起孵育或接触时，其将优先结合经历凋亡的细胞。在一些实施方案中，该表型是或包括一种或多种指示细胞中凋亡状态的标志物的表达。在一些实施方案中，表型是缺乏半胱天冬酶(例如半胱天冬酶3)的表达和/或活化。在一些方面中，半胱天冬酶3的活化指示凋亡的增加或恢复。在某些实施方案中，半胱天冬酶的活化可以通过已知方法检测。在一些实施方案中，可以将与活化的半胱天冬酶特异性结合(即与经切割的多肽特异性结合)的抗体用于检测半胱天冬酶的活化。在特定的实施方案中，表型是或包括活性半胱天冬酶3。在一些实施方案中，凋亡的标志物是检测细胞中与凋亡相关的特征的试剂。在某些实施方案中，试剂是膜联蛋白V分子。

在一些实施方案中，包含用于施用的工程改造的细胞的组合物包含一定数量或一定量的细胞，这些细胞表现出指示细胞健康或与细胞健康一致的表型。在任何实施方案中的一些中，所述剂量的经工程改造的T细胞中少于约25％、20％、15％、10％、9％、8％、7％、6％、5％、4％、3％、2％或1％的表达CAR的T细胞表达凋亡标志物，任选地膜联蛋白V或活性半胱天冬酶3。在任何实施方案中的一些中，所述剂量的经工程改造的T细胞中少于5％、4％、3％、2％或1％的表达CAR的T细胞表达膜联蛋白V或活性半胱天冬酶3。

在一些实施方案中，施用的细胞是经改造以表达结合BCMA的重组受体例如CAR的免疫细胞。在一些实施方案中，免疫细胞是T细胞。在一些实施方案中，所施用的细胞是CD4+ T细胞。在一些实施方案中，所施用的细胞是CD8+ T细胞。在一些实施方案中，所施用的细胞是CD4+和CD8+ T细胞的组合，例如CD4+CAR T细胞和CD8+CAR T细胞的组合，在某些方面，它们在同一容器或细胞组合物或悬浮液中。在一些实例中，所施用的CD4+细胞与CD8+细胞的比率(CD4:CD8)，例如悬浮液或组合物或容器内的比率，为1:10,1:9,1:8,1:7,1:6,1:5,1:4,1:3,1:2,1:1,2:1,3:1,4:1,5:1,6:1,7:1,8:1,9:1,10:1。在一些实施方案中，该比率在1:3

与3:1之间,或介于在或约1:4与在或约4:1之间,或介于在或约1:3至在或约3:1之间,或介于在或约1:2与在或约2:1之间,或任何此类比率,在容许误差率之内。在一些方面,在接受治疗的受试者中和/或从中取样和处理以产生细胞组合物的受试者中,CD4+CAR-T细胞与CD8+CAR-T细胞的比率或CD4+与CD8+细胞的比率在所需范围内,例如介于在或约1:4与在或约4:1之间,或介于在或约1:3于在或约3:1之间,或介于在或约1:2与在或约2:1之间,或给定百分比的此类受试者处于所需比率之内,例如至少65%、至少70%、至少75%或至少80%或至少85%或至少90%或至少95%的此类受试者处于所需比率之内。

在一些实施方案中,细胞、结合分子或重组受体作为组合治疗的一部分进行施用,诸如与另一种治疗性干预(诸如另一种抗体或经工程改造的细胞或受体或试剂,诸如细胞毒性剂或治疗剂)同时进行施用或以任何次序依序进行施用。

在一些实施方案中,细胞、结合分子和/或重组受体与另一或多种治疗剂一起共施用或与另一种治疗性干预结合,同时或以任何次序依序共施用。在一些情形下,细胞与另一种疗法在足够接近的时间上共施用,以使得细胞群体增强另一或多种治疗剂的作用,或反之亦然。在一些实施方案中,细胞、结合分子和/或重组受体在另一或多种治疗剂之前进行施用。在一些实施方案中,细胞、结合分子和/或重组受体在另一或多种治疗剂之后进行施用。

在一些实施方案中,个体可在白细胞去除术之后及在淋巴细胞耗乏化学疗法之前接受桥接疗法(bridging therapy)。治疗医师可在制造所提供的组合物或细胞期间决定桥接疗法是否为必要的,例如对于疾病控制为必要的。在一些实施方案中,桥接疗法不包括生物试剂,诸如抗体(例如达雷木单抗(Daratumumab))。在一些实施方案中,桥接疗法在淋巴细胞耗乏起始之前中断。在一些实施方案中,桥接疗法在淋巴细胞耗乏之前1天、2天、3天、4天、5天、7天、10天、14天、21天、28天、45天或60天时中断。

在一些方面中,一旦向哺乳动物(例如人类)施用细胞,则通过多种已知方法中的任一者来量测经工程改造的细胞群体和/或抗体的生物活性。评定参数包括在体内(例如通过成像)或离体(例如通过ELISA或流式细胞术)评定的经工程改造或天然的T细胞或其他免疫细胞对抗原的特异性结合。在某些实施方案中,经工程改造的细胞破坏靶细胞的能力可使用本领域已知的任何适合的方法来加以量测,诸如以下文献中所描述的细胞毒性分析:例如Kochenderfer等人,J.Immunotherapy,32(7):689-702(2009),及Herman等人J.Immunological Methods,285(1):25-40(2004)。在某些实施方案中,细胞的生物活性还可通过分析某些细胞因子(诸如CD 107a、IFNγ、IL-2及TNF)的表达和/或分泌来加以量测。在一些方面中,生物活性通过评定临床结果(诸如肿瘤负荷或负载的减小)来加以量测。

在某些实施方案中,经工程改造的细胞以多种方式进行修饰,以使得其治疗或预防功效增加。举例而言,在一些实施方案中,由群体表达的经工程改造的CAR或TCR直接或经由接头间接与靶向部分缀合。使化合物(例如CAR或TCR)与靶向部分缀合的实践为本领域已知的。参见例如Wadwa等人,J.Drug Targeting,3(2):111(1995),及美国专利5,087,616。

B.组合疗法

还提供组合疗法的方法,其包括BCMA结合重组受体(例如CAR)、表达重组受体(例如CAR)的经工程改造的细胞、多种表达这类受体的经工程改造的细胞和/或包含其的组合物的施用或用途诸如治疗及预防用途。

在一些实施方案中,本文所描述的BCMA结合重组受体(例如嵌合抗原受体)和/或表达

这类分子(例如重组受体)的经工程改造的细胞作为组合治疗或组合疗法的一部分进行施用,诸如与另一或多种治疗性干预同时进行施用、以任何次序依序或间歇地进行施用。在一些实施方案中,另一或多种治疗性干预包括例如抗体、经工程改造的细胞、受体和/或试剂,诸如表达重组受体的细胞,和/或细胞毒性剂或治疗剂,例如化学治疗剂。在一些实施方案中,组合疗法包括施用另一或多种试剂、疗法和/或治疗,例如本文所描述的另外的药剂、疗法和/或治疗中的任一者。在一些实施方案中,组合疗法包括施用另一或多种用于治疗或疗法的试剂,诸如免疫调节剂、免疫检查点抑制剂、腺苷通路或腺苷受体拮抗剂或激动剂、及激酶抑制剂。在一些实施方案中,组合治疗或组合疗法包括另外的治疗,诸如手术治疗、移植和/或放射疗法。还提供组合治疗或组合疗法的方法,其包括本文所描述的结合BCMA的重组受体(例如CAR)、细胞和/或组合物及另一或多种治疗性干预。

在一些实施方案中,用于组合治疗或组合疗法的另外的药剂增强、加强和/或促进结合分子、重组受体、细胞和/或组合物的治疗作用的功效和/或安全性。在一些实施方案中,另外的药剂增强或改善所施用的细胞(例如表达结合分子或重组受体的细胞)的功效、存活期或存留性。在一些实施方案中,另外的药剂是选自以下当中:蛋白质磷酸酶抑制剂、激酶抑制剂、细胞因子、免疫调节剂或降低调节性T(Treg)细胞的水平或活性的试剂。在一些实施方案中,另外的药剂借助于减轻或改善所施用的结合分子、重组受体、细胞和/或组合物的不良作用来增强其安全性。在一些实施方案中,另外的药剂可治疗相同的疾病、病状或伴随疾病。在一些实施方案中,另外的药剂可改善、减轻或消除与施用重组受体、细胞和/或组合物(例如CAR表达性细胞)相关联的一或多种毒性、不良作用或副作用。

在一些实施方案中,疼痛控制药物治疗(诸如对乙酰氨基酚)或抗组胺剂(诸如苯海拉明)可在施用本文所提供的重组受体、细胞或组合物之前、期间或之后进行施用,以改善或减轻或消除与治疗相关联的轻微副作用。在一些实例中,可施用红细胞及血小板输注和/或集落刺激因子,减轻或消除与施用重组受体、细胞和/或组合物(例如CAR表达性细胞)相关联的一或多种毒性、不良作用或副作用。在一些实施方案中,可施用预防性或经验性抗感染剂(例如,用于肺囊虫肺炎[PCP]预防的甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲恶唑、广谱抗生素、抗真菌剂或用于发热性中性粒细胞减少症的抗病毒剂)以治疗由治疗引起的副作用。在一些实例中,当必要时,可提供预防药以治疗由于治疗而发生的淋巴细胞减少症和/或中性粒细胞减少症。

在一些实施方案中,另外的疗法、治疗或药剂包括化学疗法、放射线疗法、手术、移植、过继性细胞疗法、抗体、细胞毒性剂、化学治疗剂、细胞因子、生长抑制剂、抗激素剂、激酶抑制剂、抗血管生成剂、保心药、免疫刺激剂、免疫抑制剂、免疫检查点抑制剂、抗生素、血管生成抑制剂、代谢调节剂或其他治疗剂,或其任何组合。在一些实施方案中,另外的药剂为蛋白质、肽、核酸、小分子药剂、细胞、毒素、脂质、碳水化合物或其组合,或任何其他类型的治疗剂,例如辐射。在一些实施方案中,另外的疗法、药剂或治疗包括手术、化学疗法、放射线疗法、移植,施用表达重组受体(例如CAR)的细胞、激酶抑制剂、免疫检查点抑制剂、mTOR通路抑制剂、免疫抑制剂、免疫调节剂、抗体、免疫烧蚀剂、抗体和/或其抗原结合片段、抗体缀合物、其他抗体疗法、细胞毒素、类固醇、细胞因子、肽疫苗、激素疗法、抗代谢物、代谢调节剂、抑制钙依赖性磷酸酶钙调磷酸酶或p70S6激酶FK506或抑制p70S6激酶的药物、烷基化剂、蒽环霉素(anthracycline)、长春花生物碱(vinca alkaloid)、蛋白酶体抑制剂、GITR激

动剂、蛋白质酪氨酸磷酸酶抑制剂、蛋白激酶抑制剂、溶瘤病毒和/或其它类型的免疫疗法。在一些实施方案中，另外的药剂或治疗为骨髓移植、使用化学治疗剂(诸如氟达拉滨(fludarabine))的T细胞烧蚀疗法、外部射束放射线疗法(XRT)、环磷酰胺和/或抗体疗法。

在一些实施方案中，细胞、BCMA结合重组受体和/或组合物(例如CAR表达性细胞)与其他经工程改造的细胞(例如其他CAR表达性细胞)组合施用。在一些实施方案中，另外的药剂为激酶抑制剂，例如布鲁东氏酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase，Btk)的抑制剂，例如依鲁替尼(ibrutinib)。在一些实施方案中，另外的药剂为腺苷通路或腺苷受体拮抗剂或激动剂。在一些实施方案中，另外的药剂为免疫调节剂，诸如沙利度胺沙利度胺衍生物(例如来那度胺(lenalidomide))。在一些实施方案中，另外的药剂为γ分泌酶抑制剂，诸如抑制或减少细胞(诸如肿瘤/癌细胞)上的γ分泌酶标靶(例如BCMA)的膜内切割的γ分泌酶抑制剂。在一些实施方案中，另外的疗法、药剂或治疗为细胞毒性剂或化学治疗剂、生物疗法(例如抗体(例如单克隆抗体)或细胞疗法)或抑制剂((例如激酶抑制剂)。

在一些实施方案中，另外的药剂为化学治疗剂。例示性化学治疗剂包括蒽环霉素(例如阿霉素，诸如脂质体阿霉素)；长春花生物碱(例如长春碱、长春新碱、长春地辛(vindesine)、长春瑞滨(vinorelbine))；烷基化剂(例如环磷酰胺、氮烯咪胺(decarbazine)、美法仑(melphalan)、异环磷酰胺、替莫唑胺(temozolomide))；免疫细胞抗体(例如阿仑单抗(alemtuzumab)、吉妥珠单抗(gemtuzumab)、利妥昔单抗、托西莫单抗(tositumomab))；抗代谢物(包括例如叶酸拮抗剂、嘧啶类似物、嘌呤类似物及腺苷脱氨酶抑制剂，诸如氟达拉滨)；TNFR糖皮质激素诱导的TNFR相关蛋白(GITR)激动剂；蛋白酶体抑制剂(例如阿克拉霉素(aclacinomycin)A、胶毒素(gliotoxin)或硼替佐米(bortezomib))；免疫调节药，诸如沙利度胺或沙利度胺衍生物(例如来那度胺)。

在一些实施方案中，另外的疗法或治疗为细胞疗法，例如过继性细胞疗法。在一些实施方案中，另外的疗法包括施用经工程改造的细胞，例如另外的CAR表达性细胞。在一些实施方案中，另外的经工程改造的细胞为表达与本文所提供的经工程改造的细胞(例如抗BCMA CAR表达性细胞)相同或不同的重组受体的CAR表达性细胞。在一些实施方案中，在另外的经工程改造的细胞上表达的重组受体(例如CAR)识别不同抗原和/或表位。在一些实施方案中，在另外的经工程改造的细胞上表达的重组受体(例如CAR)识别与本文所描述的重组受体相同的抗原(例如BCMA)的不同表位。在一些实施方案中，在另外的经工程改造的细胞上表达的重组受体(例如CAR)识别不同抗原(例如不同肿瘤抗原)或抗原的组合。举例而言，在一些实施方案中，在另外的经工程改造的细胞上表达的重组受体(例如CAR)靶向表达早期谱系标记物的癌细胞(例如癌症干细胞)，而其他CAR表达性细胞靶向表达晚期谱系标记物的癌细胞。在此类实施方案中，另外的经工程改造的细胞在施用(例如输注)本文所描述的CAR表达性细胞之前、与其并行或在其之后进行施用。在一些实施方案中，另外的经工程改造的细胞表达同种异体CAR。

在一些实施方案中，一或多个CAR分子的构造包含一个初级细胞内信号传导域及两个或更多个(例如2、3、4或5或更多个)共刺激信号传导域。在一些实施方案中，所述CAR分子中的一或多个可具有相同或不同的初级细胞内信号传导域、相同或不同的共刺激信号传导域或相同数目或不同数目个共刺激信号传导域。在一些实施方案中，所述CAR分子中的一或多个可被构造为分离(split)的CAR，其中所述CAR分子中的一种包含抗原结合域及共刺激域

(例如4-1BB),而另一种CAR分子包含抗原结合域及初级细胞内信号传导域(例如CD3ζ)。

在一些实施方案中,另外的药剂为经工程改造以表达抗BCMA结合分子中的一或多者的细胞和/或经工程改造以表达另外的靶向不同抗原的结合分子(例如重组受体,例如CAR)的细胞中的任一者。在一些实施方案中,另外的药剂包括本文所描述,例如在章节I.C中所描述的细胞或多种细胞中的任一者。在一些实施方案中,另外的药剂为经工程改造以表达靶向不同表位和/或抗原(例如与疾病或病状相关联的不同抗原)的重组受体(例如CAR)的细胞。在一些实施方案中,另外的药剂为经工程改造以表达靶向在多发性骨髓瘤中表达的第二或另外的抗原(例如CD38、CD138、CS-1、BAFF-R、TACI和/或FcRH5)的重组受体(例如CAR)的细胞。

在一些实施方案中,另外的药剂为免疫调节剂。在一些实施方案中,组合疗法包括免疫调节剂,其可对抗肿瘤免疫反应(例如来自所施用的经工程改造的细胞的抗肿瘤免疫反应)进行刺激、扩大和/或以其他方式增强,诸如通过抑制免疫抑制信号传导或增强免疫刺激信号传导。在一些实施方案中,免疫调节剂为肽、蛋白质或为小分子。在一些实施方案中,蛋白质可为融合蛋白或重组蛋白。在一些实施方案中,免疫调节剂结合于免疫标靶,诸如在免疫细胞(诸如T细胞、B细胞或抗原呈递细胞)上表达的细胞表面受体。举例而言,在一些实施方案中,免疫调节剂为抗体或抗原结合抗体片段、融合蛋白、小分子或多肽。在一些实施方案中,重组受体、细胞和/或组合物与另外的药剂组合施用,所述另外的药剂为抗体或其抗原结合片段(诸如单克隆抗体)。

在一些实施方案中,免疫调节剂阻断、抑制或抵消免疫检查点通路的组分。免疫系统具有多种涉及维持自身耐受性及用于调节免疫反应的抑制性通路。肿瘤可使用某些免疫检查点通路作为主要免疫耐药性机制,尤其针对对肿瘤抗原具特异性的T细胞(Pardoll(2012)Nature Reviews Cancer 12:252-264)例如经工程改造的细胞,诸如CAR表达性细胞。因为多种此类免疫检查点通过配体-受体相互作用起始,所以其可容易地由针对这类配体和/或其受体的抗体阻断。

因此,使用阻断免疫检查点通路的拮抗分子(诸如小分子、核酸抑制剂(例如RNAi)或抗体分子)的疗法正在成为有前景的用于癌症及其他疾病的免疫疗法途径。与大部分抗癌剂对比,检查点抑制剂未必直接靶向肿瘤细胞,而实际上靶向淋巴细胞受体或其配体以便增强免疫系统的内源性抗肿瘤活性。

如本文所用,术语"免疫检查点抑制剂"是指完全或部分地减少、抑制、干扰或调节一或多种检查点蛋白质的分子。检查点蛋白质调控T细胞活化或功能。这类蛋白质负责T细胞反应的共刺激或抑制性相互作用。免疫检查点蛋白质调控且维持自身耐受性以及生理免疫反应的持续时间及幅度。在一些实施方案中,可向受试者施用另外的可增强或加强针对疾病或病状(例如癌症,诸如本文所描述的任何癌症)的免疫反应,例如由本文所提供的BCMA结合重组受体、细胞和/或组合物实现的免疫反应。

免疫检查点抑制剂包括以统计学上显著的方式阻断或抑制免疫系统的抑制通路的任何药剂。此类抑制剂可包括小分子抑制剂或可包括抗体或其抗原结合片段,其结合于且阻断或抑制免疫检查点受体、配体和/或受体-配体相互作用。在一些实施方案中,调节、增强和/或刺激特定受体可克服免疫检查点通路组分。可成为阻断、抑制、调节、增强和/或刺激的目标的例示性免疫检查点分子包括(但不限于)PD-1(CD279)、PD-L1(CD274、B7-H1)、PDL2

(CD273、B7-DC)、CTLA-4、LAG-3(CD223)、TIM-3、4-1BB(CD137)、4-1BBL(CD137L)、GITR(TNFRSF18、AITR)、CD40、OX40(CD134、TNFRSF4)、CXCR2、肿瘤相关抗原(TAA)、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、GAL9、B7H3、B7H4、VISTA、KIR、284(属于CD2分子家族且表达于所有NK、γ6及记忆CD8+(αβ)T细胞上)、CD160(还称为BY55)、CGEN-15049、CEACAM(例如CEACAM-1、CEACAM-3和/或CEACAM-5)、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3(CD276)、B7-H4(VTCN1)、HVEM(TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、I类MHC、II类MHC、GAL9、腺苷及转化生长因子受体(TGFR;例如TGFRβ)。免疫检查点抑制剂包括抗体或其抗原结合片段或其他结合蛋白,其结合于且阻断或抑制和/或增强或刺激任何所述分子中的一或多者的活性。

例示性免疫检查点抑制剂包括Tremelimumab(CTLA-4阻断抗体,还称为ticilimumab、CP-675,206)、抗OX40、PD-L1单克隆抗体(抗B7-H1;MEDI4736)、MK-3475(PD-1阻断剂)、纳武单抗(抗PD-1抗体)、CT-011(抗PD-1抗体)、BY55单克隆抗体、AMP224(抗PD-L1抗体)、BMS-936559(抗PD-L1抗体)、MPLDL3280A(抗PD-L1抗体)、MSB0010718C(抗PD-L1抗体)及伊匹单抗(抗CTLA-4抗体,还称为Yervoy®,MDX-010及MDX-101)。例示性免疫调节抗体包括(但不限于)达利珠单抗(Daclizumab)(Zenapax)、贝伐单抗(Avastin®)、巴利昔单抗、伊匹单抗、纳武单抗、帕姆单抗(pembrolizumab)、MPDL3280A、皮立珠单抗(Pidilizumab)(CT-011)、MK-3475、BMS-936559、MPDL3280A(阿特珠单抗(Atezolizumab))、Tremelimumab、IMP321、BMS-986016、LAG525、乌瑞鲁单抗(urelumab)、PF-05082566、TRX518、MK-4166、达西珠单抗(dacetuzumab)(SGN-40)、鲁卡木单抗(lucatumumab)(HCD122)、SEA-CD40、CP-870、CP-893、MEDI6469、MEDI6383、MOXR0916、AMP-224、MSB0010718C(艾维路单抗(Avelumab))、MEDI4736、PDR001、rHIgM12B7、尤洛库单抗(Ulocuplumab)、BKT140、瓦里木单抗(Varlilumab)(CDX-1127)、ARGX-110、MGA271、利瑞路单抗(lirilumab)(BMS-986015、IPH2101)、IPH2201、ARGX-115、埃玛图单抗(Emactuzumab)、CC-90002及MNRP1685A或其抗原结合片段。其他例示性免疫调节剂包括例如阿夫妥珠单抗(afutuzumab)(可购自Roche®);派非格司亭(pegfilgrastim)(Neulasta®);来那度胺(CC-5013,Revlimid®);沙利度胺(Thalomid®)、艾可米得(actimid)(CC4047);及IRX-2(包括白细胞介素1、白细胞介素2及干扰素γ在内的人类细胞因子的混合物,可购自IRX Therapeutics的CAS 951209-71-5)。

程序性细胞死亡1(PD-1)为在B细胞、NK细胞及T细胞中表达的免疫检查点蛋白质(Shinohara等人,1995,Genomics 23:704-6;Blank等人,2007,Cancer Immunol Immunother 56:739-45;Finger等人,1997,Gene 197:177-87;Pardoll(2012)Nature Reviews Cancer 12:252-264)。PD-1的主要作用为限制周边组织中的T细胞在发炎期间响应于感染的活性以及限制自体免疫。PD-1表达在活化T细胞中得到诱导,且PD-1与其内源性配体中的一者的结合用以通过抑制刺激性激酶来抑制T细胞活化。PD-1还用以抑制TCR“终止信号”。PD-1高度表达于Treg细胞上,且可在配体存在下增加其增殖(Pardoll(2012)Nature Reviews Cancer 12:252-264)。抗PD 1抗体已用于治疗黑素瘤、非小细胞肺癌、膀胱癌、前列腺癌、结肠直肠癌、头颈癌、三阴性乳腺癌、白血病、淋巴瘤及肾细胞癌(Topalian等人,2012,N EnglJ Med 366:2443-54;Lipson等人,2013,Clin Cancer Res 19:462-8;Berger等人,2008,Clin Cancer Res 14:3044-51;Gildener-Leapman等人,2013,Oral Oncol 49:1089-96;Menzies及Long,2013,Ther Adv Med Oncol 5:278-85)。例示性抗PD-1

抗体包括纳武单抗(BMS的Opdivo)、帕姆单抗(Merck的Keytruda)、皮立珠单抗(Cure Tech的CT-011)、帕博利珠单抗(lambrolizumab)(Merck的MK-3475)及AMP-224(Merck),纳武单抗(还称为Opdivo、BMS-936558或MDX1106;Bristol-Myers Squibb)为特异性阻断PD-1的全人类IgG4单克隆抗体。特异性结合于PD-1的纳武单抗(克隆5C4)及其它人类单克隆抗体描述于US 8,008,449及WO2006/121168中。皮立珠单抗(Pidilizumab)(CT-011;Cure Tech)为结合于PD-1的人源化IgG1k单克隆抗体。皮立珠单抗及其他人源化抗PD-1单克隆抗体描述于WO2009/101611中。帕姆单抗(先前称为拉立珠单抗,且还称为Keytruda、MK03475;Merck)为结合于PD-1的人源化IgG4单克隆抗体。帕姆单抗及其他人源化抗PD-1抗体描述于US 8,354,509及WO2009/114335中。其他抗PD-1抗体尤其包括AMP 514(Amplimmune),例如,US 8,609,089、US 2010028330、US 20120114649和/或US 20150210769中所描述的抗PD-1抗体。AMP-224(B7-DCIg;Amplimmune;例如描述于WO2010/027827及WO2011/066342中)为阻断PD-1与B7-H1之间相互作用的PD-L2 Fc融合可溶性受体。

PD-L1(还称为CD274及B7-H1)及PD-L2(还称为CD273及B7-DC)为PD-1的配体,其见于活化T细胞、B细胞、骨髓细胞、巨噬细胞及一些类型的肿瘤细胞上。抗肿瘤疗法已集中于抗PD-L1抗体。PD-1及PD-L1的复合物抑制CD8+ T细胞的增殖且减轻免疫反应(Topalian等人,2012,N Engl J Med 366:2443-54;Brahmer等人,2012,N Eng J Med 366:2455-65)。抗PD-L1抗体已用于治疗非小细胞肺癌、黑素瘤、结肠直肠癌、肾细胞癌、胰脏癌、胃癌、卵巢癌、乳腺癌及血液学恶性肿瘤(Brahmer等人,2012,N Eng J Med 366:2455-65;Ott等人,2013,Clin Cancer Res 19:5300-9;Radvanyi等人,2013,Clin Cancer Res 19:5541;Menzies及Long,2013,Ther Adv Med Oncol 5:278-85;Berger等人,2008,Clin Cancer Res 14:13044-51)。例示性抗PD-L1抗体包括MDX-1105(Medarex)、MEDI4736(Medimmune)、MPDL3280A(Genentech)、BMS-935559(Bristol-Myers Squibb)及MSB0010718C。MEDI4736(Medimmune)为结合于PD-L1且抑制配体与PD-1的相互作用的人类单克隆抗体。MDPL3280A(Genentech/Roche)为结合于PD-L1人类Fc经优化的IgG1单克隆抗体。MDPL3280A及针对PD-L1的其他人类单克隆抗体描述于美国专利第7,943,743号及美国公开案第20120039906号中。其他抗PD-L1结合剂包括YW243.55.S70(参见WO2010/077634)及MDX-1105(还称为BMS-936559,及例如,WO2007/005874中所描述的抗PD-L1结合剂)。

细胞毒性T淋巴细胞相关抗原(CTLA-4)还称为CD152,其为用以调控T细胞活化的共同抑制分子。CTLA-4为排他性地在T细胞上表达的免疫球蛋白超家族成员。CTLA-4用以抑制T细胞活化,且据报导抑制辅助T细胞活性且增强调节性T细胞免疫抑制活性。尽管CTLA-4的确切作用机制仍在研究中,但已表明其通过超过CD2而竞争结合于CD80及CD86 8以及向T细胞主动递送抑制剂信号来抑制T细胞活化(Pardoll(2012)Nature Reviews Cancer 12:252-264)。抗CTLA-4抗体已在临床试验中用于治疗黑素瘤、前列腺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌(Robert及Ghiringhelli,2009,Oncologist 14:848-61;Ott等人,2013,Clin Cancer Res 19:5300;Weber,2007,Oncologist 12:864-72;Wada等人,2013,J Transl Med 11:89)。抗CTLA-4的明显特征为抗肿瘤作用的动力学,其在生理反应所需要的初始治疗之后的滞后时段高达6个月。在一些情况下,在治疗起始之后,肿瘤可在发现减小之前实际上尺寸增加(Pardoll(2012)Nature Reviews Cancer 12:252-264)。例示性抗CTLA-4抗体包括伊匹单抗(Bristol-Myers Squibb)及Tremelimumab(Pfizer)。伊匹单抗最近已获得FDA

批准用于治疗转移性黑素瘤(Wada等人,2013,J Transl Med 11:89)。

淋巴细胞活化基因-3(LAG-3)还称为CD223,其为另一种免疫检查点蛋白质。LAG-3已与淋巴细胞活性的抑制相关联,且在一些情况下与淋巴细胞无变应性的诱导相关联。LAG-3表达于免疫系统中的多种细胞上,包括B细胞、NK细胞及树突状细胞。LAG-3为II类MHC受体的天然配体,其显著表达于黑素瘤浸润性T细胞上,包括具有强效免疫抑制活性的那些T细胞上。例示性抗LAG-3抗体包括BMS-986016(Bristol-Myers Squib),其为靶向LAG-3的单克隆抗体。IMP701(Immutep)为拮抗性LAG-3抗体,且IMP731(Immutep及GlaxoSmithKline)为耗乏性LAG-3抗体。其他LAG-3抑制剂包括IMP321(Immutep),其为LAG3的可溶性部分与Ig的重组融合蛋白,其结合于II类MHC分子且活化抗原呈递细胞(APC)。其他抗体描述于例如WO2010/019570及US 2015/0259420中。

已展示最初在活化Th1细胞上鉴别的T细胞免疫球蛋白结构域及黏蛋白结构域-3(TIM-3)为免疫反应的负调控子。TIM-3的阻断会促进T细胞介导的抗肿瘤免疫且在一系列小鼠肿瘤模型内具有抗肿瘤活性。TIM-3阻断与其他免疫治疗剂(诸如TSR-042、抗CD137抗体及其他)的组合在增加抗肿瘤作用中可为累加或协同的。TIM-3表达已与多种不同肿瘤类型(包括黑素瘤、NSCLC及肾癌)相关联,且另外,已展示瘤内TIM-3的表达与一系列肿瘤类型(包括NSCLC、宫颈癌及胃癌)的不良预后相关。TIM-3的阻断还在促进针对多种慢性病毒性疾病的免疫性增加中受关注。还已展示TIM-3与多种配体(包括半乳糖凝集素-9、磷脂酰丝氨酸及HMGB1)相互作用,但目前尚不清楚这类中的哪一个(若存在)在抗肿瘤反应的调控中相关。在一些实施方案中,靶向TIM-3的抗体、抗体片段、小分子或肽抑制剂可结合于TIM-3的IgV结构域以抑制与其配体的相互作用。抑制TIM-3的例示性抗体及肽描述于US 2015/0218274、WO2013/006490及US 2010/0247521中。其他抗TIM-3抗体包括RMT3-23的人源化型式(Ngiow等人,2011,Cancer Res,71:3540-3551)及克隆8B.2C12(Monney等人,2002,Nature,415:536-541)。抑制TIM-3及PD-1的双特异性抗体描述于US 2013/0156774中。

在一些实施方案中,另外的药剂为CEACAM抑制剂(例如CEACAM-1、CEACAM-3和/或CEACAM-5抑制剂)。在一些实施方案中,CEACAM的抑制剂为抗CEACAM抗体分子。例示性抗CEACAM-1抗体描述于WO 2010/125571、WO 2013/082366、WO 2014/059251及WO 2014/022332中,例如单克隆抗体34B1、26H7及5F4;或其重组形式,如例如US 2004/0047858、US 7,132,255及WO 99/052552中所描述。在一些实施方案中,抗CEACAM抗体结合于CEACAM-5,如例如Zheng等人PLoS One.(2011)6(6):e21146)中所描述,或与CEACAM-1及CEACAM-5交叉反应,如例如WO 2013/054331及US 2014/0271618中所描述。

4-1BB还称为CD137,其为属于TNFR超家族的跨膜糖蛋白。4-1BB受体存在于活化T细胞及B细胞及单核细胞上。例示性抗4-1BB抗体为乌瑞鲁单抗(BMS-663513),其具有潜在免疫刺激及抗赘生活性。

肿瘤坏死因子受体超家族成员4(TNFRSF4)还称为OX40及CD134,其为TNFR超家族的另一个成员。OX40不会组成性表达于静息初始T细胞上,且充当二级共刺激免疫检查点分子。例示性抗OX40抗体为MEDI6469及MOXR0916(RG7888,Genentech)。

在一些实施方案中,另外的药剂包括减少调节性T细胞(Treg)群体的分子。减少(例如耗乏)Treg细胞的数目的方法为本领域已知的,且包括例如CD25耗乏、环磷酰胺施用及调节糖皮质激素诱导的TNFR家族相关基因(GITR)功能。GITR为在活化T细胞上被上调的TNFR超

家族的成员，其增强免疫系统。在单采血液成分法之前或在施用经工程改造的细胞(例如CAR表达性细胞)之前减少受试者中Treg细胞的数目可减少肿瘤微环境中不合需要的免疫细胞(例如Treg)的数目且降低受试者的复发风险。在一些实施方案中，另外的药剂包括靶向GITR和/或调节GITR功能的分子，诸如GITR激动剂和/或耗乏调节性T细胞(Treg)的GITR抗体。在一些实施方案中，另外的药剂包括环磷酰胺。在一些实施方案中，GITR结合分子和/或调节GITR功能的分子(例如GITR激动剂和/或耗乏Treg的GITR抗体)在经工程改造的细胞(例如CAR表达性细胞)之前进行施用。举例而言，在一些实施方案中，GITR激动剂可在细胞单采血液成分法之前进行施用。在一些实施方案中，环磷酰胺在施用(例如，输注或再输注)经工程改造的细胞(例如CAR表达性细胞)之前或在细胞单采血液成分法之前向受试者进行施用。在一些实施方案中，环磷酰胺及抗GITR抗体在施用(例如，输注或再输注)经工程改造的细胞(例如CAR表达性细胞)之前或在细胞单采血液成分法之前向个体进行施用。

在一些实施方案中，另外的药剂为GITR激动剂。例示性GITR激动剂包括例如GITR融合蛋白及抗GITR抗体(例如二价抗GITR抗体)，诸如，例如美国专利第6,111,090号、欧洲专利第090505B 1号、美国专利第8,586,023号、PCT公开案第WO 2010/003118号及第2011/090754号中所描述的GITR融合蛋白，或例如美国专利第7,025,962号、欧洲专利第1947183B1号、美国专利第7,812,135号、美国专利第8,388,967号、美国专利第8,591,886号、欧洲专利第EP 1866339号、PCT公开案第WO 201I/028683号、PCT公开案第WO 2013/039954号、PCT公开案第WO2005/007190号、PCT公开案第WO 2007/133822号、PCT公开案第WO2005/055808号、PCT公开案第WO 99/40196号、PCT公开案第WO 200I/03720号、PCT公开案第WO99/20758号、PCT公开案第WO2006/083289号、PCT公开案第WO 2005/115451号、美国专利第7,618,632号及PCT公开案第WO 2011/051726号中所描述的抗GITR抗体。例示性抗GITR抗体为TRX518。

在一些实施方案中，另外的药剂增强所施用的细胞(例如CAR表达性细胞)的肿瘤浸润或反式迁移(transmigration)。举例而言，在一些实施方案中，另外的药剂刺激CD40，诸如CD40L，例如重组人类CD40L。分化簇40(CD40)也为TNFR超家族的成员。CD40为见于抗原呈递细胞上的共刺激蛋白质，且介导广泛多种免疫及炎性反应。CD40还表达于一些恶性肿瘤上，其中其促进增殖。例示性抗CD40抗体为达西珠单抗(dacetuzumab)(SGN-40)、鲁卡木单抗(Novartis，拮抗剂)、SEA-CD40(Seattle Genetics)及CP-870,893。在一些实施方案中，增强肿瘤浸润的另外的药剂包括酪氨酸激酶抑制剂逊尼替尼(sunitnib)、肝素酶和/或趋化因子受体，诸如CCR2、CCR4及CCR7。

在一些实施方案中，另外的药剂包括沙利度胺药物或其类似物和/或其衍生物，诸如来那度胺、泊马度胺(pomalidomide)或阿普司特(apremilast)。参见例如Bertilaccio等人，Blood(2013)122:4171;Otahal等人，Oncoimmunology(2016)5(4):e1115940;Fecteau等人，Blood(2014)124(10):1637-1644;及Kuramitsu等人，Cancer Gene Therapy(2015)22:487-495)。来那度胺((RS)-3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮;还称为Revlimid)为沙利度胺的合成衍生物，且具有多种免疫调节作用，包括在T细胞与抗原呈递细胞(APC)之间强制执行免疫突触形成。举例而言，在一些情况下，来那度胺调节T细胞反应且引起白细胞介素(IL)-2在CD4+及CD8+ T细胞中的产生有所增加，诱导T辅助(Th)反应自Th2移位至Th1，抑制调节性T细胞亚群(Treg)的扩增，及改善滤泡性淋巴瘤及慢性淋巴细胞性白血病(CLL)中免疫突触的机能(Otahal等人，Oncoimmunology(2016)5(4):

e1115940)。来那度胺在患有多发性骨髓瘤(MM)的患者中还具有直接杀肿瘤活性,且直接及通过影响见于淋巴组织微环境中的支持性细胞(诸如呵护养细胞(nurse-like cell)来间接调节CLL肿瘤细胞的存活期。来那度胺还可响应于经由CD3连接的T细胞活化或树突状细胞介导的活化而增强T细胞增殖及干扰素-γ产生。来那度胺还可诱导恶性B细胞表达更高水平的免疫刺激性分子(诸如CD80、CD86、HLA-DR、CD95及CD40)(Fecteau等人,Blood(2014)124(10):1637-1644)。在一些实施方案中,来那度胺以每日约1mg至约20mg,例如约1mg至约10mg、约2.5mg至约7.5mg、约5mg至约15mg,诸如每日约5mg、10mg、15mg或20mg的剂量进行施用。在一些实施方案中,来那度胺以约10μg/kg至5mg/kg,例如约100μg/kg至约2mg/kg、约200μg/kg至约1mg/kg、约400μg/kg至约600μg/kg,诸如约500μg/kg的剂量进行施用。在一些实施方案中,利妥昔单抗以约350-550mg/m^2(例如,350-375、375-400、400-425、425-450、450-475或475-500mg/m^2)的剂量进行施用,例如静脉内施用。在一些实施方案中,来那度胺以低剂量进行施用。

在一些实施方案中,另外的药剂为B细胞抑制剂。在一些实施方案中,另外的药剂为选自以下当中的一或多种B细胞抑制剂:CD10、CD19、CD20、CD22、CD34、CD123、CD79a、CD79b、CD179b、FLT-3或ROR1的抑制剂,或其组合。在一些实施方案中,B细胞抑制剂为抗体(例如单或双特异性抗体)或其抗原结合片段。在一些实施方案中,另外的药剂为表达靶向B细胞标靶的重组受体的经工程改造的细胞,这类B细胞标靶例如CD10、CD19、CD20、CD22、CD34、CD123、CD79a、CD79b、CD179b、FLT-3或ROR1。

在一些实施方案中,另外的药剂为CD20抑制剂,例如抗CD20抗体(例如抗CD20单或双特异性抗体)或其片段。例示性抗CD20抗体包括(但不限于)利妥昔单抗、奥伐木单抗(ofatumumab)、奥克珠单抗(ocrelizumab)(还称为GA101或RO5072759)、维托珠单抗(veltuzumab)、欧比托珠单抗(obinutuzumab)、TRU-015(Trubion Pharmaceuticals)、奥卡拉珠单抗(ocaratuzumab)(还称为AME-133v或奥卡拉珠单抗)及Pro131921(Genentech)。参见例如Lim等人Haematologica.(2010)95(1):135-43。在一些实施方案中,抗CD20抗体包含利妥昔单抗。利妥昔单抗为结合于CD20且引起CD20表达性细胞的细胞溶解的嵌合小鼠/人类单克隆抗体IgG1κ。在一些实施方案中,另外的药剂包括利妥昔单抗。在一些实施方案中,CD20抑制剂为小分子。

在一些实施方案中,另外的药剂为CD22抑制剂,例如抗CD22抗体(例如抗CD22单或双特异性抗体)或其片段。例示性抗CD22抗体包括依帕珠单抗(epratuzumab)及RFB4。在一些实施方案中,CD22抑制剂为小分子。在一些实施方案中,抗体为单特异性抗体,其任选地与第二药剂(诸如化学治疗剂)结合。举例而言,在一些实施方案中,抗体为抗CD22单克隆抗体-MMAE缀合物(例如DCDT2980S)。在一些实施方案中,抗体为抗CD22抗体的scFv,例如抗体RFB4的scFv。在一些实施方案中,scFv与假单胞菌外毒素-A(例如BL22)的全部或片段融合。在一些实施方案中,scFv与假单胞菌外毒素-A(例如moxetumomab pasudotox)的全部或片段(例如38kDa片段)融合。在一些实施方案中,抗CD22抗体为抗CD19/CD22双特异性抗体,其任选地与毒素缀合。举例而言,在一些实施方案中,抗CD22抗体包含抗CD19/CD22双特异性部分(例如,两个scFv配体,其识别人类CD19及CD22),其任选地连接于白喉毒素(DT)的全部或一部分,例如白喉毒素(DT)的前389个氨基酸,DT 390,例如配体定向毒素,诸如DT2219ARL)。在一些实施方案中,双特异性部分(例如,抗CD 19/抗CD22)连接于毒素,诸如

脱糖基化蓖麻毒素A链(例如Combotox)。

在一些实施方案中,免疫调节剂为细胞因子。在一些实施方案中,免疫调节剂为细胞因子或为诱导细胞因子在肿瘤微环境中的表达增加的药剂。细胞因子具有与T细胞扩增、分化、存活及内稳定相关的重要功能。可向接受本文所提供的结合BCMA的重组受体、细胞和/或组合物的受试者施用的细胞因子包括IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-18及IL-21中的一或多者。在一些实施方案中,所施用的细胞因子为IL-7、IL-15或IL-21,或其组合。在一些实施方案中,向对施用经工程改造的细胞(例如CAR表达性细胞)具有次佳反应的受试者施用细胞因子能够改善所施用的细胞(例如CAR表达性细胞)的功效和/或抗肿瘤活性。

"细胞因子"意指由一种细胞群体释放而作用于另一细胞的蛋白质(作为细胞间介体)的通用术语。此类细胞因子的实例为淋巴因子、单核因子及传统多肽激素。细胞因子当中包括生长激素,诸如人类生长激素、N-甲硫氨酰基人类生长激素及牛生长激素;甲状旁腺激素;甲状腺素;胰岛素;胰岛素原;松弛素;松弛素原;糖蛋白激素,诸如滤泡刺激激素(FSH)、促甲状腺激素(TSH)及促黄体激素(LH);肝生长因子(HGF);纤维母细胞生长因子(FGF);促乳素;胎盘催乳激素;肿瘤坏死因子-α及肿瘤坏死因子-β;苗勒氏管抑制性物质(mullerian-inhibiting substance);小鼠促性腺激素相关肽;抑制素;活化素;血管内皮生长因子;整合素;血小板生成素(TPO);神经生长因子(NGF),诸如NGF-β;血小板生长因子;转化生长因子(TGF),诸如TGF-α及TGF-β;胰岛素样生长因子-I及胰岛素样生长因子-II;红细胞生成素(EPO);骨性诱导因子;干扰素,诸如干扰素-α、干扰素-β及干扰素-γ;集落刺激因子(CSF),诸如巨噬细胞-CSF(M-CSF);粒细胞-巨噬细胞-CSF(GM-CSF);及粒细胞-CSF(G-CSF);白细胞介素(IL),诸如IL-1、IL-1α、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12;IL-15、肿瘤坏死因子,诸如TNF-α或TNF-β;及其他多肽因子,包括LIF及kit配体(KL)。如本文所用,术语细胞因子包括来自天然来源或来自重组细胞培养物的蛋白质及天然序列细胞因子的生物活性等效物。举例而言,免疫调节剂为细胞因子,且该细胞因子为IL-4、TNF-α、GM-CSF或IL-2。

在一些实施方案中,另外的药剂包括白细胞介素-15(IL-15)多肽、白细胞介素-15受体α(IL-15Rα)多肽或其组合,例如hetIL-15(Admune Therapeutics,LLC)。hetIL-15为IL-15及IL-15Rα的异二聚非共价复合物。hetIL-15描述于例如U.S.8,124,084、U.S.2012/0177598、U.S.2009/0082299、U.S.2012/0141413及U.S.2011/0081311中。在一些实施方案中,免疫调节剂可含有一或多种细胞因子。举例而言,白细胞介素可包括白细胞白细胞介素注射剂(Multikine),其为天然细胞因子的组合。在一些实施方案中,免疫调节剂为Toll样受体(TLR)激动剂、佐剂或细胞因子。

在一些实施方案中,另外的药剂为改善或抵消与细胞疗法相关的一或多种毒性或副作用的药剂。在一些实施方案中,另外的药剂是选自以下当中:类固醇(例如皮质类固醇)、TNFα抑制剂及IL-6抑制剂。TNFα抑制剂的实例为抗TNFα抗体分子,诸如英利昔单抗(infliximab)、阿达木单抗(adalimumab)、聚乙二醇化赛妥珠单抗(certolizumab pegol)及戈利木单抗(golimumab)。TNFα抑制剂的另一实例为融合蛋白,诸如依那西普(entanercept)。TNFα的小分子抑制剂包括(但不限于)黄嘌呤衍生物(例如己酮可可碱(pentoxifylline))及安非他酮(bupropion)。IL-6抑制剂的一个实例为抗IL-6抗体分子,诸如托西利单抗(tocilizumab)、沙瑞卢单抗(sarilumab)、艾思莫单抗(elsilimomab)、

CNTO 328、ALD518/BMS-945429、CNTO 136、CPSI-2364、CDP6038、VX30、ARGX-109、FE301及FM101。在一些实施方案中，抗IL-6抗体分子为托西利单抗。在一些实施方案中，另外的药剂为IL-1R抑制剂，诸如阿那白滞素(anakinra)。

在一些实施方案中，另外的药剂为腺苷水平和/或腺苷通路组分的调节剂。腺苷可在体内充当免疫调节剂。举例而言，非选择性地使腺苷受体亚型活化的腺苷及一些腺苷类似物减少中性粒细胞产生炎性氧化产物(Cronstein等人，Ann.N.Y.Acad.Sci.451:291,1985；Roberts等人，Biochem.J.,227:669,1985；Schrier等人，J.Immunol.137:3284,1986；Cronstein等人，Clinical Immunol.Immunopath.42:76,1987)。在一些情况下，细胞外腺苷或腺苷类似物的浓度可在特定环境(例如肿瘤微环境(TME))中增加。在一些情况下，腺苷或腺苷类似物信号传导取决于低氧或涉及低氧及低氧调节的因子(例如低氧诱导性因子(HIF))。在一些实施方案中，腺苷信号传导增加可增加细胞内cAMP及cAMP依赖性蛋白激酶，其引起对促炎性细胞因子产生的抑制，且可导致免疫抑制分子的合成及Treg的发育(SitkovskV等人，Cancer Immunol Res(2014)2(7):598-605)。在一些实施方案中，另外的药剂可减小或逆转腺苷、腺苷类似物和/或腺苷信号传导的免疫抑制作用。在一些实施方案中，另外的药剂可减小或逆转低氧驱动的A2腺苷作用性T细胞免疫抑制。在一些实施方案中，另外的药剂是选自以下当中：腺苷受体的拮抗剂、细胞外腺苷降解剂、由CD39/CD73胞外酶产生腺苷的抑制剂及低氧-HIF-1α信号传导的抑制剂。在一些实施方案中，另外的药剂为腺苷受体拮抗剂或激动剂。

借助于细胞外腺苷的抑制剂(诸如防止细胞外腺苷形成、降解细胞外腺苷、使细胞外腺苷无活性和/或减少细胞外腺苷的试剂)和/或腺苷受体抑制剂(诸如腺苷受体拮抗剂)抑制或减少细胞外腺苷或腺苷受体可增强免疫反应，诸如巨噬细胞、中性粒细胞、粒细胞、树突状细胞、T细胞和/或B细胞介导的反应。另外，Gs蛋白质介导的cAMP依赖性细胞内通路的抑制剂及腺苷受体引发的Gi蛋白质介导的细胞内通路的抑制剂也可增加急性及慢性发炎。

在一些实施方案中，另外的药剂为腺苷受体拮抗剂或激动剂，例如腺苷受体A2a、A2b、A1及A3中的一或多者的拮抗剂或激动剂。分别地，A1及A3抑制腺苷酸环化酶活性，而A2a及A2b刺激腺苷酸环化酶活性。某些腺苷受体(诸如A2a、A2b及A3)可在发炎期间遏制或降低免疫反应。因此，拮抗免疫抑制性腺苷受体可强化、加强或增强免疫反应，例如来自所施用的细胞(例如CAR表达性T细胞)的免疫反应。在一些实施方案中，另外的药剂抑制细胞外腺苷产生及经由腺苷受体的腺苷引发的信号传导。举例而言，免疫反应增强、局部组织发炎及标靶组织破坏可通过抑制或减轻产生腺苷的局部组织低氧；通过使积聚的细胞外腺苷降解(或使其无活性)；通过防止或减少腺苷受体在免疫细胞上的表达；和/或通过抑制/拮抗腺苷配体经由腺苷受体的信号传导来进行增强。

拮抗剂为倾向于取消另一种物质的作用的任何物质，其作为结合于细胞受体而不引发生物反应的试剂。在一些实施方案中，拮抗剂为本身为腺苷受体(诸如A2a、A2b或A3受体)的拮抗剂的化合物。在一些实施方案中，拮抗剂为结合腺苷受体但不引发Gi蛋白质依赖性细胞内通路的肽或拟肽，例示性拮抗剂描述于美国专利第5,565,566号；第5,545,627,5,981,524号；第5,861,405号；第6,066,642号；第6,326,390号；第5,670,501号；第6,117,998号；第6,232,297号；第5,786,360号；第5,424,297号；第6,313,131,5,504,090号；及第6,322,771号中。

在一些实施方案中，另外的药剂为A2受体(A2R)拮抗剂，诸如A2a拮抗剂。例示性A2R拮抗剂包括KW6002(istradefyline)、SCH58261、咖啡碱、副黄嘌呤、3,7-二甲基-1-炔丙基黄嘌呤(DMPX)、8-(间氯苯乙烯基)咖啡碱(CSC)、MSX-2、MSX-3、MSX-4、CGS-15943、ZM-241385、SCH-442416、普雷迪南(preladenant)、韦帕迪兰(vipadenant)(BII014)、V2006、ST-1535、SYN-115、PSB-1115、ZM241365、FSPTP及靶向A2R表达的抑制性核酸(例如siRNA或shRNA)，或靶向A2R的任何抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中，另外的药剂为以下文献中所描述的A2R拮抗剂：例如Ohta等人，Proc Natl Acad Sci U S A(2006)103:13132-13137;Jin等人，Cancer Res.(2010)70(6):2245-2255;Leone等人，Computational and Structural Biotechnology Journal(2015)13:265-272;Beavis等人，Proc Natl Acad Sci U S A(2013)110:14711-14716;及Pinna，A.，Expert Opin Investig Drugs(2009)18:1619-1631;Sitkovsky等人，Cancer Immunol Res(2014)2(7):598-605;US 8,080,554;US 8,716,301;US 20140056922;WO2008/147482;US 8,883,500;US 20140377240;WO02/055083;US 7,141,575;US 7,405,219;US 8,883,500;US 8,450,329及US 8,987,279)。

在一些实施方案中，拮抗剂为特异性结合编码腺苷受体的mRNA的反义分子、抑制性核酸分子(例如小抑制性RNA(siRNA))或催化性核酸分子(例如核糖核酸酶)。在一些实施方案中，反义分子、抑制性核酸分子或催化性核酸分子结合编码A2a、A2b或A3的核酸。在一些实施方案中，反义分子、抑制性核酸分子或催化性核酸靶向腺苷受体下游的生化通路。举例而言，反义分子或催化性核酸可抑制涉及Gs蛋白质或Gi蛋白质依赖性细胞内通路的酶。在一些实施方案中，另外的药剂包括腺苷受体(诸如A2a、A2b或A3)的主要阴性突变形式。

在一些实施方案中，抑制细胞外腺苷的另外的药剂包括使得细胞外腺苷无功能(或减少此类功能)的药剂，诸如修饰腺苷的结构以抑制腺苷经由腺苷受体进行信号传导的能力的物质。在一些实施方案中，另外的药剂为细胞外腺苷产生酶或腺苷降解酶、其修饰形式或其调节剂。举例而言，在一些实施方案中，另外的药剂为选择性地结合及破坏腺苷的酶(例如腺苷脱氨酶)或另一种催化性分子，从而消除或显著降低内源性形成的腺苷经由腺苷受体进行信号传导且终止发炎的能力。

在一些实施方案中，另外的药剂为腺苷脱氨酶(ADA)或其修饰形式，例如重组ADA和/或经聚乙二醇修饰的ADA(ADA-PEG)，其可抑制细胞外腺苷的局部组织积聚。ADA-PEG已用于治疗患有ADA SCID的患者(Hershfield(1995)Hum Mutat.5:107)。在一些实施方案中，抑制细胞外腺苷的药剂包括防止或减少细胞外腺苷形成和/或防止或减少细胞外腺苷积聚从而消除或显著减小腺苷的免疫抑制作用的药剂。在一些实施方案中，另外的药剂特异性抑制涉及促炎分子合成和/或分泌的调节的酶及蛋白质，包括核转录因子的调节剂。遏制腺苷受体表达或Gs蛋白质或Gi蛋白质依赖性细胞内通路或cAMP依赖性细胞内通路的表达可引起免疫反应增加/增强。

在一些实施方案中，另外的药剂可靶向产生或生产细胞外腺苷的胞外酶。在一些实施方案中，另外的药剂靶向CD39及CD73胞外酶，其以串联方式用以产生细胞外腺苷。CD39(还称为胞外核苷三磷酸酯二磷酸水解酶)将细胞外ATP(或ADP)转化成5′AMP。随后，CD73(还称为5′核苷酸酶)将5′AMP转化成腺苷。CD39的活性为通过NDP激酶及腺苷酸激酶的作用而是可逆的，而CD73的活性为不可逆的。CD39及CD73表达于肿瘤基质细胞上(包括内皮细胞及Treg)，以及多种癌细胞上。举例而言，CD39及CD73在内皮细胞上的表达在肿瘤微环境的低

氧条件下有所增加。肿瘤低氧可由损害氧气递送的不充分的血液供应及杂乱的肿瘤血管引起(Carroll及Ashcroft(2005),Expert.Rev.Mol.Med.7(6):1-16)。低氧还抑制腺苷酸激酶(AK,其将腺苷转化成AMP),导致极高的细胞外腺苷浓度。因此,腺苷响应于低氧而以高浓度释放,低氧为在实体肿瘤中或周围的肿瘤微环境(TME)时常出现的情况。在一些实施方案中,另外的药剂为抗CD39抗体或其抗原结合片段、抗CD73抗体或其抗原结合片段(例如MEDI9447或TY/23)、α-β-亚甲基-二磷酸腺苷(ADP)、ARL 67156、POM-3、IPH52中的一或多者(参见例如Allard等人Clin Cancer Res(2013)19(20):5626-5635;Hausler等人,Am J Transl Res(2014)6(2):129-139;Zhang,B.,Cancer Res.(2010)70(16):6407-6411)。

在一些实施方案中,另外的药剂为低氧诱导性因子1α(HIF-1α)信号传导的抑制剂。HIF-1α的例示性抑制剂包括地高辛(digoxin)、吖啶黄(acriflavine)、长寿蛋白(sirtuin)-7及ganetespib。

在一些实施方案中,另外的药剂包括蛋白质酪氨酸磷酸酶抑制剂,例如本文所描述的蛋白质酪氨酸磷酸酶抑制剂。在一些实施方案中,蛋白质酪氨酸磷酸酶抑制剂为SHP-1抑制剂,例如本文所描述的SHP-1抑制剂,诸如葡萄糖酸锑钠。在一些实施方案中,蛋白质酪氨酸磷酸酶抑制剂为SHP-2抑制剂,例如本文所描述的SHP-2抑制剂。

在一些实施方案中,另外的药剂为激酶抑制剂。激酶抑制剂(诸如CDK4激酶抑制剂、BTK激酶抑制剂、MNK激酶抑制剂或DGK激酶抑制剂可调节肿瘤细胞中存在的组成性活性存活通路和/或调节免疫细胞的功能。在一些实施方案中,激酶抑制剂为布鲁东氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂,例如依鲁替尼。在一些实施方案中,激酶抑制剂为磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶(P13K)抑制剂。在一些实施方案中,激酶抑制剂为CDK4抑制剂,例如CDK4/6抑制剂。在一些实施方案中,激酶抑制剂mTOR抑制剂,诸如雷帕霉素(rapamycin)、雷帕霉素类似物、OSI-027。mTOR抑制剂可为例如mTORC1抑制剂和/或mTORC2抑制剂,例如mTORC1抑制剂和/或mTORC2抑制剂。在一些实施方案中,激酶抑制剂为MNK抑制剂或双重PI3K/mTOR抑制剂。在一些实施方案中,其他例示性激酶抑制剂包括AKT抑制剂哌立福新(perifosine)、mTOR抑制剂替西罗莫司(temsirolimus)、Src激酶抑制剂达沙替尼(dasatinib)及福他替尼(fostamatinib)、JAK2抑制剂帕瑞替尼(pacritinib)及鲁索替尼(ruxolitinib)、PKCβ抑制剂恩扎妥林(enzastaurin)及苔藓抑素(bryostatin)及AAK抑制剂阿立塞替(alisertib)。

在一些实施方案中,激酶抑制剂为选自以下的BTK抑制剂:依鲁替尼(PCI-32765);GDC-0834;RN-486;CGI-560;CGI-1764;HM-71224;CC-292;ONO-4059;CNX-774;及LFM-A13。在一些实施方案中,BTK抑制剂不减小或抑制白细胞介素-2诱导性激酶(ITK)的激酶活性,且选自GDC-0834;RN-486;CGI-560;CGI-1764;HM-71224;CC-292;ONO-4059;CNX-774;及LFM-A13。

在一些实施方案中,激酶抑制剂为BTK抑制剂,例如依鲁替尼(1-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮;还称为PCI-32765)。在一些实施方案中,激酶抑制剂为BTK抑制剂,例如依鲁替尼(PCI-32765),且依鲁替尼以每日约250mg、300mg、350mg、400mg、420mg、440mg、460mg、480mg、500mg、520mg、540mg、560mg、580mg、600mg(例如250mg、420mg或560mg)的剂量进行施用持续一段时间,例如,每日施用持续21天周期或每日施用持续28天周期。在一些实施方案中,施用1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个周期的依鲁替尼。在一些实施方案中,BTK抑制剂为国际申请WO

2015/079417中所描述的BTK抑制剂。

在一些实施方案中，激酶抑制剂为PI3K抑制剂。PI3K为涉及细胞周期调控及淋巴瘤存活的PI3K/Akt/mTOR通路的中心。例示性PI3K抑制剂包括艾德昔布(idelalisib)(PI3Kδ抑制剂)。在一些实施方案中，另外的药剂为艾德昔布及利妥昔单抗。

在一些实施方案中，另外的药剂为哺乳动物雷帕霉素靶标(mTOR)的抑制剂。在一些实施方案中，激酶抑制剂为选自以下的mTOR抑制剂：替西罗莫司；瑞达莫司(ridaforolimus)(还称为AP23573及MK8669)；依维莫司(everolimus)(RAD001)；雷帕霉素(AY22989)；斯马匹莫(simapimod)；AZD8055；PF04691502；SF1126；及XL765。在一些实施方案中，另外的药剂为有丝分裂原活化的蛋白激酶(MAPK)的抑制剂，诸如维罗非尼(vemurafenib)、达拉非尼(dabrafenib)及曲美替尼(trametinib)。

在一些实施方案中，另外的药剂为调节促凋亡蛋白或抗凋亡蛋白的药剂。在一些实施方案中，另外的药剂包括B细胞淋巴瘤2(BCL-2)抑制剂(例如，维奈托克(venetoclax)，还称为ABT-199或GDC-0199；或ABT-737)。维奈托克为抑制抗凋亡蛋白BCL-2的小分子(4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基-1-环己-1-基]甲基}-1-哌嗪基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-哌喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺)。调节促凋亡蛋白或抗凋亡蛋白的其他药剂包括出于最大功效的BCL-2抑制剂ABT-737、纳维克拉斯(navitoclax)(ABT-263)；Mcl-1 siRNA或Mcl-1抑制剂类视黄素N-(4-羟基苯基)维甲酰胺(4-HPR)。在一些实施方案中，另外的药剂提供促凋亡刺激，诸如重组肿瘤坏死因子相关的细胞凋亡诱导性配体(TRAIL)，其可通过结合于肿瘤细胞表面上的TRAIL死亡受体DR-4及DR-5或TRAIL-R2促效性抗体来使细胞凋亡通路活化。

在一些实施方案中，另外的药剂包括吲哚胺2,3-二加氧酶(IDO)抑制剂。IDO为催化氨基酸L-色氨酸降解为犬尿氨酸的酶。许多癌症过表达IDO，例如前列腺癌、结肠直肠癌、胰脏癌、宫颈癌、胃癌、卵巢癌、头癌及肺癌。浆细胞样树突状细胞(pDC)、巨噬细胞及树突状细胞(DC)可表达IDO。在一些方面中，L-色氨酸减少(例如，通过IDO催化)通过诱导T细胞无变应性及细胞凋亡而引起免疫抑制背景。因此，在一些方面中，IDO抑制剂可增强本文所描述的结合BCMA的重组受体、细胞和/或组合物的功效，例如通过减少所施用的CAR表达性细胞的遏制或死亡。例示性IDO抑制剂包括(但不限于)1-甲基-色氨酸、吲哚莫德(indoximod)(New Link Genetics)(参见例如临床试验标识号NCT01191216；NCT01792050)及INCB024360(Incyte Corp.)(参见例如临床试验标识号NCT01604889；NCT01685255)。

在一些实施方案中，另外的药剂包括细胞毒性剂，例如CPX-351(Celator Pharmaceuticals)、阿糖胞苷(cytarabine)、道诺霉素、沃萨洛辛(vosaroxin)(Sunesis Pharmaceuticals)、沙帕他滨(sapacitabine)(Cyclacel Pharmaceuticals)、埃达霉素(idarubicin)或米托蒽醌(mitoxantrone)。在一些实施方案中，另外的药剂包括低甲基化剂，例如DNA甲基转移酶抑制剂，例如阿扎胞苷(azacitidine)或地西他滨(decitabine)。

在另一实施方案中，另外的疗法为移植，例如同种异体干细胞移植。

在一些实施方案中，另外的疗法为淋巴细胞耗乏疗法。认为淋巴细胞耗乏化学疗法改良重组受体表达性细胞(诸如CAR T细胞)的移植及活性。在一些实施方案中，淋巴细胞耗乏化学疗法可增强过继性转移的肿瘤特异性T细胞经由内稳定增殖而在体内增殖(Grossman 2004，Stachel 2004)。在一些实施方案中，化学疗法可减少或消除CD4+CD25+调节性T细胞，

这类细胞可遏制靶向肿瘤的过继性转移的T细胞的功能(Turk 2004)。在一些实施方案中，在过继性T细胞疗法之前进行淋巴细胞耗乏化学疗法可增强基质细胞源性因子1(SDF-1)在骨髓中的表达，从而增强经修饰的T细胞经由SDF-1与在T细胞表面上表达的CXCR-4的结合而归巢至原发性肿瘤位点(Pinthus 2004)。在一些实施方案中，淋巴细胞耗乏化学疗法可进一步减小受试者的肿瘤负荷，且潜在地降低CRS的风险及严重程度。

在一些实施方案中，淋巴细胞耗乏例如在施用经工程改造的细胞(例如CAR表达性细胞)之前对个体执行。在一些实施方案中，淋巴细胞耗乏包含施用美法仑、环磷酰胺(Cytoxan)、环磷酰胺和/或氟达拉滨中的一种或多种。在一些实施方案中，淋巴细胞耗乏化学疗法在施用(例如输注)经工程改造的细胞(例如CAR表达性细胞)之前、与其并行或在其之后向受试者进行施用。在一个实例中，淋巴细胞耗乏化学疗法在施用经工程改造的细胞(例如CAR表达性细胞)之前向受试者进行施用。在一些实施方案中，淋巴细胞耗乏化学疗法在施用经工程改造的细胞之前1至10天时，诸如在开始施用经工程改造的细胞之前1、2、3、4、5、6、7、8、9或10天时或在开始施用经工程改造的细胞之前至少2天，诸如在开始施用经工程改造的细胞之前至少2、3、4、5、6或7天进行施用。施用经工程改造的细胞在淋巴细胞耗乏化学疗法之后的天数可基于临床或逻辑情形来决定。在一些实例中，对淋巴细胞耗乏化学疗法方案的剂量调整或其他改变可因如由治疗医师所确定的受试者的健康状况(诸如个体的基础器官功能)来实施。

在一些实施方案中，淋巴细胞耗乏化学疗法包括给予淋巴细胞耗乏剂，例如环磷酰胺、氟达拉滨或其组合。在一些实施方案中，以介于在或约20mg/kg与100mg/kg受试者体重之间的剂量(例如介于或介于约40mg/kg与80mg/kg之间)向受试者施用环磷酰胺。在一些方面中，向受试者施用约60mg/kg的环磷酰胺。在一些实施方案中，环磷酰胺每天施用一次，持续一或两天。在一些实施方案中，当所述淋巴细胞耗乏剂包含环磷酰胺时，以介于或介于约100mg/m^2与500mg/m^2受试者身体表面积之间的剂量(例如介于或介于约200mg/m^2与400mg/m^2之间，或250mg/m^2与350mg/m^2之间(包括端点值))向受试者施用环磷酰胺。在一些情况下，向受试者施用约300mg/m^2的环磷酰胺。在一些实施方案中，环磷酰胺可以单剂量施用或可以以多剂量施用，例如每天，每隔一天或每三天施用。在一些实施方案中，每天施用环磷酰胺，例如持续1-5天，例如持续2-4天。在一些情况下，在开始细胞治疗之前，每天向受试者施用约300mg/m^2受试者身体表面积的环磷酰胺，持续3天。

在一些实施方案中，当所述淋巴细胞耗乏剂包含氟达拉滨时，以介于或介于约1mg/m2与100mg/m2受试者身体表面积之间的剂量(例如介于或介于约10mg/m^2与75mg/m^2之间，15mg/m^2与50mg/m^2之间，20mg/m^2与40mg/m^2之间，或24mg/m^2与35mg/m^2之间)(包括端点值)向受试者施用氟达拉滨。在一些情况下，向受试者施用约30mg/m^2的氟达拉滨。在一些实施方案中，氟达拉滨可以单剂量施用或可以以多剂量施用，例如每天，每隔一天或每三天。在一些实施方案中，氟达拉滨每天施用，例如持续1-5天，例如持续2-4天。在一些情况下，在开始细胞疗法之前，每天向受试者施用约30mg/m^2受试者身体表面积的氟达拉滨，持续3天。

在一些实施方案中，淋巴细胞耗乏剂包含药剂的组合，例如环磷酰胺和氟达拉滨的组合。因此，药剂的组合可以以任何剂量或给药方案(例如上文所述的那些)包含环磷酰胺，和以任何剂量或给药方案(例如上文所述的那些)包含氟达拉滨。例如，在一些方面种，每天以在或约30mg/m^2受试者身体表面积的剂量向受试者施用氟达拉滨，以及每天以在或约

300mg/m^2受试者身体表面积的剂量向受试者施用环磷酰胺，持续3天。

在一些实施方案中，除地塞米松(dexamethasone)或其他类固醇以外的止吐疗法可在淋巴细胞耗乏化学疗法之前进行给予。在一些实施方案中，美司钠(Mesna)可用于具有出血性膀胱炎病史的受试者。

在一些实施方案中，另外的药剂为溶瘤病毒。在一些实施方案中，溶瘤病毒能够在癌细胞中选择性地复制，且触发癌细胞死亡或减缓癌细胞生长。在一些情况下，溶瘤病毒对非癌细胞无作用或作用最小。溶瘤病毒包括(但不限于)溶瘤腺病毒、溶瘤单纯性疱疹病毒、溶瘤逆转录病毒、溶瘤细小病毒、溶瘤牛痘病毒、溶瘤新必斯病毒(oncolytic Sinbis virus)、溶瘤流感病毒或溶瘤RNA病毒(例如，溶瘤呼吸道肠道病毒、溶瘤新城疫病毒(Newcastle Disease Virus，NDV)、溶瘤麻疹病毒或溶瘤水泡性口炎病毒(VSV)。

其他例示性组合疗法、治疗和/或药剂包括抗过敏剂、止吐药、镇痛剂及辅助性疗法。在一些实施方案中，另外的药剂包括细胞保护剂，诸如神经保护剂、自由基清除剂、心脏保护剂、葸环霉素渗出中和剂及营养物。

在一些实施方案中，用作另外的药剂的抗体缀合或以其他方式结合于治疗剂，例如化学治疗剂(例如环磷酰胺、氟达拉滨、组蛋白脱乙酰酶抑制剂、脱甲基化剂、肽疫苗、抗肿瘤抗生素、酪氨酸激酶抑制剂、烷基化剂、抗微管或抗有丝分裂剂)、抗过敏剂、抗恶心剂(或止吐剂)、疼痛舒解剂或本文所描述的细胞保护剂。在一些实施方案中，另外的药剂为抗体-药物缀合物。

在一些实施方案中，另外的药剂可在DNA、RNA或蛋白质水平上调节、抑制或刺激特定因子，以增强或加强本文所提供的结合BCMA的重组受体、细胞和/或组合物的功效。在一些实施方案中，另外的药剂可在核酸水平(例如DNA或RNA)上在所施用的细胞(例如经工程改造以表达重组受体(例如CAR)的细胞)内调节因子。在一些实施方案中，抑制性核酸(例如抑制性核酸，例如dsRNA，例如siRNA或shRNA)或成簇的规律间隔的短回文重复序列(CRISPR)、转录激活因子样效应物核酸酶(TALEN)或锌指核酸内切酶(ZFN)可用于抑制抑制性分子在经工程改造的细胞(例如CAR表达性细胞)中的表达。在一些实施方案中，抑制剂为shRNA。在一些实施方案中，抑制性分子在经工程改造的细胞(例如CAR表达性细胞)内受抑制。在一些实施方案中，编码dsRNA分子(其抑制调节或调控(例如抑制)T细胞功能的分子的表达)的核酸分子可操作地连接于启动子，例如HI源性或U6源性启动子以使得抑制抑制性分子的表达的dsRNA分子表达于经工程改造的细胞(例如CAR表达性细胞)内。参见例如Brummelkamp TR等人，(2002)Science 296:550-553;Miyagishi M等人，(2002)Nat.Biotechnol.19:497-500。

在一些实施方案中，另外的药剂能够破坏编码抑制性分子的基因，诸如本文所描述的任何免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中，破坏是通过缺失，例如整个基因、外显子或区缺失;和/或用外源性序列置换;和/或通过在基因内，通常在基因的外显子内进行突变，例如移码突变或错义突变。在一些实施方案中，破坏引起提前终止密码子并入至基因中，以使得抑制性分子不进行表达或不以能够在细胞表面上表达和/或不以能够介导细胞信号传导的形式进行表达。破坏一般在DNA水平上进行。破坏一般为永久、不可逆或非暂时的。

在一些方面中，破坏是通过基因编辑来进行，诸如使用在成为破坏目标的区域处特异性结合于基因或与其杂交的DNA结合蛋白或DNA结合核酸。在一些方面中，蛋白质或核酸与核酸酶偶联或复合，诸如在嵌合或融合蛋白中偶联或复合。举例而言，在一些实施方案中，

破坏使用对被破坏的基因具特异性的包含靶向DNA的蛋白质及核酸酶的融合物来实现，该核酸酶诸如锌指核酸酶(ZFN)或TAL效应物核酸酶(TALEN)或RNA引导的核酸酶，诸如成簇的规律间隔的短回文重复序列(CRISPR)-Cas系统，诸如CRISPR-Cas9系统。在一些实施方案中，生产或产生经基因工程改造的细胞(例如CAR表达性细胞)的方法包括向细胞群体中引入编码经基因工程改造的抗原受体(例如CAR)的核酸分子及编码靶向抑制性分子的试剂(其为基因编辑核酸酶)的核酸分子，该试剂诸如对抑制性分子具特异性的包含靶向DNA的蛋白质及核酸酶的融合物，该核酸酶诸如ZFN或TALEN或RNA引导的核酸酶，诸如CRISPR-Cas9系统的核酸酶。

本文所描述的另外的药剂中的任一者可被制备且与本文所描述的BCMA结合重组受体(例如嵌合抗原受体)和/或表达这类分子(例如重组受体)的经工程改造的细胞一起以组合疗法形式进行施用，诸如在包含组合疗法的一或多种药剂及药学上可接受的载剂的药物组合物(诸如本文所描述的任何药物组合物)中进行施用。在一些实施方案中，BCMA结合重组受体(例如嵌合抗原受体)、表达这类分子(例如重组受体)的经工程改造的细胞、多种表达这类分子(例如重组受体)的经工程改造的细胞可与另外的药剂、疗法或治疗同时、并行或以任何次序依序进行施用，其中此类施用在受试者体内提供治疗学上有效水平的每种药剂。在一些实施方案中，另外的药剂可与本文所描述的BCMA结合重组受体、细胞和/或组合物一起共施用，例如作为同一药物组合物的一部分或使用相同递送方法共施用。在一些实施方案中，另外的药剂与本文所描述的BCMA结合重组受体、细胞和/或组合物同时但在分开的组合物中进行施用。在一些实施方案中，另外的药剂为另外的经工程改造的细胞，例如经工程改造以表达不同重组受体的细胞，且在同一组合物中或在分开的组合物中进行施用。在一些实施方案中，另外的药剂在施用细胞之前与经工程改造的细胞(例如CAR表达性细胞)一起进行孵育。

在一些实例中，另一或多种药剂在施用本文所描述的BCMA结合重组受体、细胞和/或组合物之后或之前，间隔开所选时间段进行施用。在一些实例中，时间段为1天、2天、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周、1个月、2个月或3个月。在一些实例中，另一或多种试剂多次进行施用，和/或本文所描述的BCMA结合重组受体、细胞和/或组合物多次进行施用。举例而言，在一些实施方案中，另外的药剂在本文所描述的BCMA结合重组受体、细胞和/或组合物之前进行施用，例如在施用之前两周、12天、10天、8天、一周、6天、5天、4天、3天、2天或1天时进行施用。举例而言，在一些实施方案中，另外的药剂在本文所描述的BCMA结合重组受体、细胞和/或组合物之后进行施用，例如在施用之后两周、12天、10天、8天、一周、6天、5天、4天、3天、2天或1天时进行施用。

另外的药剂的剂量可为任何治疗有效量，例如本文所描述的任何剂量，且另外的药剂的适当剂量可取决于待治疗的疾病类型，所施用的重组受体、细胞和/或组合物的类型、剂量和/或频率，疾病的严重程度及病程，重组受体、细胞和/或组合物是出于预防目的还是出于治疗目的进行施用，在先疗法，患者的临床病史及其对重组受体、细胞和/或组合物的反应，及主治医师的判断。重组受体、细胞和/或组合物和/或另外的药剂和/或疗法可向患者一次性施用、重复或历经一系列治疗进行施用。

VI.制品或套组

还提供含有所提供的重组受体(例如CAR)、经基因工程改造的细胞和/或包含其的组合

物的制品或套组。制品可包括容器及处于容器上或与容器相联的标签或药品说明书。适合的容器包括例如瓶子、小瓶、注射器、试管、IV溶液袋等。容器可由多种材料(诸如玻璃或塑料)形成。在一些实施方案中,容器具有无菌接取口。例示性容器包括静脉内溶液袋、小瓶,包括具有可由注射用针刺穿的塞子的那些容器。制品或套组可进一步包括指示组合物可用于治疗特定病状(诸如本文所描述的病状,例如多发性骨髓瘤)的药品说明书。或者或另外,制品或套组可进一步包括另一个或同一个包含药学上可接受的缓冲液的容器。其可进一步包括其他材料,诸如其他缓冲剂、稀释剂、过滤器、针和/或注射器。

卷标或药品说明书可指示组合物用于在个体中治疗BCMA表达性或BCMA相关疾病、病症或病状。处于容器上或与容器相联的标签或药品说明书可指示用于复原和/或使用制剂的说明。标签或药品说明书可进一步指示制剂适用或意欲用于皮下、静脉内或其他施用模式以用于在个体中治疗或预防BCMA表达性或BCMA相关疾病、病症或病状。

在一些实施方案中,容器装有单独或与另一种有效治疗、预防和/或诊断病状的组合物组合的组合物。制品或套组可包括(a)其中容纳有组合物(还即第一试剂)的第一容器,其中该组合物包括抗体(例如抗BCMA抗体)或其抗原结合片段或重组受体(例如CAR);及(b)其中容纳有组合物(还即第二试剂)的第二容器,其中该组合物包括另一试剂,诸如细胞毒性剂或其他形式的治疗剂,且该制品或套组进一步包含用于以有效量的第二试剂治疗个体得标签或药品说明书指示。

定义

如本文所用,提及抗体的"相应形式"意指当比较两种抗体的特性或活性时,使用相同的抗体形式来比较该特性。举例而言,若陈述抗体活性大于第一抗体的相应形式的活性,则意指该抗体的特定形式(诸如scFv)的活性大于该第一抗体的scFv形式。

本文中的术语"Fc区"用于定义含有恒定区的至少一部分的免疫球蛋白重链C端区。该术语包括原初序列Fc区及变体Fc区。在一个实施方案中,人类IgG重链Fc区自Cys226或自Pro230延伸至重链的羧基端。然而,Fc区的C端赖氨酸(Lys447)可存在或可不存在。除非本文另外指定,否则Fc区或恒定区中氨基酸残基的编号是根据EU编号系统,还称为EU索引,如Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版.公共卫生署(Public Health Service),美国国家卫生研究院(National Institutes of Health),Bethesda,MD,1991中所描述。

术语"全长抗体"、"完整抗体"及"全抗体"在本文中可互换使用以指结构基本上类似于原生抗体结构或具有含有如本文所定义的Fc区的重链的抗体。

"分离的"抗体为已与其天然环境的组分分离的抗体。在一些实施方案中,抗体纯化至大于95%或99%的纯度,如通过例如电泳(例如SDS-PAGE、等电点聚焦(IEF)、毛细管电泳)或层析(例如离子交换或逆相HPLC)所测定。用于评定抗体纯度的方法的综述参见例如Flatman等人,J.Chromatogr.B 848:79-87(2007)。

"分离的"核酸是指已与其天然环境的组分分离的核酸分子。分离的核酸包括通常含有核酸分子的细胞中所含有的核酸分子,但该核酸分子存在于染色体外或在不同于其天然染色体位置的染色体位置处。

"编码抗BCMA抗体的分离的核酸"是指编码抗体重链及轻链(或其片段)的一或多种核酸分子,包括在单一载体或各个载体中的此类一种或多种核酸分子及存在于宿主细胞中的

一或多个位置处的此类一种或多种核酸分子。

术语“宿主细胞”、“宿主细胞系”及“宿主细胞培养物”可互换使用且是指已向其中引入外源核酸的细胞，包括此类细胞之后代。宿主细胞包括“转化体”及“转化细胞”，其包括原代转化细胞及来源于其的后代(不考虑继代次数)。后代的核酸含量与母细胞可能不完全相同，但可能含有突变。本文包括针对原始转化细胞筛选或选择的具有相同功能或生物活性的突变型后代。

术语“多肽”及“蛋白质”可互换使用以指氨基酸残基的聚合物，且不限于最小长度。多肽(包括抗体及抗体链及其他肽，例如接头及BCMA结合肽)可包括氨基酸残基，包括天然和/或非天然氨基酸残基。这类术语还包括多肽的表达后修饰，例如糖基化、唾液酸化、乙酰化、磷酸化及其类似修饰。在一些方面中，多肽可含有相对于原生或天然序列的修饰，只要蛋白质维持所需活性即可。这类修饰可为有意的，如经由定点突变诱发；或可为偶然的，诸如经由产生蛋白质的宿主的突变或由于PCR扩增所引起的差错。

如本文所用，“氨基酸序列同一性百分比(%)”及“同一性百分比”及“序列同一性”当结合氨基酸序列(参考多肽序列)使用时，定义为在比对序列且在必要时引入空隙以达成最大序列同一性百分比之后且在不将任何保守性取代视为序列同一性的一部分的情况下，与参考多肽序列中氨基酸残基一致的候选序列(例如受试者抗体或片段)中氨基酸残基的百分比。用于测定氨基酸序列同一性百分比的目的的比对可以本领域的技能范围内的多种方式达成，例如使用公开可获得的计算机软件，诸如BLAST、BLAST-2、ALIGN、ALIGN或Megalign(DNASTAR)软件。本领域技术人员可确定用于比对序列的适当参数，包括在所比较序列的全长内达成最大比对所需的任何算法。

氨基酸取代可包括多肽中的一个氨基酸经另一个氨基酸置换。可将氨基酸取代引入至所关注的结合分子(例如抗体)中且根据所需活性(例如保持/改良的抗原结合或降低的免疫原性)筛选产物。

氨基酸一般可根据以下共同侧链特性分组：

(1)疏水性：正亮氨酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；

(2)中性亲水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；

(3)酸性：Asp、Glu；

(4)碱性：His、Lys、Arg；

(5)影响链取向的残基：Gly、Pro；

(6)芳香族：Trp、Tyr、Phe。

非保守氨基酸取代将涉及将这类类别中的一者的成员换成另一类别。

如本文所用，术语“载体”是指一种能够增殖其所连接的另一种核酸分子的核酸分子。该术语包括呈自我复制核酸结构的载体以及并入已引入其的宿主细胞的基因组中的载体。某些载体能够导引可操作地连接其的核酸的表达。此类载体在本文中称为“表达载体”。

术语“药品说明书”用于指通常包括于治疗性产品的商业包装中的说明书，其含有关于与使用此类治疗性产品有关的适应症、用法、剂量、施用、组合疗法、禁忌症和/或警告的信息。

除非上下文另外明确规定，否则如本文所用，单数形式“一(a/an)”及“该”包括多个指示物。举例而言，“一个/种(a/an)”意谓“至少一个/种」或“一或多个/种”。应理解，本文所描

述的方面、实施方案及变化形式包括“包含方面、实施方案及变化形式”“由方面、实施方案及变化形式组成”和/或“基本上由方面、实施方案及变化形式组成”。

在本发明通篇中，所主张的主题的各种方面均以范围形式呈现。应理解，范围形式的描述仅为方便及简洁起见，且不应解释为对所主张主题的范畴的不灵活限制。因此，范围的描述应视为已具体揭示所有可能的子范围以及该范围内的个别数值。举例而言，在提供值范围的情况下，应理解，该范围的上限与下限之间的各中间值及所陈述的该范围内的任何其他所陈述值或中间值均涵盖于所主张的主题内。这类较小范围的上限及下限可独立地包括于较小范围内且还涵盖于所主张的主题内，受所陈述范围内的任何具体排除的限值限定。在所陈述的范围包括一个或两个限制的情况下，排除那些所包括的限值中的任一者或两者的范围还包括于所主张的主题中。不管范围的宽度如何，此均适用。

如本文所用，术语“约”是指此技术领域的技术人员易于知晓的各别值的常见误差范围。本文中，提及“约”一个值或参数包括(且描述)针对该值或参数本身的实施方案。举例而言，提及“约X”的描述包括“X”的描述。

如本文所用，“组合物”是指两种或超过两种产物、物质或化合物(包括细胞)的任何混合物。其可为溶液、悬浮液、液体、粉末、膏剂、水溶液、非水溶液或其任何组合。

如本文所用，细胞或细胞群体对于特定标记物呈“阳性”的表述是指特定标记物(通常为表面标记物)可检测地存在于细胞上或细胞内。当提及表面标记物时，该术语是指如通过流式细胞术所检测存在表面表达，例如通过用特异性结合于标记物的抗体染色且检测该抗体所检测，其中该染色可通过流式细胞术检测的水平显著高于使用同型匹配对照物在其他方面相同的条件下进行相同程序所检测的染色，和/或其水平基本上类似于已知对标记物呈阳性的细胞的水平，和/或其水平显著高于已知对标记物呈阴性的细胞的水平。

如本文所用，细胞或细胞群体对特定标记物呈“阴性”的表述是指不存在实质性可检测存在于细胞上或细胞内的特定标记物(通常为表面标记物)。当提及表面标记物时，该术语是指如通过流式细胞术所检测不存在表面表达，例如通过用特异性结合于标记物的抗体染色且检测该抗体所检测，其中该染色可通过流式细胞术检测的水平显著高于使用同型匹配对照物在其他方面相同的条件下执行相同程序所检测的染色的水平，和/或其水平显著低于已知对标记物呈阳性的细胞的水平，和/或其水平基本上类似于已知对标记物呈阴性的细胞的水平。

除非另有定义，否则本文所用的所有技术术语、表示法及其他技术及科学术语意欲具有与所主张的主题所属的技术领域的普通技术人员通常所理解相同的含义。在一些情况下，出于清楚起见和/或方便参考，在本文中定义具有通常所理解含义的术语，且本文中包括此类定义不应必然解释为表示与本领域一般所理解存在实质性差异。

本申请中所提及的所有出版物(包括专利文件、科学论文及数据库)，出于所有目的均以全文引用的方式并入本文中，其引用的程度如同各个别出版物以引用的方式个别地并入一般。若本文所示的定义与以引用方式并入本文中的专利、申请、公开申请及其他公开案中所示的定义相反或以其他方式不一致，则以本文所示的定义为准，而非以以引用方式并入本文中的定义为准。

本文所用的章节标题仅出于组织目的而不应解释为限制所描述的主题。

VIII.例示性实施方案

在本文所提供的实施方案当中为：

1.一种编码嵌合抗原受体的多核苷酸，其包含编码以下的核酸：(a)特异性识别抗原的细胞外抗原结合域；(b)长度至少125个氨基酸的间隔子；(c)跨膜域；及(d)细胞内信号传导区，其中在于细胞中表达该多核苷酸之后，来自该多核苷酸的经转录RNA(任选地，信使RNA(mRNA))展现至少70％、75％、80％、85％、90％或95％RNA同质性。

2.如实施方案1的多核苷酸，其中该间隔子来源于免疫球蛋白。

3.如实施方案1或实施方案2的多核苷酸，其中该间隔子包含铰链区、C_H2及C_H3区的序列。

4.如实施方案1至3中任一者的多核苷酸，其中所编码的该间隔子为或包含(i)SEQ ID NO:649中所示的序列；(ii)与SEQ ID NO:649具有至少95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的SEQ ID NO:649的功能变体；或(iii)长度至少125个氨基酸的(i)或(ii)的连续部分。

5.如实施方案1至4中任一者的多核苷酸，其中编码该间隔子的核酸包含至少一个经修饰的剪接供体和/或剪接受体(acceptor)位点，该经修饰的剪接供体和/或受体位点包含对应于SEQ ID NO:621中所示的序列中所含有的参考剪接供体位点和/或参考剪接受体位点的一或多个核苷酸修饰。

6.如实施方案5的多核苷酸，其中该一或多种核苷酸修饰包含插入、缺失、取代或其组合。

7.如实施方案5或实施方案6的多核苷酸，其中这类参考剪接受体和/或参考剪接供体位点为典型、非典型或隐蔽的剪接位点。

8.如实施方案5至7中任一者的多核苷酸，其中：

该(等)参考剪接供体和/或参考剪接受体位点的剪接位点预测得分为至少或约0.4、0.5、0.6、0.70、0.75、0.80、0.85、0.90、0.95、0.99或1.0；且/或

该(等)参考剪接供体和/或参考剪接受体位点涉及剪接事件的机率预测为至少40％、50％、60％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、99％或100％。

9.如实施方案5至8中任一者的多核苷酸，其中：

该参考剪接供体位点包含序列aatctaagtacggac(SEQ ID NO:705)、tcaactggtacgtgg(SEQ ID NO:706)、acaattagtaaggca(SEQ ID NO:707)和/或accacaggtgtatac(SEQ ID NO:708)；且/或

该参考剪接受体位点包含序列aagtttctttctgtattccaggctgaccgtggataaatctc(SEQ ID NO:742)和/或gggcaacgtgttctcttgcagtgtcatgcacgaagccctgc(SEQ ID NO:743)。

10.如实施方案5至8中任一者的多核苷酸，其中：

该(等)参考剪接供体和/或参考剪接受体位点的剪接位点预测得分为至少或约0.70、0.75、0.80、0.85、0.90、0.95、0.99或1.0；且/或

该(等)参考剪接供体和/或参考剪接受体位点涉及剪接事件的机率预测为至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、99％或100％。

11.如实施方案5至8及10中任一者的多核苷酸，其中：

该参考剪接供体位点包含序列tcaactggtacgtgg(SEQ ID NO:706)；且/或

该参考剪接受体位点包含序列aagtttctttctgtattccaggctgaccgtggataaatctc(SEQ

ID NO:742)。

12.如实施方案5至11中任一者的多核苷酸,其中该一或多个核苷酸修饰中的至少一者处于该参考剪接受体和/或参考剪接供体位点的剪接位点连接处(junction)的1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个残基内。

13.如实施方案5至12中任一者的多核苷酸,其中该一或多个核苷酸修饰为沉默的,和/或产生与SEQ ID NO:621相比简并的密码子,和/或不改变所编码的该间隔子的氨基酸序列。

14.如实施方案5至9及12至13中任一者的多核苷酸,其中

经修饰的该剪接供体位点示于agtctaaatacggac(SEQ ID NO:661)、tcaactggtatgtgg(SEQ ID NO:662)、accatctccaaggcc(SEQ ID NO:663)和/或gccccaggtttacac(SEQ ID NO:664)中;且/或

经修饰的该剪接受体位点示于cagtttcttcctgtatagtagactcaccgtggataaatcaa(SEQ ID NO:672)、gggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgc(SEQ ID NO:673)和/或cgccttgtcctccttgtcccgctcctcctgttgccggacct(SEQ ID NO:766)中。

15.如实施方案5至14中任一者的多核苷酸,其中该经修饰的剪接供体位点示于tcaactggtatgtgg(SEQ ID NO:662)中,且/或该经修饰的受体位点示于cagtttcttcctgtatagtagactcaccgtggataaatcaa(SEQ ID NO:672)和/或cgccttgtcctccttgtcccgctcctcctgttgccggacct(SEQ ID NO:766)中。

16.如实施方案1至15中任一者的多核苷酸,其中该间隔子是由SEQ ID NO:622中所示的核苷酸序列或其一部分编码。

17.一种编码嵌合抗原受体的多核苷酸,其中该多核苷酸包含编码以下的核酸:(a)特异性识别抗原的细胞外抗原结合域;(b)间隔子,其中该编码核酸为或包含SEQ ID NO:622中所示的序列或编码SEQ ID NO:649中所示的氨基酸序列;(c)跨膜域;及(d)细胞内信号传导区。

18.一种编码嵌合抗原受体的多核苷酸,其中该多核苷酸包含编码以下的核酸:(a)特异性识别抗原的细胞外抗原结合域;(b)间隔子,其中该编码核酸由SEQ ID NO:622中所示的序列组成或基本上由其组成或编码SEQ IDNO:649中所示的氨基酸序列;(c)跨膜域;及(d)细胞内信号传导区。

19.如实施方案17或实施方案18的多核苷酸,其中在于细胞中表达该多核苷酸时,来自该多核苷酸的经转录RNA(任选地,信使RNA(mRNA))展现至少70%、75%、80%、85%、90%或95%RNA同质性。

20.如实施方案1至19中任一者的多核苷酸,其中,在于细胞中表达时,来自该多核苷酸的经转录RNA(任选地,信使RNA(mRNA))展现其异质性与自参考多核苷酸转录的mRNA的异质性相比减小,该参考多核苷酸编码与该多核苷酸相同的氨基酸序列,其中该参考多核苷酸与该多核苷酸相比的不同的处在于在该编码该间隔子的核酸中存在一或多个剪接供体位点和/或一或多个剪接受体位点和/或与该多核苷酸相比包含一或多个核苷酸修饰。

21.如实施方案20的多核苷酸,其中该RNA异质性减小大于或大于约10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%或超过50%。

22.如实施方案20或实施方案21的多核苷酸,其中来自该参考多核苷酸的该经转录RNA

(任选地,信使RNA(mRNA))展现大于或大于约10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%或超过50%RNA异质性。

23.如实施方案1至22中任一者的多核苷酸,其中该RNA同质性和/或异质性是通过琼脂糖凝胶电泳、基于芯片的毛细管电泳、分析型超速离心、场流动分级分离或液相层析来加以测定。

24.如实施方案1至23中任一者的多核苷酸,其中该多核苷酸经密码子优化。

25.如实施方案1至24中任一者的多核苷酸,其中该抗原与疾病或病状相关联或在与疾病或病状相关联的病灶的环境的细胞中进行表达。

26.如实施方案1至25中任一者的多核苷酸,其中该疾病或病状为癌症。

27.如实施方案1至26中任一者的多核苷酸,其中该疾病或病状为骨髓瘤、白血病或淋巴瘤。

28.如实施方案1至27中任一者的多核苷酸,其中该抗原为ROR1、B细胞成熟抗原(BCMA)、碳酸酐酶9(CAIX)、tEGFR、Her2/neu(受体酪氨酸激酶erbB2)、L1-CAM、CD19、CD20、CD22、间皮素、CEA及B型肝炎表面抗原、抗叶酸受体、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、EGFR、上皮糖蛋白2(EPG-2)、上皮糖蛋白40(EPG-40)、EPHa2、erb-B2、erb-B3、erb-B4、erbB二聚体、EGFR vIII、叶酸结合蛋白(FBP)、FCRL5、FCRH5、胎儿乙酰胆碱受体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R-α、IL-13R-α2、激酶插入域受体(kdr)、κ轻链、Lewis Y、L1细胞黏附分子(L1-CAM)、黑素瘤相关抗原(MAGE)-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、优先表达的黑素瘤抗原(PRAME)、存活素、TAG72、B7-H6、IL-13受体α2(IL-13Ra2)、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-AI MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、叶酸受体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6整合素、8H9、NCAM、VEGF受体、5T4、胎儿AchR、NKG2D配体、CD44v6、双重抗原、睾丸癌抗原、间皮素、鼠类CMV、黏蛋白1(MUC1)、MUC16、PSCA、NKG2D、NY-ESO-1、MART-1、gp100、癌胚胎抗原、ROR1、TAG72、VEGF-R2、癌胚抗原(CEA)、Her2/neu、雌激素受体、孕酮受体、肝配蛋白B2、CD123、c-Met、GD-2、O-乙酰化GD2(OGD2)、CE7、威尔姆斯肿瘤1(WT-1)、周期蛋白、周期蛋白A2、CCL-1、CD138、病原体特异性抗原。

29.如实施方案28的多核苷酸,其中该抗原为B细胞成熟抗原(BCMA)。

30.如实施方案1至29中任一者的多核苷酸,其中该抗原结合域为包含可变重链(V_H)及可变轻链(V_L)区的抗体片段。

31.如实施方案30的多核苷酸,其中:

该V_H区为或包含与SEQ ID NO:110-115、247-256、324、325、518-531、533、609、617、772-774或814-832中的任一者中所示的V_H区氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;且/或

该V_L区为或包含与SEQ ID NO:116-127、257-267、326、327、534-550、552-557、610、618、775-777或833-849中的任一者中所示的V_L区氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

32.如实施方案30或实施方案31的多核苷酸,其中:

该V_H区为或包含与SEQ ID NO:110、111、112、113、115、248、252、253、254、255、256、324、325、518、519、520、521、522、609或617中的任一者中所示的V_H区氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;且/

或

该V_L区为或包含与SEQ ID NO:116、117、118、120、121、124、125、258、262、263、264、265、266、267、326、327、534、535、536、537、538、610或618中的任一者中所示的V_L区氨基酸序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

33.如实施方案30或实施方案31的多核苷酸,其中:

该V_H区为或包含选自SEQ ID NO:110-115、247-256、324、325、518-531、533、609、617、772-774或814-832中的任一者的V_H区氨基酸序列内所含有的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;且/或

该V_L区为或包含选自SEQ ID NO:116-127、257-267、326、327、534-550、552-557、610、618、775-777或833-849中的任一者的V_L区氨基酸序列内所含有的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

34.如实施方案30至33中任一者的多核苷酸,其中:

该V_H区为或包含选自SEQ ID NO:110、111、112、113、115、248、252、253、254、255、256、324、325、518、519、520、521、522、609或617中的任一者的V_H区氨基酸序列内所含有的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;且/或

该V_L区为或包含选自SEQ ID NO:116、117、118、120、121、124、125、258、262、263、264、265、266、267、326、327、534、535、536、537、538、610或618中的任一者的V_L区氨基酸序列内所含有的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

35.如实施方案30至34中任一者的多核苷酸,其中:

该V_H区为或包含(a)包含选自SEQ ID NO:1-3、140-144、288、289、294、295、507、532、593、596、604、611中的任一者的氨基酸序列的重链互补决定区1(CDR-H1);和/或(b)包含选自SEQ ID NO:4-6、145-148、290、291、296、297、372-374、513、551、594、597、605、612中的任一者的氨基酸序列的重链互补决定区2(CDR-H2);及(c)包含选自SEQ ID NO:7-11、149-157、279-287、292、293、376-378、517、595、606、613中的任一者的氨基酸序列的重链互补决定区3(CDR-H3);且/或

该V_L区为或包含(a)包含选自SEQ ID NO:26-36、174-178、302、303、380-392、394-398、589、601、607或614中的任一者的氨基酸序列的轻链互补决定区1(CDR-L1);(b)包含选自SEQ ID NO:37-46、179-183、304、305、399-409、411-414、590、602、608或615中的任一者的氨基酸序列的轻链互补决定区2(CDR-L2);及(c)包含选自SEQ ID NO:47-58、184-194、306、307、415-427、429-433、591或603中的任一者的氨基酸序列的轻链互补决定区3(CDR-L3)。

36.如实施方案30至35中任一者的多核苷酸,其中:

该V_H区为或包含(a)包含选自SEQ ID NO:1、2、3、141、143、144、288、289、507、593、604、611中的任一者的氨基酸序列的重链互补决定区1(CDR-H1);和/或(b)包含选自SEQ ID NO:4、5、6、145、147、148、290、291、372、513、594、605或612中的任一者的氨基酸序列的重链互补决定区2(CDR-H2);及(c)包含选自SEQ ID NO:7、8、9、10、149、153、154、155、156、157、292、293、376、517、595、606或613中的任一者的氨基酸序列的重链互补决定区3(CDR-H3);且/或

该V_L区为或包含(a)包含选自SEQ ID NO:26、27、28、30、31、33、34、174、176、177、178、

302、303、380、381、382、589、601、607或614中的任一者的氨基酸序列的轻链互补决定区1(CDR-L1)；(b)包含选自SEQ ID NO:37、38、39、41、43、44、179、181、182、183、304、305、399、400、401、402、590、602、608或615中的任一者的氨基酸序列的轻链互补决定区2(CDR-L2)；及(c)包含选自SEQ ID NO:47、48、49、51、52、55、56、185、189、190、191、192、193、194、306、307、415、417、418、421、591或603中的任一者的氨基酸序列的轻链互补决定区3(CDR-L3)。

37.如实施方案30至36中任一者的多核苷酸，其中该V_H区包含选自以下的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3：

分别包含SEQ ID NO:1、4及7的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:2、5及8的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:2、5及9的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:2、5及10的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:3、6及11的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:140、145及149的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:141、145及149的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:141、145及150的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:142、146及151的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:2、5及152的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:143、147及153的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:144、148及154的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:3、6及155的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:2、5及156的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:2、5及157的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:2、6及376的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:3、6及155的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:3、372及376的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:3、6及376的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:3、6及377的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:2、373及152的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:2、5及378的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:2、374及9的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:593、594及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:611、612及613的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:507、513及517的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:604、605及606的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:288、290及292的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;或

分别包含SEQ ID NO:289、291及293的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3。

38.如实施方案30至37中任一者的多核苷酸，其中该V_H区包含选自以下的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3：

分别包含SEQ ID NO:1、4及7的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:2、5及8的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:2、5及9的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:2、5及10的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:141、145及149的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:143、147及153的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:144、148及154的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:3、6及155的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:2、5及156的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:2、5及157的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:2、6及376的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:3、6及155的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:3、372及376的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:3、6及376的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:593、594及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:611、612及613的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:507、513及517的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:604、605及606的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:288、290及292的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;或

分别包含SEQ ID NO:289、291及293的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3。

39.如实施方案30至38中任一者的多核苷酸,其中该V_H区为或包含SEQ ID NO:110-115、247-256、324、325、518-531、533、609、617、772-774或814-832中的任一者中所示的氨基酸序列。

40.如实施方案30至39中任一者的多核苷酸,其中该V_H区为或包含SEQ ID NO:110、111、112、113、115、248、252、253、254、255、256、324、325、518、519、520、521、522、609或617中的任一者中所示的氨基酸序列。

41.如实施方案30至40中任一者的多核苷酸,其中：

该V_H区包含分别包含SEQ ID NO:593、594及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;或

该V_H区包含分别包含SEQ ID NO:611、612及613的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3。

42.如实施方案30至41中任一者的多核苷酸,其中该V_H区为或包含SEQ ID NO:617中所示的氨基酸序列。

43.如实施方案30至42中任一者的多核苷酸,其中该V_L区包含选自以下的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3：

分别包含SEQ ID NO:26、37及47的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

分别包含SEQ ID NO:27、38及48的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

分别包含SEQ ID NO:28、39及49的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

分别包含SEQ ID NO:29、40及50的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

分别包含SEQ ID NO:30、39及51的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

分别包含SEQ ID NO:31、41及52的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:32、42及53的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:30、39及54的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:33、43及55的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:34、44及56的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:35、45及57的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:36、46及58的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:174、179及184的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:174、179及185的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:174、179及186的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:174、179及187的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:175、180及188的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:174、179及189的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:176、181及190的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:177、182及191的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:174、179及192的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:178、183及193的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:178、183及194的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:30、399及415的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:380、400及416的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:33、43及421的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:381、401及417的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:382、402及418的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:383、403及419的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:384、39及54的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:385、180及58的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:175、180及188的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:386、404及420的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:387、405及422的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:388、406及423的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:388、407及424的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:389、408及425的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:390、183及193的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:391、409及426的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:392、40及427的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:394、39及429的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:395、411及430的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:396、412及431的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:396、412及58的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

分别包含SEQ ID NO:397、413及432的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:398、414及433的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:614、615及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:589、590及591的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:607、608及591的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:302、304及306的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;或
分别包含SEQ ID NO:303、305及307的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

44.如实施方案30至43中任一者的多核苷酸,其中该V_L区包含选自以下的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3：

分别包含SEQ ID NO:26、37及47的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:27、38及48的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:28、39及49的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:30、39及51的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:31、41及52的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:33、43及55的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:34、44及56的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:174、179及185的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:174、179及189的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:176、181及190的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:177、182及191的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:174、179及192的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:178、183及193的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:178、183及194的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:30、399及415的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:380、400及416的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:33、43及421的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:381、401及417的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:382、402及418的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:614、615及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:589、590及591的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:607、608及591的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:302、304及306的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;或
分别包含SEQ ID NO:303、305及307的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

45.如实施方案30至44中任一者的多核苷酸,其中该V_L区为或包含SEQ ID NO:116-127、257-267、326、327、534-550、552-557、610、618、775-777或833-849中的任一者中所示的氨基酸序列。

46.如实施方案30至45中任一者的多核苷酸,其中该V_L区为或包含SEQ ID NO:116、

117、118、120、121、124、125、258、262、263、264、265、266、267、326、327、534、535、536、537、538、610或618中的任一者中所示的氨基酸序列。

47.如实施方案30至46中任一者的多核苷酸，其中：

该V_L区包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;或

该V_L区包含分别包含SEQ ID NO:614、615及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

48.如实施方案30至47中任一者的多核苷酸，其中该V_L区为或包含SEQ ID NO:618中所示的氨基酸序列。

49.如实施方案30至48中任一者的多核苷酸，其中：

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:110及116中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及116具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:111及117中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:111及117具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:110及118中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及118具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:110及119中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及119具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:110及120中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及120具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:110及121中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及121具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:110及122中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及122具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:110及123中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及123具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:112及124中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:112及124具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:113及125中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:113及125具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:114及126中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:114及126具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:115及127中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:115及127具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:247及257中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:247及257具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:248及258中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:248及258具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:249及259中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ

ID NO:249及259具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:250及260中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:250及260具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:251及261中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:251及261具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:252及262中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:252及262具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:253及263中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:253及263具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:254及264中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:254及264具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:255及265中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:255及265具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:256及266中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:256及266具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:256及267中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:256及267具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:518及534中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:518及534具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:519及535中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:519及535具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:115及536中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:115及536具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:520及264中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:520及264具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:521及537中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:521及537具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:522及538中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:522及538具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:523及539中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:523及539具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:519及540中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:519及540具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:524及541中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:524及541具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:525及261中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:525及261具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:526及542中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:526及542具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:527及543中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:527及543具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:528及544中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:528及544具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:529及545中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:529及545具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:528及546中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:528及546具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:522及547中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:522及547具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:256及548中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:256及548具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:530及549中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:530及549具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:531及550中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:531及550具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:519及552中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:519及552具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:110及553中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及553具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:110及118中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及118具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:533及554中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:533及554具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:115及555中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:115及555具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:524及556中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:524及556具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:519及557中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:519及557具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:609及610中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:609及610具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:617及618中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:617及618具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:324及326中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:324及326具有至少90%同一性的氨基酸序列;或

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:325及327中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:325及327具有至少90%同一性的氨基酸序列。

50.如实施方案30至49中任一者的多核苷酸,其中:

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:110及116中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及116具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:111及117中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:111及117具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:110及118中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及118具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:110及120中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及120具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:110及121中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及121具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:112及124中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:112及124具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:113及125中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:113及125具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:248及258中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:248及258具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:252及262中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:252及262具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:253及263中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:253及263具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:254及264中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:254及264具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:255及265中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:255及265具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:256及266中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:256及266具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:256及267中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:256及267具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:518及534中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:518及534具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:519及535中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:519及535具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:115及536中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:115及536具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:520及264中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:520及264具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:521及537中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:521及537具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:522及538中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ

ID NO:522及538具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:609及610中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:609及610具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:617及618中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:617及618具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:324及326中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:324及326具有至少90%同一性的氨基酸序列;或

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:325及327中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:325及327具有至少90%同一性的氨基酸序列。

51.如实施方案30至50中任一者的多核苷酸,其中该片段包含scFv。

52.如实施方案30至51中任一者的多核苷酸,其中该V_H区及该V_L区由柔性接头连接。

53.如实施方案52的多核苷酸,其中该scFv包含有包含氨基酸序列GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO:361)的接头。

54.如实施方案30至53中任一者的多核苷酸,其中该V_H区处于该V_L区的氨基端。

55.如实施方案30至54中任一者的多核苷酸,其中该抗原结合域包含选自SEQ ID NO:128-139、268-278、329、442、478、558-576、578-583、585或769-771中的任一者的氨基酸序列或与选自SEQ ID NO:128-139、268-278、329、442、478、558-576、578-583、585或769-771中的任一者的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

56.如实施方案30至55中任一者的多核苷酸,其中该抗原结合域包含选自SEQ ID NO:128-130、132、133、136、137、269、273-278、329、442、478、558-563或585中的任一者的氨基酸序列或与选自SEQ ID NO:128-130、132、133、136、137、269、273-278、329、442、478、558-563或585中的任一者的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

57.如实施方案30至56中任一者的多核苷酸,其中编码该抗原结合域的核酸包含(a)SEQ ID NO:330-352、647、648、716或718中的任一者中所示的核苷酸序列;(b)与SEQ ID NO:330-352、647、648、716或718中的任一者具有至少90%序列同一性的核苷酸序列;或(c)(a)或(b)的简并序列。

58.如实施方案30至57中任一者的多核苷酸,其中该编码该抗原结合域的核酸包含(a)SEQ ID NO:352、647、648、716或718中的任一者中所示的核苷酸序列;(b)与SEQ ID NO:352、647、648、716或718中的任一者具有至少90%序列同一性的核苷酸序列;或(c)(a)或(b)的简并序列。

59.如实施方案30至57中任一者的多核苷酸,其中该编码该抗原结合域的核酸经密码子优化。

60.如实施方案30至57中任一者的多核苷酸,其中该编码该抗原结合域的核酸包含SEQ ID NO:440、460、715、717或719中的任一者中所示的核苷酸序列。

61.如实施方案30至60中任一者的多核苷酸,其中该编码该抗原结合域的核酸包含SEQ ID NO:460中所示的核苷酸序列。

62.如实施方案30至53中任一者的多核苷酸,其中该V_H区处于该V_L区的羧基端。

63.如实施方案51至53及62中任一者的多核苷酸,其中该scFv包含SEQ ID NO:328或586中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:328或586中所示的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

64.如实施方案1至59中任一者的多核苷酸,其中该细胞内信号传导区包含活化性细胞质信号传导域。

65.如实施方案60的多核苷酸,其中该活化性细胞质信号传导域能够在T细胞中诱导初级活化信号,为T细胞受体(TCR)组分且/或包含基于免疫受体酪氨酸的活化基序(ITAM)。

66.如实施方案64或实施方案65的多核苷酸,其中该活化性细胞质信号传导域为或包含CD3-ζ(CD3ζ)链的ζ链的细胞质信号传导域或其功能变体或信号传导部分。

67.如实施方案64至66中任一者的多核苷酸,其中该活化性细胞质域为人类的或来源于人类蛋白质。

68.如实施方案64至67中任一者的多核苷酸,其中该活化性细胞质域为或包含SEQ ID NO:628中所示的序列或与SEQ ID NO:628具有至少90%序列同一性的氨基酸序列。

69.如实施方案64至68中任一者的多核苷酸,其中编码该活化性细胞质域的核酸为或包含SEQ ID NO:627中所示的序列或为其经密码子优化的序列和/或简并序列。

70.如实施方案64至69中任一者的多核苷酸,其中该编码该活化性细胞质信号传导域的核酸为或包含SEQ ID NO:652中所示的序列。

71.如实施方案64至70中任一者的多核苷酸,其中该细胞内信号传导区进一步包含共刺激信号传导区。

72.如实施方案71的多核苷酸,其中该共刺激信号传导区包含T细胞共刺激分子的细胞内信号传导域或其信号传导部分。

73.如实施方案71或实施方案72的多核苷酸,其中该共刺激信号传导区包含CD28、4-1BB或ICOS的细胞内信号传导域或其信号传导部分。

74.如实施方案71至73中任一者的多核苷酸,其中该共刺激信号传导区包含4-1BB的细胞内信号传导域。

75.如实施方案71至74中任一者的多核苷酸,其中该共刺激信号传导区为人类的或来源于人类蛋白质。

76.如实施方案71至75中任一者的多核苷酸,其中该共刺激信号传导区为或包含SEQ ID NO:626中所示的序列或与SEQ ID NO:626中所示的序列展现至少90%序列同一性的氨基酸序列。

77.如实施方案71至76中任一者的多核苷酸,其中编码该共刺激区的核酸为或包含SEQ ID NO:625中所示的序列或为其经密码子优化的序列和/或简并序列。

78.如实施方案71至77中任一者的多核苷酸,其中该编码该共刺激信号传导区的核酸包含SEQ ID NO:681中所示的序列。

79.如实施方案71至78中任一者的多核苷酸,其中该共刺激信号传导区处于该跨膜域与该细胞内信号传导区之间。

80.如实施方案1至79中任一者的多核苷酸,其中该跨膜域为或包含来源于CD4、CD28或CD8的跨膜域。

81.如实施方案80的多核苷酸,其中该跨膜域为或包含来源于CD28的跨膜域。

82.如实施方案1至81中任一者的多核苷酸,其中该跨膜域为人类的或来源于人类蛋白质。

83.如实施方案1至82中任一者的多核苷酸,其中该跨膜域为或包含SEQ ID NO:624中所示的序列或与SEQ ID NO:624展现至少90%序列同一性的氨基酸序列。

84.如实施方案1至83中任一者的多核苷酸,其中编码该跨膜域的核酸为或包含SEQ ID NO:623中所示的序列或为其经密码子优化的序列和/或简并序列。

85.如实施方案84的多核苷酸,其中该编码该跨膜域的核酸包含SEQ ID NO:688中所示的序列。

86.如实施方案1至85中任一者的多核苷酸,其中所编码的该嵌合抗原受体自其N端至C端依序包含:该抗原结合域、该间隔子、该跨膜域及该细胞内信号传导域。

87.如实施方案1至86中任一者的多核苷酸,其中该多核苷酸进一步编码截短的受体。

88.一种嵌合抗原受体,其由如实施方案1至87中任一者的多核苷酸编码。

89.一种嵌合抗原受体,其包含(a)特异性识别B细胞成熟抗原(BCMA)的细胞外抗原结合域;(b)长度至少125个氨基酸的间隔子;(c)跨膜域;及(d)细胞内信号传导区。

90.如实施方案89的嵌合抗原受体,其中该间隔子来源于免疫球蛋白。

91.如实施方案89或实施方案90的嵌合抗原受体,其中该间隔子包含铰链区、C_H2及C_H3区的序列。

92.如实施方案91的嵌合抗原受体,其中该铰链、C_H2及C_H3中的一或多者全部或部分地来源于IgG4或IgG2,任选地,人类IgG4或人类IgG2。

93.如实施方案90或实施方案91的嵌合抗原受体,其中该铰链、C_H2及C_H3来源于IgG4。

94.如实施方案90或实施方案91的嵌合抗原受体,其中该铰链、C_H2及C_H3中的一或多者为嵌合的且包含来源于IgG4及IgG2的序列。

95.如实施方案94的嵌合抗原受体,其中该间隔子包含IgG4/2嵌合铰链或与人类IgG4相比包含至少一个氨基酸置换的经修饰的IgG4;IgG2/4嵌合C_H2;及IgG4 C_H3区。

96.如实施方案89至92及94至95中任一者的嵌合抗原受体,其中该间隔子为或包含(i)SEQ ID NO:649中所示的序列;(ii)与SEQ ID NO:649具有至少95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的SEQ ID NO:649的功能变体;或(iii)长度至少125个氨基酸的(i)或(ii)的连续部分。

97.如实施方案89至92及94至96中任一者的嵌合抗原受体,其中所编码的该间隔子为或包含SEQ ID NO:649中所示的序列。

98.一种嵌合抗原受体,其包含:(a)特异性识别B细胞成熟抗原(BCMA)的细胞外抗原结合域;(b)SEQ ID NO:649中所示的间隔子;(c)跨膜域;及(d)细胞内信号传导区。

99.如实施方案89至98中任一者的嵌合抗原受体,其中该抗原结合域为包含可变重链(V_H)及可变轻链(V_L)区的抗体片段。

100.如实施方案99的嵌合抗原受体,其中:

该V_H区为或包含与SEQ ID NO:110-115、247-256、324、325、518-531、533、609或617中的任一者中所示的V_H区氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;且/或

该V_L区为或包含与SEQ ID NO:116-127、257-267、326、327、534-550、552-557、610、

618、775-777或833-849中的任一者中所示的V_L区氨基酸序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

101.如实施方案99或实施方案100的嵌合抗原受体，其中：

该V_H区为或包含与SEQ ID NO:110、111、112、113、115、248、252、253、254、255、256、324、325、518、519、520、521、522、609或617中的任一者中所示的V_H区氨基酸序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列；且/或

该V_L区为或包含与SEQ ID NO:116、117、118、120、121、124、125、258、262、263、264、265、266、267、326、327、534、535、536、537、538、610或618中的任一者中所示的V_L区氨基酸序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

102.如实施方案99或实施方案100的嵌合抗原受体，其中：

该V_H区为或包含选自SEQ ID NO:110-115、247-256、324、325、518-531、533、609、617、772-774或814-832中的任一者的V_H区氨基酸序列内所含有的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；且/或

该V_L区为或包含选自SEQ ID NO:116-127、257-267、326、327、534-550、552-557、610、618、775-777或833-849中的任一者的V_L区氨基酸序列内所含有的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

103.如实施方案99至102中任一者的嵌合抗原受体，其中：

该V_H区为或包含选自SEQ ID NO:110、111、112、113、115、248、252、253、254、255、256、324、325、518、519、520、521、522、609或617中的任一者的V_H区氨基酸序列内所含有的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；且/或

该V_L区为或包含选自SEQ ID NO:116、117、118、120、121、124、125、258、262、263、264、265、266、267、326、327、534、535、536、537、538、610或618中的任一者的V_L区氨基酸序列内所含有的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

104.如实施方案99至103中任一者的嵌合抗原受体，其中：

该V_H区为或包含(a)包含选自SEQ ID NO:1-3、140-144、288、289、294、295、507、532、593、596、604、611中的任一者的氨基酸序列的重链互补决定区1(CDR-H1)；和/或(b)包含选自SEQ ID NO:4-6、145-148、290、291、296、297、372-374、513、551、594、597、605、612中的任一者的氨基酸序列的重链互补决定区2(CDR-H2)；及(c)包含选自SEQ ID NO:7-11、149-157、279-287、292、293、376-378、517、595、606、613中的任一者的氨基酸序列的重链互补决定区3(CDR-H3)；且/或

该V_L区为或包含(a)包含选自SEQ ID NO:26-36、174-178、302、303、380-392、394-398、589、601、607或614中的任一者的氨基酸序列的轻链互补决定区1(CDR-L1)；(b)包含选自SEQ ID NO:37-46、179-183、304、305、399-409、411-414、590、602、608或615中的任一者的氨基酸序列的轻链互补决定区2(CDR-L2)；及(c)包含选自SEQ ID NO:47-58、184-194、306、307、415-427、429-433、591或603中的任一者的氨基酸序列的轻链互补决定区3(CDR-L3)。

105.如实施方案99至104中任一者的嵌合抗原受体，其中：

该V_H区为或包含(a)包含选自SEQ ID NO:1、2、3、141、143、144、288、289、507、593、604、

611中的任一者的氨基酸序列的重链互补决定区1(CDR-H1)；和/或(b)包含选自SEQ ID NO：4、5、6、145、147、148、290、291、372、513、594、605或612中的任一者的氨基酸序列的重链互补决定区2(CDR-H2)；及(c)包含选自SEQ ID NO:7、8、9、10、149、153、154、155、156、157、292、293、376、517、595、606或613中的任一者的氨基酸序列的重链互补决定区3(CDR-H3)；且/或

该V_L区为或包含(a)包含选自SEQ ID NO:26、27、28、30、31、33、34、174、176、177、178、302、303、380、381、382、589、601、607或614中的任一者的氨基酸序列的轻链互补决定区1(CDR-L1)；(b)包含选自SEQ ID NO:37、38、39、41、43、44、179、181、182、183、304、305、399、400、401、402、590、602、608或615中的任一者的氨基酸序列的轻链互补决定区2(CDR-L2)；及(c)包含选自SEQ ID NO:47、48、49、51、52、55、56、185、189、190、191、192、193、194、306、307、415、417、418、421、591或603中的任一者的氨基酸序列的轻链互补决定区3(CDR-L3)。

106.如实施方案99至105中任一者的嵌合抗原受体,其中该V_H区包含选自以下的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3：

分别包含SEQ ID NO:1、4及7的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:2、5及8的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:2、5及9的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:2、5及10的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:3、6及11的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:140、145及149的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:141、145及149的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:141、145及150的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:142、146及151的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:2、5及152的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:143、147及153的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:144、148及154的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:3、6及155的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:2、5及156的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:2、5及157的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:2、6及376的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:3、6及155的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:3、372及376的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:3、6及376的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:3、6及377的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:2、373及152的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:2、5及378的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:2、374及9的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:593、594及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:611、612及613的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:507、513及517的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；

分别包含SEQ ID NO:604、605及606的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;

分别包含SEQ ID NO:288、290及292的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;或

分别包含SEQ ID NO:289、291及293的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3。

107.如实施方案99至106中任一者的嵌合抗原受体,其中该V_H区包含选自以下的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3:

分别包含SEQ ID NO:1、4及7的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;

分别包含SEQ ID NO:2、5及8的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;

分别包含SEQ ID NO:2、5及9的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;

分别包含SEQ ID NO:2、5及10的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;

分别包含SEQ ID NO:141、145及149的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;

分别包含SEQ ID NO:143、147及153的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;

分别包含SEQ ID NO:144、148及154的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;

分别包含SEQ ID NO:3、6及155的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;

分别包含SEQ ID NO:2、5及156的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;

分别包含SEQ ID NO:2、5及157的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;

分别包含SEQ ID NO:2、6及376的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;

分别包含SEQ ID NO:3、6及155的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;

分别包含SEQ ID NO:3、372及376的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;

分别包含SEQ ID NO:3、6及376的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;

分别包含SEQ ID NO:593、594及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;

分别包含SEQ ID NO:611、612及613的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;

分别包含SEQ ID NO:507、513及517的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;

分别包含SEQ ID NO:604、605及606的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;

分别包含SEQ ID NO:288、290及292的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;或

分别包含SEQ ID NO:289、291及293的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3。

108.如实施方案99至107中任一者的嵌合抗原受体,其中该V_H区为或包含SEQ ID NO:110-115、247-256、324、325、518-531、533、609、617、772-774或814-832中的任一者中所示的氨基酸序列。

109.如实施方案99至108中任一者的嵌合抗原受体,其中该V_H区为或包含SEQ ID NO:110、111、112、113、115、248、252、253、254、255、256、324、325、518、519、520、521、522、609或617中的任一者中所示的氨基酸序列。

110.如实施方案99至109中任一者的嵌合抗原受体,其中:

该V_H区包含分别包含SEQ ID NO:593、594及595的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3;或

该V_H区包含分别包含SEQ ID NO:611、612及613的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3。

111.如实施方案99至110中任一者的嵌合抗原受体,其中该V_H区为或包含SEQ ID NO:617中所示的氨基酸序列。

112.如实施方案99至111中任一者的嵌合抗原受体,其中该V_L区包含选自以下的CDR-

L1、CDR-L2及CDR-L3：

分别包含SEQ ID NO:26、37及47的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:27、38及48的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:28、39及49的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:29、40及50的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:30、39及51的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:31、41及52的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:32、42及53的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:30、39及54的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:33、43及55的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:34、44及56的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:35、45及57的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:36、46及58的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:174、179及184的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:174、179及185的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:174、179及186的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:174、179及187的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:175、180及188的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:174、179及189的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:176、181及190的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:177、182及191的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:174、179及192的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:178、183及193的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:178、183及194的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:30、399及415的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:380、400及416的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:33、43及421的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:381、401及417的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:382、402及418的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:383、403及419的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:384、39及54的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:385、180及58的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:175、180及188的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:386、404及420的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:387、405及422的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:388、406及423的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:388、407及424的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:389、408及425的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:390、183及193的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

分别包含SEQ ID NO:391、409及426的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:392、40及427的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:394、39及429的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:395、411及430的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:396、412及431的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:396、412及58的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:397、413及432的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:398、414及433的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:614、615及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:589、590及591的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:607、608及591的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:302、304及306的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;或
分别包含SEQ ID NO:303、305及307的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

113.如实施方案99至112中任一者的嵌合抗原受体,其中该V_L区包含选自以下的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3：

分别包含SEQ ID NO:26、37及47的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:27、38及48的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:28、39及49的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:30、39及51的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:31、41及52的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:33、43及55的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:34、44及56的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:174、179及185的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:174、179及189的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:176、181及190的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:177、182及191的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:174、179及192的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:178、183及193的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:178、183及194的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:30、399及415的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:380、400及416的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:33、43及421的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:381、401及417的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:382、402及418的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:614、615及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:589、590及591的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；
分别包含SEQ ID NO:607、608及591的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

分别包含SEQ ID NO:302、304及306的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;或

分别包含SEQ ID NO:303、305及307的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

114.如实施方案99至113中任一者的嵌合抗原受体,其中该V_L区为或包含SEQ ID NO:116-127、257-267、326、327、534-550、552-557、610、618、775-777或833-849中的任一者中所示的氨基酸序列。

115.如实施方案99至114中任一者的嵌合抗原受体,其中该V_L区为或包含SEQ ID NO:116、117、118、120、121、124、125、258、262、263、264、265、266、267、326、327、534、535、536、537、538、610或618中的任一者中所示的氨基酸序列。

116.如实施方案99至115中任一者的嵌合抗原受体,其中:

该V_L区包含分别包含SEQ ID NO:601、602及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3;或

该V_L区包含分别包含SEQ ID NO:614、615及603的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

117.如实施方案99至116中任一者的嵌合抗原受体,其中该V_L区为或包含SEQ ID NO:618中所示的氨基酸序列。

118.如实施方案99至117中任一者的嵌合抗原受体,其中:

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:110及116中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及116具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:111及117中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:111及117具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:110及118中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及118具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:110及119中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及119具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:110及120中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及120具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:110及121中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及121具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:110及122中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及122具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:110及123中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及123具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:112及124中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:112及124具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:113及125中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:113及125具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:114及126中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:114及126具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:115及127中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ

ID NO:115及127具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:247及257中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:247及257具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:248及258中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:248及258具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:249及259中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:249及259具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:250及260中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:250及260具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:251及261中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:251及261具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:252及262中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:252及262具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:253及263中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:253及263具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:254及264中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:254及264具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:255及265中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:255及265具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:256及266中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:256及266具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:256及267中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:256及267具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:518及534中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:518及534具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:519及535中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:519及535具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:115及536中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:115及536具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:520及264中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:520及264具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:521及537中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:521及537具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:522及538中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:522及538具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:523及539中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:523及539具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:519及540中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:519及540具有至少90％同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:524及541中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:524及541具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:525及261中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:525及261具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:526及542中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:526及542具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:527及543中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:527及543具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:528及544中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:528及544具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:529及545中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:529及545具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:528及546中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:528及546具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:522及547中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:522及547具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:256及548中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:256及548具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:530及549中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:530及549具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:531及550中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:531及550具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:519及552中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:519及552具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:110及553中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及553具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:110及118中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及118具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:533及554中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:533及554具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:115及555中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:115及555具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:524及556中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:524及556具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:519及557中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:519及557具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:609及610中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:609及610具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:617及618中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ

ID NO:617及618具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:324及326中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:324及326具有至少90%同一性的氨基酸序列;或

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:325及327中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:325及327具有至少90%同一性的氨基酸序列。

119.如实施方案99至118中任一者的嵌合抗原受体,其中：

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:110及116中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及116具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:111及117中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:111及117具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:110及118中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及118具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:110及120中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及120具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:110及121中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:110及121具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:112及124中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:112及124具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:113及125中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:113及125具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:248及258中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:248及258具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:252及262中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:252及262具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:253及263中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:253及263具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:254及264中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:254及264具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:255及265中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:255及265具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:256及266中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:256及266具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:256及267中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:256及267具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:518及534中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:518及534具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:519及535中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:519及535具有至少90%同一性的氨基酸序列；

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:115及536中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ

ID NO:115及536具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:520及264中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:520及264具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:521及537中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:521及537具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:522及538中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:522及538具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:609及610中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:609及610具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:617及618中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:617及618具有至少90%同一性的氨基酸序列;

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:324及326中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:324及326具有至少90%同一性的氨基酸序列;或

该V_H区及这类V_L区包含SEQ ID NO:325及327中分别所示的氨基酸序列或分别与SEQ ID NO:325及327具有至少90%同一性的氨基酸序列。

120.如实施方案99至119中任一者的嵌合抗原受体,其中该片段包含scFv。

121.如实施方案99至120中任一者的嵌合抗原受体,其中该V_H区及该V_L区由柔性接头连接。

122.如实施方案121的嵌合抗原受体,其中该scFv包含有包含氨基酸序列GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO:361)的接头。

123.如实施方案99至122中任一者的嵌合抗原受体,其中该V_H区处于该V_L区的氨基端。

124.如实施方案99至123中任一者的嵌合抗原受体,其中该抗原结合域包含选自SEQ ID NO:128-139、268-278、329、442、478、558-576、578-583、585或769-771中的任一者的氨基酸序列或与选自SEQ ID NO:128-139、268-278、329、442、478、558-576、578-583、585或769-771中的任一者的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

125.如实施方案99至124中任一者的嵌合抗原受体,其中该抗原结合域包含选自SEQ ID NO:128-130、132、133、136、137、269、273-278、329、442、478、558-563或585中的任一者的氨基酸序列或与选自SEQ ID NO:128-130、132、133、136、137、269、273-278、329、442、478、558-563或585中的任一者的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

126.如实施方案99至122中任一者的嵌合抗原受体,其中该V_H区处于该V_L区的羧基端。

127.如实施方案99至122及126中任一者的嵌合抗原受体,其中该scFv包含SEQ ID NO:328或586中所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:328或586中所示的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

128.如实施方案89至127中任一者的嵌合抗原受体,其中该细胞内信号传导区包含活化性细胞质信号传导域。

129.如实施方案128的嵌合抗原受体,其中该活化性细胞质信号传导域能够在T细胞中诱导初级活化信号,为T细胞受体(TCR)组分且/或包含基于免疫受体酪氨酸的活化基序

(ITAM)。

130.如实施方案128或实施方案129的嵌合抗原受体,其中该活化性细胞质信号传导域为或包含CD3-ζ(CD3ζ)链的ζ链的细胞质信号传导域或其功能变体或信号传导部分。

131.如实施方案128至130中任一者的嵌合抗原受体,其中该活化性细胞质域为人类的或来源于人类蛋白质。

132.如实施方案128至131中任一者的嵌合抗原受体,其中该活化性细胞质域为或包含SEQ ID NO:628中所示的序列或与SEQ ID NO:628具有至少90%序列同一性的氨基酸序列。

133.如实施方案128至132中任一者的嵌合抗原受体,其中该细胞内信号传导区进一步包含共刺激信号传导区。

134.如实施方案133的嵌合抗原受体,其中该共刺激信号传导区包含T细胞共刺激分子的细胞内信号传导域或其信号传导部分。

135.如实施方案133或实施方案134的嵌合抗原受体,其中该共刺激信号传导区包含CD28、4-1BB或ICOS的细胞内信号传导域或其信号传导部分。

136.如实施方案133至135中任一者的嵌合抗原受体,其中该共刺激信号传导区包含4-1BB的细胞内信号传导域。

137.如实施方案133至136中任一者的嵌合抗原受体,其中该共刺激信号传导区为人类的或来源于人类蛋白质。

138.如实施方案133至137中任一者的嵌合抗原受体,其中该共刺激信号传导区为或包含SEQ ID NO:626中所示的序列或与SEQ ID NO:626中所示的序列展现至少90%序列同一性的氨基酸序列。

139.如实施方案133至139中任一者的嵌合抗原受体,其中该共刺激信号传导区处于该跨膜域与该细胞内信号传导区之间。

140.如实施方案89至139中任一者的嵌合抗原受体,其中该跨膜域为或包含来源于CD4、CD28或CD8的跨膜域。

141.如实施方案140的嵌合抗原受体,其中该跨膜域为或包含来源于CD28的跨膜域。

142.如实施方案89至141中任一者的嵌合抗原受体,其中该跨膜域为人类的或来源于人类蛋白质。

143.如实施方案89至142中任一者的嵌合抗原受体,其中该跨膜域为或包含SEQ ID NO:624中所示的序列或与SEQ ID NO:624展现至少90%序列同一性的氨基酸序列。

144.如实施方案89至143中任一者的嵌合抗原受体,其中所编码的该嵌合抗原受体自其N端至C端依序包含:该抗原结合域、该间隔子、该跨膜域及该细胞内信号传导域。

145.一种经工程改造的细胞,其包含如实施方案1至87及173至179中任一者的多核苷酸。

146.一种经工程改造的细胞,其包含如实施方案88至144及181中任一者的嵌合抗原受体。

147.如实施方案145或实施方案146的经工程改造的细胞,其中该细胞为免疫细胞。

148.如实施方案147的经工程改造的细胞,其中该免疫细胞为获自个体的原代细胞。

149.如实施方案147或实施方案148的经工程改造的细胞,其中该免疫细胞为NK细胞或T细胞。

150.如实施方案147至149中任一者的经工程改造的细胞,其中该免疫细胞为T细胞,且该T细胞为CD4+和/或CD8+ T细胞。

151.如实施方案145至150中任一者的经工程改造的细胞,其中该细胞包含编码该嵌合抗原受体的经转录RNA(任选地,信使RNA(mRNA)),该RNA展现至少70%、75%、80%、85%、90%或95%RNA同质性。

152.如实施方案145至151中任一者的经工程改造的细胞,其中该细胞包含编码该嵌合抗原受体的经转录RNA(任选地,信使RNA(mRNA)),该RNA展现其异质性与处于编码参考嵌合抗原受体的细胞中的经转录mRNA的异质性相比减小,该参考嵌合抗原受体包含与该嵌合抗原受体相同的氨基酸序列,但由在编码这类CAR的多核苷酸中包含一或多个核苷酸差异的不同多核苷酸序列编码,且/或其中该参考嵌合抗原受体是由在该编码该间隔子的核酸中包含一或多个剪接供体位点和/或一或多个剪接受体位点的多核苷酸编码。

153.如实施方案152的经工程改造的细胞,其中该RNA异质性减小大于或大于约10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%或超过50%。

154.如实施方案152或实施方案153的经工程改造的细胞,其中编码该参考CAR的细胞包含编码该参考CAR的经转录RNA(任选地,信使RNA(mRNA)),该RNA展现大于或大于约10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%或超过50%RNA异质性。

155.如实施方案151至154中任一者的经工程改造的细胞,其中该RNA同质性和/或异质性是通过琼脂糖凝胶电泳、基于芯片的毛细管电泳、分析型超速离心、场流动分级分离或液相层析来加以测定。

156.如实施方案145至155中任一者的经工程改造的细胞,其中,在多个这类经工程改造的细胞当中,在该多个细胞中少于或少于约10%、9%、8%、7%、5%、4%、3%、2%或1%的细胞包含展现紧张性(tonic)信号传导和/或与抗原无关的活性或信号传导的嵌合抗原受体。

157.一种组合物,其包含如实施方案1至87及173至179中任一者的多核苷酸、如实施方案88至144及180中任一者的嵌合抗原受体或如实施方案145至156中任一者的经工程改造的细胞。

158.如实施方案157的组合物,其进一步包含药学上可接受的赋形剂。

159.如实施方案157或实施方案158的组合物,其为无菌的。

160.一种治疗方法,其包含向患有疾病或病症的个体施用如实施方案144的156中任一者的经工程改造的细胞或如实施方案157至159中任一者的组合物。

161.如实施方案160的方法,其中该疾病或病症与B细胞成熟抗原(BCMA)的表达相关联。

162.如任一实施方案160或实施方案161的方法,其中与BCMA相关联的该疾病或病症为B细胞相关病症。

163.如实施方案160至162中任一者的方法,其中该与BCMA相关联的疾病或病症为自体免疫疾病或病症。

164.如实施方案163的方法,其中该自体免疫疾病或病症为全身性红斑性狼疮症(SLE)、狼疮性肾炎、发炎性肠病、类风湿性关节炎、ANCA相关脉管炎、特发性血小板减少性紫癜症(ITP)、自体免疫血小板减少症、恰加斯氏病(Chagas′disease)、格雷氏病(Grave′s

disease)、韦格纳氏肉芽肿病(Wegener′s granulomatosis)、结节性多动脉炎、干燥综合征、寻常天疱疮、硬皮病、多发性硬化症、牛皮癣、IgA肾病变、IgM多发性神经病变、脉管炎、糖尿病、雷诺氏综合征(Reynaud′s syndrome)、抗磷脂综合征、Goodpasture病、川崎病(Kawasaki disease)、自体免疫溶血性贫血、重症肌无力或进行性肾小球性肾炎。

165.如实施方案160至164中任一者的方法,其中该与BCMA相关联的疾病或病症为癌症。

166.如实施方案165的方法,其中该癌症为表达BCMA的癌症。

167.如实施方案165或166的方法,其中该癌症为B细胞恶性肿瘤。

168.如实施方案165至167中任一者的方法,其中该癌症为淋巴瘤、白血病或浆细胞恶性肿瘤。

169.如实施方案168的方法,其中该癌症为淋巴瘤,且该淋巴瘤为伯基特氏淋巴瘤(Burkitt′s lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin′s lymphoma,NHL)、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin′s lymphoma)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia)、滤泡性淋巴瘤、小无裂细胞淋巴瘤、黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(MALT)、边缘区淋巴瘤、脾淋巴瘤、结节单核细胞样B细胞淋巴瘤、免疫母细胞淋巴瘤、大细胞淋巴瘤、弥漫性混合细胞淋巴瘤、肺部B细胞血管中心性淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、原发性纵隔B细胞淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤(LPL)或套细胞淋巴瘤(MCL)。

170.如实施方案168的方法,其中该癌症为白血病,且该白血病为慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、浆细胞白血病或急性淋巴细胞性白血病(ALL)。

171.如实施方案168的方法,其中该癌症为浆细胞恶性肿瘤,且该浆细胞恶性肿瘤为多发性骨髓瘤(MM)或浆细胞瘤。

172.如实施方案165至168及171中任一者的方法,其中该癌症为多发性骨髓瘤(MM)。

173.如实施方案1至87中任一者的多核苷酸,其中该抗原结合域和/或所编码的该嵌合抗原受体展现,与可溶性BCMA相比优先结合于膜结合的BCMA,和/或对膜结合的BCMA的结合亲和力比对可溶性BCMA更大。

174.如实施方案1至87及173中任一者的多核苷酸,其中该多核苷酸包含SEQ ID NO:751-762中的任一者中所示的序列或与SEQ ID NO:751-762中的任一者中所示的序列展现至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列,且保留结合于BCMA的功能且保留减小的RNA异质性。

175.如实施方案1至87、173及174中任一者的多核苷酸,其中该铰链、C_H2及C_H3中的一或多者全部或部分地来源于IgG4或IgG2,任选地,人类IgG4或人类IgG2。

176.如实施方案1至87、173至175中任一者的多核苷酸,其中该铰链、C_H2及C_H3来源于IgG4。

177.如实施方案1至87及173至176中任一者的多核苷酸,其中该铰链、C_H2及C_H3中的一或多者为嵌合的且包含来源于IgG4及IgG2的序列。

178.如实施方案177的多核苷酸,其中该间隔子包含IgG4/2嵌合铰链或与人类IgG4相比包含至少一个氨基酸置换的经修饰的IgG4;IgG2/4嵌合C_H2;及IgG4 C_H3区。

179.如实施方案1至87及173至178中任一者的多核苷酸,其中所编码的该间隔子为或包含SEQ ID NO:649中所示的序列。

180.如实施方案88至144中任一者的嵌合抗原受体,其中该抗原结合域和/或该嵌合抗原受体展现,与可溶性BCMA相比优先结合于膜结合的BCMA,和/或对膜结合的BCMA的结合亲和力比对可溶性BCMA更大。

181.如实施方案88至144中任一者的嵌合抗原受体,其中该抗原结合域及或该嵌合抗原受体或指示所编码的该嵌合抗原受体在暴露于表达表面BCMA的细胞后的功能或活性的量度在可溶性或脱落形式的BCMA存在下不减小或受阻断或不显著减小或受阻断。

182.如实施方案181的嵌合抗原受体,其中该可溶性或脱落形式的BCMA的浓度或量对应于存在于个体或多发性骨髓瘤患者的血清或血液或血浆中的浓度或量或在该疾病或病症的患者群体中的平均浓度或量,或该可溶性或脱落形式的BCMA所处的浓度或量使得在相同分析中,表达参考抗BCMA重组受体(任选地,参考抗BCMA CAR)的细胞的结合或量度减小或受阻断或显著减小或受阻断。

183.一种测定转基因的经转录核酸的异质性的方法,该方法包含:

a)使用至少一种5′及3′引物对使经转录核酸扩增,其中至少一对包含与该经转录核酸的5′非翻译区(5′UTR)内的核酸序列互补的5′引物及与该经转录核酸的3′非翻译区(3′UTR)内的核酸序列互补的3′引物,以产生一或多种扩增产物;及

b)检测这类扩增产物,其中存在来自至少一种5′及3′引物对的两种或超过两种扩增产物指示这类扩增产物中的异质性。

184.如实施方案183的方法,其中在b)中所检测的这类差异为这类扩增的转录本的不同长度。

185.如实施方案183的方法,其中在b)中的这类差异为在这类扩增的转录本的层析概况中的差异。

186.如实施方案183至185中任一者的方法,其中这类扩增产物中的差异是通过琼脂糖凝胶电泳、基于芯片的毛细管电泳、分析型超速离心、场流动分级分离或层析来加以测定。

187.如实施方案183至186中任一者的方法,其中该5′引物对自该经转录核酸的启动子区转录的序列具特异性。

188.如实施方案183至187中任一者的方法,其中该经转录核酸是使用对该多核苷酸的氨基酸编码序列内的序列和/或经转录前mRNA的3′非翻译区具特异性的3′引物来加以扩增。

189.如实施方案183至188中任一者的方法,其中该3引物对该经转录前mRNA的该3′非翻译区的聚腺苷酸化序列或增强子区具特异性。

190.如实施方案183至189中任一者的方法,其中步骤a)是通过单个扩增反应使用单个5′及3′引物对来实现,该引物对包含与该经转录核酸的该5′非翻译区(5′UTR)内的核酸序列互补的5′引物及与该3′非翻译区(3′UTR)内的核酸序列互补的3′引物。

191.如实施方案183至190中任一者的方法,其中步骤a)是通过平行或后续扩增反应使用第一5′及3′引物对、第二5′及3′引物对及任选地另外的5′及3′引物对来实现,其中:

该第一5′及3′引物对含有与该经转录核酸的该5′UTR内的核酸序列互补的5′引物及与该经转录核酸的该3′UTR内的核酸序列互补的3′引物;

该第二5′及3′引物对含有其序列与该核酸转录本的经翻译序列的一部分互补的5′引物及其序列与该转录本的该3′UTR内的核酸序列互补的3′引物;且

该任选地另外的5′及3′引物对各自含有与该转录本的经翻译区内的序列互补的序列。

192.如实施方案191的方法，其中这类平行或后续扩增反应使该转录本的重叠部分扩增。

193.如实施方案183至192中任一者的方法，其中这类扩增产物预测为长度约1.5千碱基、2千碱基、2.5千碱基、3千碱基、3.5千碱基、4千碱基、4.5千碱基、5千碱基、5.5千碱基、6千碱基、7千碱基或8千碱基。

194.如实施方案183至193中任一者的方法，其中检测为具有异质性的经转录核酸鉴别为用于一或多个剪接位点的移除的转基因候选者。

195.如实施方案194的方法，其中该转基因候选者的该经转录核酸在于细胞中表达时展现至少或至少约5％、10％、15％、20％、25％、30％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％或超过75％异质性。

196.一种减小所表达转基因转录本的异质性的方法，该方法包含：

a)根据如实施方案194或实施方案195的方法来鉴别用于剪接位点移除的转基因候选者；

b)鉴别一或多个潜在的剪接供体和/或剪接受体位点；及

c)对在b)中所鉴别的该一或多个剪接供体位点处或附近的核酸序列进行修饰，从而产生经修饰的多核苷酸。

197.如实施方案196的方法，其进一步包含：d)如同步骤a)中，评定用于剪接位点移除的转基因候选性。

198.如实施方案197的方法，其进一步包含e)重复步骤b)-d)，直至步骤d)中的转录本的异质性与如在步骤a)中所测定的转录本异质性相比减小为止。

199.如实施方案196至198中任一者的方法，其中该一或多个潜在的剪接供体和/或剪接受体位点展现剪接事件或剪接事件的机率的得分为约或至少约0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95或1.0。

200.如实施方案196至199中任一者的方法，其中剪接供体位点及剪接受体位点独立地加以鉴别。

201.如实施方案196至200中任一者的方法，其中该(等)剪接受体和/或供体位点为典型、非典型和/或隐蔽的剪接受体和/或供体位点。

202.如实施方案196至201中任一者的方法，其中该转基因为嵌合抗原受体或嵌合抗原受体的一部分。

203.如实施方案202的方法，其中该CAR多肽包含抗原结合域、间隔子区、跨膜区及细胞内信号传导区，该抗原结合域包含有包含可变重链(V_H)及可变轻链(V_L)的抗体片段，任选地，单链抗体片段(scFv)。

204.如实施方案202或实施方案203的方法，其中该经修饰的多核苷酸不在所编码的该CAR多肽的该抗原结合域的编码序列内经修饰。

205.如实施方案196至204中任一者的方法，其中在该多核苷酸的修饰后，该转基因的所编码的氨基酸序列不变。

206.如实施方案196至205中任一者的方法，其中自该经修饰的多核苷酸转录的RNA在细胞中表达未经修饰的多核苷酸之后展现至少或至少约70％、75％、80％、85％、90％或

95%同质性。

207.如实施方案183至206中任一者的方法,其中该细胞为人类细胞。

208.如实施方案183至207中任一者的方法,其中细胞为T细胞。

IX.实施例

仅呼吁例示性目的包括以下实施例,且不意欲限制本发明的范围。

实施例1.产生及评定抗BCMA抗体(仅V_H链)

产生及评定例示性抗BCMA抗体,其含有特异性结合于BCMA的重链可变(V_H)区,甚至在不存在轻链可变(V_L)区的情况下。

A.文库选择及抗体产生

经由对在无细胞系统中展示的由dsDNA编码的经His标记的人类正常供体抗体V_H文库的成员进行一系列选择步骤来产生多个结合BCMA的V_H区。对V_H文库的成员进行多轮筛选以选择特异性结合于与免疫球蛋白Fc区融合的可溶性人类BCMA(hBMCA-Fc)的V_H区。根据与不表达BCMA的亲本HEK293细胞系相比,与表达人类BCMA的重组HEK293细胞系(hBCMA/HEK293细胞系)的结合,以及与表达内源性BCMA的人类骨髓瘤细胞系(H929细胞)的结合,通过流式细胞术使用荧光染料缀合的抗HIS抗体来筛选来自所选hBCMA-Fc池的V_H区。结果鉴定出展现特异性结合于hBCMA/HEK293细胞且以较小程度特异性结合于H929细胞的V_H区克隆。

对展现特异性结合于表达BCMA的细胞系但不特异性结合于BCMA阴性对照细胞的例示性V_H克隆进行测序,且进行纯化以用于进一步表征。对克隆进行纯化及滴定,且使用基于流式细胞术的分析使用荧光染料缀合的抗HIS抗体来量测所述克隆与hBCMA/HEK293细胞的结合亲和力(EC_{50})。表E1列出含有衍生自人类V_H3的框架区的例示性克隆的重链互补决定区3(CDR-H3)及其在此研究中所观测到的各自的结合亲和力(EC_{50})。

表E1.用于代表性V_H克隆的CDR3氨基酸序列

VH 克隆名称	重链CDR3序列 (CDR-H3)a	CDR-H3 序列标识编号	EC_{50} (nM)[b]
V_H-1	VDGPPSFDI	SEQ ID NO:10	>100
V_H-2	WSAPTDY	SEQ ID NO:7	25
V_H-3	VDGDDAFDI	SEQ ID NO:279	>100
V_H-4	DPLSWDSSGKGPR	SEQ ID NO:280	100
V_H-5	ENYDFWSWRYYYDMDV	SEQ ID NO:281	>100
V_H-6	VDGPPSYDI	SEQ ID NO:282	>100
V_H-7	GDWDDAFDI	SEQ ID NO:283	>100
V_H-8	VDGDYVDDY	SEQ ID NO:9	ND
V_H-9	VDGDYEDY	SEQ ID NO:284	>100
V_H-10	DVPSSGDDAFDI	SEQ ID NO:285	>100
V_H-11	VDGDDVFDI	SEQ ID NO:286	>100
V_H-12	VDGDAFDI	SEQ ID NO:287	100

[a]根据Kabat编号。

[b]ND指示未检测到

实施例2:产生及评定抗BCMA抗体(scFv)

鉴别形式化为单链抗体片段(scFv)的例示性抗BCMA抗体,且评定其与BCMA的结合。

A.文库选择及scFv抗体产生

通过对在无细胞系统中展示的由dsDNA编码的人类正常供体抗体文库上进行多种选择来产生例示性抗BCMA scFv抗体。在一种途径中,通过使从实施例1中所描述的途径中的第一轮筛选而富集的V_H区文库成员与人类正常供体V_L文库的成员通过混排(shuffling)而进行配对,以产生呈V_H-$(G_4S)_3$-V_L形式的scFv文库。在后续的用于与亲本HEK293细胞相比进行与BCMA表达性HEK293细胞的特异性结合的多轮选择中,对所得的scFv文库进行富集。

在另一种途径中,通过根据在存在或不存在小鼠抗BCMA参考scFv抗体(BCMA-C1,V_L-V_H scFv抗体,SEQ ID NO:328;或BCMA-C2,V_H-ScFv抗体,SEQ ID NO:329)的竞争性洗脱的情况下的BCMA与hBCMA-Fc的特异性结合而筛选衍生自正常供体的人类scFv文库,来进行重新选择(de novo selection)。在至少2轮选择之后,回收scFv结合剂。

通过流式细胞术使用体外翻译的粗细胞裂解物或使用细菌产生的上清液来评定,与不表达BCMA的对照细胞相比,所得的scFv克隆与BCMA表达性HEK293细胞的特异性结合。进一步分析某些展示偏好结合BCMA的scFv克隆。

使用正向及反向引物对所选scFv克隆进行测序,且进行纯化以用于进一步表征。表E2列出对应于scFv的氨基酸(aa)及核苷酸(nt)序列以及相应重链(V_H)或轻链(V_L)可变区、CDR及框架区(FR)的氨基酸序列的序列识别符(SEQ ID NO)。对于克隆BCMA-22,观测到已自生殖系框架区遗传的轻链CDR3的第一残基(半胱氨酸)被丝氨酸置换以产生另外的scFv,指定为BCMA-23。表E2还阐述用作对照物和用于如后续实例中所描述的竞争研究中的例示性小鼠抗BCMA参考抗体的序列。

表E2. 例示性克隆的序列标识符 (SEQ ID NO)

	重链			轻链			scFv	
克隆 #	V_H	CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3	V_H FR (FR1, 2, 3, 4 Kabat)	V_L	CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3	V_L FR (FR1, 2, 3, 4, Kabat)	aa	nt
BCMA-1	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	116	26, 37, 47 (Kabat) 26, 37, 47 (Chothia) 26, 37, 47 (AbM)	72, 83, 93, 102	128	330
BCMA-2	111	2, 5, 8 (Kabat) 13, 17, 8 (Chothia) 20, 24, 8 (AbM)	60, 65, 68, 71	117	27, 38, 48 (Kabat) 27, 38, 48 (Chothia) 27, 38, 48 (AbM)	73, 84, 94, 103	129	331
BCMA-3	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	118	28, 39, 49 (Kabat) 28, 39, 49 (Chothia) 28, 39, 49 (AbM)	74, 85, 93, 104	130	332
BCMA-4	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	119	29, 40, 50 (Kabat) 29, 40, 50 (Chothia) 29, 40, 50 (AbM)	75, 86, 95, 104	131	333
BCMA-5	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	120	30, 39, 51 (Kabat) 30, 39, 51 (Chothia) 30, 39, 51 (AbM)	76, 85, 93, 105	132	334
BCMA-6	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	121	31, 41, 52 (Kabat) 31, 41, 52 (Chothia) 31, 41, 52 (AbM)	77, 87, 96, 104	133	335
BCMA-7	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	122	32, 42, 53 (Kabat) 32, 42, 53 (Chothia) 32, 42, 53 (AbM)	78, 88, 97, 106	134	336

表E2. 例示性克隆的序列标识符 (SEQ ID NO)

	重链			轻链			scFv	
克隆 #	V_H	CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3	V_H FR (FR1, 2, 3, 4 Kabat)	V_L	CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3	V_L FR (FR1, 2, 3, 4, Kabat)	aa	nt
BCMA-8	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	123	30, 39, 54 (Kabat) 30, 39, 54 (Chothia) 30, 39, 54 (AbM)	76, 85, 93, 107	135	337
BCMA-9	112	2, 5, 9 (Kabat) 13, 17, 9 (Chothia) 20, 24, 9 (AbM)	61, 65, 69, 70	124	33, 43, 55 (Kabat) 33, 43, 55 (Chothia) 33, 43, 55 (AbM)	79, 89, 98, 108	136	338
BCMA-10	113	2, 5, 10 (Kabat) 14, 17, 10 (Chothia) 21, 24, 10 (AbM)	62, 65, 68, 71	125	34, 44, 56 (Kabat) 34, 44, 56 (Chothia) 34, 44, 56 (AbM)	80, 90, 99, 108	137	339
BCMA-11	114	3, 6, 11 (Kabat) 15, 18, 11 (Chothia) 22, 25, 11 (AbM)	63, 66, 69, 71	126	35, 45, 57 (Kabat) 35, 45, 57 (Chothia) 35, 45, 57 (AbM)	81, 91, 100, 108	138	340
BCMA-12	115	2, 5, 10 (Kabat) 13, 17, 10 (Chothia) 20, 24, 10 (AbM)	60, 65, 68, 71	127	36, 46, 58 (Kabat) 36, 46, 58 (Chothia) 36, 46, 58 (AbM)	82, 92, 101, 109	139	341
BCMA-13	247	140, 145, 149 (Kabat) 158, 161, 149 (Chothia) 165, 170, 149 (AbM)	195, 204, 210, 217	257	174, 179, 184 (Kabat) 174, 179, 184 (Chothia) 174, 179, 184 (AbM)	221, 228, 233, 243	268	342
BCMA-14	248	141, 145, 149 (Kabat) 158, 161, 149 (Chothia) 166, 170, 149 (AbM)	196, 204, 211, 218	258	174, 179, 185 (Kabat) 174, 179, 185 (Chothia) 174, 179, 185 (AbM)	221, 228, 234, 109	269	343
BCMA-15	249	141, 145, 150 (Kabat) 158, 161, 150 (Chothia) 166, 170, 150 (AbM)	197, 204, 212, 70	259	174, 179, 186 (Kabat) 174, 179, 186 (Chothia) 174, 179, 186 (AbM)	222, 228, 235, 109	270	344
BCMA-16	250	142, 146, 151 (Kabat) 159, 162, 151 (Chothia) 167, 171, 151 (AbM)	198, 205, 213, 70	260	174, 179, 187 (Kabat) 174, 179, 187 (Chothia) 174, 179, 187 (AbM)	223, 228, 235, 109	271	345
BCMA-17	251	2, 5, 152 (Kabat) 13, 17, 152 (Chothia) 20, 24, 152 (AbM)	199, 206, 69, 219	261	175, 180, 188 (Kabat) 175, 180, 188 (Chothia) 175, 180, 188 (AbM)	224, 229, 237, 109	272	346
BCMA-18	252	143, 147, 153 (Kabat) 158, 163, 153 (Chothia) 168, 172, 153 (AbM)	200, 207, 214, 70	262	174, 179, 189 (Kabat) 174, 179, 189 (Chothia) 174, 179, 189 (AbM)	222, 228, 238, 109	273	347
BCMA-19	253	144, 148, 154 (Kabat) 160, 164, 54 (Chothia) 169, 173, 154 (AbM)	201, 208, 215, 220	263	176, 181, 190 (Kabat) 176, 181, 190 (Chothia) 176, 181, 190 (AbM)	225, 230, 239, 244	274	348
BCMA-20	254	3, 6, 155 (Kabat) 15, 18, 155 (Chothia) 22, 25, 155 (AbM)	202, 209, 216, 70	264	177, 182, 191 (Kabat) 177, 182, 191 (Chothia) 177, 182, 191 (AbM)	226, 231, 240, 245	275	349
BCMA-21	255	2, 5, 156 (Kabat) 13, 17, 156 (Chothia) 20, 24, 156 (AbM)	203, 65, 68, 70	265	174, 179, 192 (Kabat) 174, 179, 192 (Chothia) 174, 179, 192 (AbM)	222, 228, 241, 246	276	350
BCMA-22	256	2, 5, 157 (Kabat) 13, 17, 157 (Chothia) 20, 24, 157 (AbM)	60, 65, 68, 70	266	178, 183, 193 (Kabat) 178, 183, 193 (Chothia) 178, 183, 193 (AbM)	227, 232, 242, 246	277	351
BCMA-23	256	2, 5, 157 (Kabat) 13, 17, 157 (Chothia) 20, 24, 157 (AbM)	60, 65, 68, 70	267	178, 183, 194 (Kabat) 178, 183, 194 (Chothia) 178, 183, 194 (AbM)	227, 232, 242, 246	278	352
BCMA-24	518	2, 6, 376 (Kabat) 13, 18, 376 (Chothia) 20, 25, 376 (AbM)	61, 65, 69, 71	534	30, 399, 415 (Kabat) 30, 399, 415 (Chothia) 30, 399, 415 (AbM)	76, 85, 483, 508	558	

表E2. 例示性克隆的序列标识符 (SEQ ID NO)

	重链			轻链			scFv	
克隆 #	V_H	CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3	V_H FR (FR1, 2, 3, 4 Kabat)	V_L	CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3	V_L FR (FR1, 2, 3, 4, Kabat)	aa	nt
BCMA-25	519	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	436, 64, 67, 70	535	380, 400, 416 (Kabat) 380, 400, 416 (Chothia) 380, 400, 416 (AbM)	446, 467, 484, 502	559	716, 717
BCMA-26	115	2, 5, 10 (Kabat) 13, 17, 10 (Chothia) 20, 24, 10 (AbM)	60, 65, 68, 71	536	33, 43, 421 (Kabat) 33, 43, 421 (Chothia) 33, 43, 421 (AbM)	80, 89, 98, 108	560	718, 719
BCMA-27	520	3, 6, 155 (Kabat) 15, 18, 155 (Chothia) 22, 25, 155 (AbM)	434, 209, 216, 70	264	177, 182, 191 (Kabat) 177, 182, 191 (Chothia) 177, 182, 191 (AbM)	226, 231, 240, 245	561	
BCMA-28	521	3, 372, 376 (Kabat) 15, 514, 376 (Chothia) 22, 510, 376 (AbM)	63, 209, 69, 444	537	381, 401, 417 (Kabat) 381, 401, 417 (Chothia) 381, 401, 417 (AbM)	447, 468, 485, 508	562	
BCMA-29	522	3, 6, 376 (Kabat) 15, 18, 376 (Chothia) 22, 25, 376 (AbM)	63, 209, 69, 71	538	382, 402, 418 (Kabat) 382, 402, 418 (Chothia) 382, 402, 418 (AbM)	448, 469, 486, 503	563	
BCMA-30	523	3, 6, 377 (Kabat) 12, 18, 377 (Chothia) 509, 25, 377 (AbM)	435, 209, 69, 71	539	383, 403, 419 (Kabat) 383, 403, 419 (Chothia) 383, 403, 419 (AbM)	449, 470, 487, 104	564	
BCMA-31	519	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	436, 64, 67, 70	540	384, 39, 54 (Kabat) 384, 39, 54 (Chothia) 384, 39, 54 (AbM)	450, 471, 93, 504	565	
BCMA-32	524	2, 5, 10 (Kabat) 13, 17, 10 (Chothia) 20, 24, 10 (AbM)	437, 65, 68, 71	541	385, 180, 58 (Kabat) 385, 180, 58 (Chothia) 385, 180, 58 (AbM)	451, 472, 488, 109	566	
BCMA-33	525	2, 373, 152 (Kabat) 13, 515, 152 (Chothia) 20, 511, 152 (AbM)	199, 65, 69, 219	261	175, 180, 188 (Kabat) 175, 180, 188 (Chothia) 175, 180, 188 (AbM)	224, 229, 237, 109	567	
BCMA-34	526	3, 6, 11 (Kabat) 15, 18, 11 (Chothia) 22, 25, 11 (AbM)	438, 209, 69, 71	542	386, 404, 420 (Kabat) 386, 404, 420 (Chothia) 386, 404, 420 (AbM)	452, 84, 489, 504	568	

表E2. 例示性克隆的序列标识符 (SEQ ID NO)

	重链			轻链			scFv	
克隆 #	V_H	CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3	V_H FR (FR1, 2, 3, 4 Kabat)	V_L	CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3	V_L FR (FR1, 2, 3, 4, Kabat)	aa	nt
BCMA-35	527	2, 5, 378 (Kabat) 13, 17, 378 (Chothia) 20, 24, 378 (AbM)	61, 65, 69, 70	543	33, 43, 421 (Kabat) 33, 43, 421 (Chothia) 33, 43, 421 (AbM)	453, 89, 98, 505	569	
BCMA-36	528	2, 5, 9 (Kabat) 13, 17, 9 (Chothia) 20, 24, 9 (AbM)	199, 65, 69, 70	544	387, 405, 422 (Kabat) 387, 405, 422 (Chothia) 387, 405, 422 (AbM)	454, 473, 490, 109	570	
BCMA-37	529	2, 5, 9 (Kabat) 13, 17, 9 (Chothia) 20, 24, 9 (AbM)	61, 65, 441, 70	545	388, 406, 423 (Kabat) 388, 406, 423 (Chothia) 388, 406, 423 (AbM)	455, 474, 491, 109	571	
BCMA-38	528	2, 5, 9 (Kabat) 13, 17, 9 (Chothia) 20, 24, 9 (AbM)	199, 65, 69, 70	546	388, 407, 424 (Kabat) 388, 407, 424 (Chothia) 388, 407, 424 (AbM)	456, 474, 492, 109	572	
BCMA-39	522	3, 6, 376 (Kabat) 15, 18, 376 (Chothia) 22, 25, 376 (AbM)	63, 209, 69, 71	547	389, 408, 425 (Kabat) 389, 408, 425 (Chothia) 389, 408, 425 (AbM)	457, 475, 493, 103	573	
BCMA-40	256	2, 5, 157 (Kabat) 13, 17, 157 (Chothia) 20, 24, 157 (AbM)	60, 65, 68, 70	548	390, 183, 193 (Kabat) 390, 183, 193 (Chothia) 390, 183, 193 (AbM)	227, 232, 242, 108	574	
BCMA-41	530	2, 374, 9 (Kabat) 13, 516, 9 (Chothia) 20, 512, 9 (AbM)	199, 65, 68, 70	549	391, 409, 426 (Kabat) 391, 409, 426 (Chothia) 391, 409, 426 (AbM)	458, 476, 494, 109	575	584
BCMA-42	531	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	439, 64, 67, 70	550	392, 40, 427 (Kabat) 392, 40, 427 (Chothia) 392, 40, 427 (AbM)	459, 477, 495, 506	576	
BCMA-44	519	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	436, 64, 67, 70	552	394, 39, 429 (Kabat) 394, 39, 429 (Chothia) 394, 39, 429 (AbM)	461, 85, 93, 107	578	
BCMA-45	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	553	395, 411, 430 (Kabat) 395, 411, 430 (Chothia) 395, 411, 430 (AbM)	462, 479, 497, 105	579	

表E2. 例示性克隆的序列标识符 (SEQ ID NO)

	重链			轻链			scFv	
克隆 #	V_H	CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3	V_H FR (FR1, 2, 3, 4 Kabat)	V_L	CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3	V_L FR (FR1, 2, 3, 4, Kabat)	aa	nt
BCMA-46	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	118	28, 39, 49 (Kabat) 28, 39, 49 (Chothia) 28, 39, 49 (AbM)	74, 85, 93, 104	130	
BCMA-47	533	2, 5, 10 (Kabat) 13, 17, 10 (Chothia) 20, 24, 10 (AbM)	197, 65, 443, 445	554	396, 412, 431 (Kabat) 396, 412, 431 (Chothia) 396, 412, 431 (AbM)	463, 480, 498, 108	580	
BCMA-48	115	2, 5, 10 (Kabat) 13, 17, 10 (Chothia) 20, 24, 10 (AbM)	60, 65, 68, 71	555	396, 412, 58 (Kabat) 396, 412, 58 (Chothia) 396, 412, 58 (AbM)	464, 480, 499, 109	581	
BCMA-49	524	2, 5, 10 (Kabat) 13, 17, 10 (Chothia) 20, 24, 10 (AbM)	437, 65, 68, 71	556	397, 413, 432 (Kabat) 397, 413, 432 (Chothia) 397, 413, 432 (AbM)	465, 481, 500, 109	582	
BCMA-51	519	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	436, 64, 67, 70	557	398, 414, 433 (Kabat) 398, 414, 433 (Chothia) 398, 414, 433 (AbM)	466, 482, 501, 508	583	

对以下例示性克隆进行纯化及滴定，且测试其与hBMCA的结合亲和力(EC_{50})：BCMA-1、BCMA-2、BCMA-3、BCMA-4、BCMA-5、BCMA-6、BCMA-7、BCMA-8、BCMA-9、BCMA-10、BCMA-11、BCMA-12、BCMA-13、BCMA-14、BCMA-14、BCMA-15、BCMA-16、BCMA-17、BCMA-18、BCMA-19、BCMA-20、BCMA-21、BCMA-22、BCMA-23、BCMA-24、BCMA-25、BCMA-26、BCMA-27、BCMA-28及BCMA-29。还评定其他抗BCMAscFv抗体(参见表E3)，诸如含有WO2016090327中所描述的抗体的V_H及V_L序列的scFv及含有WO2010104949中所描述的BCMA抗体的V_H及V_L序列的scFv。

表E3. 例示性抗BCMA抗体的序列标识符(SEQ ID NO)

	重链			轻链			scFv	
克隆 #	V_H	CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3	V_H FR (FR1, 2, 3, 4 Kabat)	V_L	CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3	V_L FR (FR1, 2, 3, 4, Kabat)	aa	nt
BCMA-52	609	507, 513, 517 (Kabat) 532, 551, 517 (Chothia) 577, 587, 517 (AbM) 604, 605, 606		610	589, 590, 591 (Kabat) 589, 590, 591 (Chothia) 589, 590, 591 (AbM) 607, 608, 591		442	647, 440
BCMA-55	617	593, 594, 595 (Kabat) 596, 597, 595 (Chothia) 598, 599, 595 (AbM) 611, 612, 613		618	601, 602, 603 (Kabat) 601, 602, 603 (Chothia) 601, 602, 603 (AbM) 614, 615, 603		478	648, 460
BCMA-C1, V_H-V_L	324	288, 290, 292 (Kabat) 294, 296, 292 (Chothia) 298, 300, 292 (AbM)	308, 310, 312, 314	326	302, 304, 306 (Kabat) 302, 304, 306 (Chothia) 302, 304, 306 (AbM)	316, 318, 320, 322	585	
BCMA-C1, V_L-V_H	324	288, 290, 292 (Kabat) 294, 296, 292 (Chothia) 298, 300, 292 (AbM)	308, 310, 312, 314	326	302, 304, 306 (Kabat) 302, 304, 306 (Chothia) 302, 304, 306 (AbM)	316, 318, 320, 322	328	
BCMA-C2, V_H-V_L	325	289, 291, 293 (Kabat) 295, 297, 293 (Chothia) 299, 301, 293 (AbM)	309, 311, 313, 315	327	303, 305, 307 (Kabat) 303, 305, 307 (Chothia) 303, 305, 307 (AbM)	317, 319, 321, 323	329	
BCMA-C2, V_L-V_H	325	289, 291, 293 (Kabat) 295, 297, 293 (Chothia) 299, 301, 293 (AbM)	309, 311, 313, 315	327	303, 305, 307 (Kabat) 303, 305, 307 (Chothia) 303, 305, 307 (AbM)	317, 319, 321, 323	586	

实施例3:产生针对BCMA的嵌合抗原受体(CAR)及表达抗BCMA CAR的细胞

产生编码例示性嵌合抗原受体(CAR)的多核苷酸,其各自含有人类抗BCMA scFv抗原结合域。在人类抗BCMA scFv当中为实施例2中所描述的那些scFv。在所产生的CAR当中还为含有scFv的CAR,该scFv含有WO2016090327中所描述的抗体的VH及VL序列。还产生含有scFv的抗BCMACAR,该scFv具有WO2010104949中所描述的BCMA抗体的VH及VL序列。在scFv的一些情况下,V_H处于V_L的氨基端,在一些情况下V_L处于V_H的氨基端。所产生的CAR中的scFv区示于表E4中。

具体地,例示性多核苷酸CAR构建体含有编码以下的核酸:人类IgG-κ信号传导序列(SEQ ID NO:619,编码SEQ ID NO:620)、人类抗BCMA scFv(SEQ ID NO:128-130、132、133、136、137、269、273-277、442、478及558-563)、间隔子(诸如含有经修饰的IgG4-铰链C_H2-C_H3的间隔子(SEQ ID NO:621,编码SEQ ID NO:649)(在一些情况下,该间隔子可称为"LS")或,在一些情况下,较短间隔子(其可称为"SS"),诸如来源于IgG铰链区的间隔子,诸如IgG4源性铰链区或其修饰形式,或来源于CD28细胞外域的间隔子;人类CD28跨膜域;人类4-1BB源性细胞内共同信号传导序列;及人类CD3-ζ源性细胞内信号传导域。例示性间隔子包括来源于IgG4铰链区的那些间隔子(诸如由例如SEQ ID NO:364编码和/或含有SEQ ID NO:363的氨基酸序列的那些间隔子)及CD28胞外域源性间隔子,诸如由例如SEQ ID NO:629的序列编码的那些间隔子或具有SEQ ID NO:630的氨基酸序列的那些间隔子。

还产生编码另一CAR构建体的多核苷酸,其含有编码以下的核酸:人类IgG-κ信号序列(SEQ ID NO:619,编码SEQ ID NO:620)、小鼠抗BCMA scFv(SEQ ID NO:328(BCMA-C1;V_L-

V_H)、329(BCMA-C2;V_H-V_L)、585(BCMA-C1;V_H-V_L)或586(BCMAC-2;V_L-V_H))、间隔子(SEQ ID NO:621,编码SEQ ID NO:649)、人类CD28跨膜域、人类4-1BB源性细胞内共同信号传导序列及CD3-ζ源性细胞内信号传导域。

表E4. 例示性V_H-V_L scFv 克隆的序列 (SEQ ID NO)

构建体	重链可变(V_H)区	轻链可变(V_L)区	VH-VL或 VL-VH scFv	
	氨基酸	氨基酸	核苷酸	氨基酸
BCMA-1	110	116	330	128
BCMA-2	111	117	331	129
BCMA-3	110	118	332	130
BCMA-5	110	120	334	132
BCMA-6	110	121	335	133
BCMA-9	112	124	338	136
BCMA-10	113	125	339	137
BCMA-14	248	258	343	269
BCMA-18	252	262	347	273
BCMA-19	253	263	348	274
BCMA-20	254	264	349	275

表E4. 例示性V_H-V_L scFv 克隆的序列 (SEQ ID NO)				
构建体	重链可变(V_H)区	轻链可变(V_L)区	VH-VL或 VL-VH scFv	
	氨基酸	氨基酸	核苷酸	氨基酸
BCMA-21	255	265	350	276
BCMA-22	256	266	351	277
BCMA-23	256	267	352	278
BCMA-24	518	534		558
BCMA-25	519	535		559
BCMA-26	115	536		560
BCMA-27	520	264		561
BCMA-28	521	537		562
BCMA-29	522	538		563
BCMA-52	609	610	647	442
BCMA-55	617	618	648	478
BCMA-C1, VH-VL	324	326		585
BCMA-C1, VL-VH	324	326		328
BCMA-C2, VH-VL	325	327		329
BCMA-C2, VL-VH	325	327		586

编码此类CAR的cDNA克隆连接于下游核糖体跳跃元件(诸如编码T2A的序列SEQ ID NO:686或687,其编码SEQ ID NO:654),后接编码截短受体的序列,且克隆至慢病毒表达载体中。

为了产生抗BCMA CAR表达性T细胞,通过基于免疫亲和力的富集自来自人类供体受试者的白细胞去除术样品分离出T细胞。使分离的T细胞活化,并用含有编码这类抗BCMA CAR的各个多核苷酸的慢病毒载体进行转导。在转导及扩增之后,用对截短受体具特异性的抗体且用经荧光标记的重组人类BCMA对CD4+及CD8+ T细胞进行染色,且通过流式细胞术来分析,确认细胞的转导及抗BCMA CAR的表达。

实施例4:评定潜在RNA异质性及修饰

在使用对例示性CAR转录本的5′UTR及3′UTR中的启动子及下游WPRE具特异性的引物进行逆转录酶聚合酶链反应(RT-PCR)后,通过琼脂糖凝胶电泳来分析来自用如实施例3中所描述的例示性抗BCMA CAR转导的细胞的RNA异质性。对于含有例示性间隔子(其包括经修饰的IgG C_H2-C_H3-铰链区)的各种抗BCMA CAR构建体(BCMA-LS CAR)观测到多重条带(图1A),

指示RNA异质性。对于含有较短间隔子的例示性CAR，诸如包括人类CD28细胞外区的一部分的CAR(参见例如BCMA-52-SS CAR)，观测到较小RNA异质性。

在编码各种BCMA-LS CAR的核苷酸序列中评定潜在剪接位点，且以保守方式进行修饰，包括移除所预测的潜在剪接位点。对修饰之前的序列(起始序列)及修饰后的那些序列(经优化的序列)进行分析以评定潜在隐蔽剪接位点的存在。剪接供体位点及剪接受体位点独立地进行评估。鉴别构建体的各个区的起始序列的(例如在启动子区及长间隔子区中)例示性剪接供体及剪接受体位点。在初始密码子优化后，在长间隔子区内鉴别出例示性剪接供体位点及剪接受体位点，其剪接位点得分＞0.7(＞70％)，例如SEQ ID NO:693(剪接位点得分为0.96)及708(剪接位点得分为0.97)中分别所示的供体位点。在进行初始密码子优化(例示性经初始密码子优化的间隔子序列参见例如SEQ ID NO:855)以便减小不合需要的剪接位点的可能性后，产生在经评定剪接位点得分＞0.7(＞70％)的区内含有另外的修饰的经修饰的构建体。在于密码子优化/剪接位点消除之后经进一步修饰的此类区当中为在较长间隔子区序列内的那些区，例如剪接供体位点及剪接受体位点的最终经优化及剪接位点消除的(O/SSE)序列分别示于SEQ ID NO:662及672中

如上文所描述构建经修饰的序列且测试其RNA异质性。电泳确认RNA异质性减小。在剪接位点消除之前及之后对BCMA-CAR构建体的分析证实RNA异质性减小(图1B)。产生含有长间隔子区的修饰的例示性O/SSE CAR构建体，例如BCMA-23-LS-O/SSE CAR、BCMA-25-LS-O/SSE CAR、BCMA-26-LS-O/SSE CAR、BCMA-52-LS-O/SSE CAR及BCMA-55-LS-O/SSE CAR。

实施例5:在原代T细胞中评定CAR表达及功能

将如实施例3中所描述的含有分别具有起始序列和经优化序列的编码抗BCMA CAR的多核苷酸的慢病毒构建体转导至T细胞中，且通过流式细胞术来分析经转导的细胞的转导(基于替代性标记物的表达)及CAR表达(基于与重组BCMA-Fc融合蛋白的结合)。与经由具有起始(非SSE)序列的多核苷酸转导以表达抗BCMA CAR的细胞相比，使用经优化的序列(BCMA-52-LS-O/SSE CAR及BCMA-55-LS-O/SSE CAR)转导的CD4+及CD8+ T细胞在表面上表达相同相应抗BCMA CAR的百分比更大。代表性数据示于图2及下表E5中。

表E5. 表达抗BCMA CAR的CD4+及CD8+ T细胞的百分比

	BCMA-25	BCMA-25-O/SSE	BCMA-52	BCMA-52-O/SSE	BCMA-55	BCMA-55-O/SSE
CD4+ T细胞	17.9	64.9	36.4	69.6	44.1	50.2
CD8+ T细胞	17.7	61.7	31.8	62.4	36.5	43.4

使用各种体积的含有编码CAR构建体(BCMA-23-LS CAR、BCMA 26-LS CAR、BCMA 55-LS CAR及BCMA 55-LS-O/SSE CAR)的慢病毒载体的病毒制剂来转导500,000个来源于供体的原代人类T细胞，并比较转导效率。与起始序列(图3，三角形)相比，在通过经优化的序列(图3，圆形)转导后，T细胞的转导百分比增加。

实施例6:表征BCMA-52及BCMA-55 scFv

A.对组织进行免疫组织化学染色

通过免疫组织化学来评定表达不同水平的BCMA的细胞及组织与例示性抗BCMA抗体的结合。通过免疫组织化学来评定已与小鼠IgG1 Fc区肽融合的例示性的人类BCMA靶向性CAR的结合域(scFv)与细胞及组织的结合。

B.评定结合动力学

在Jurkat T细胞系中表达具有BCMA-55源性scFv结合域、经修饰的IgG源性C_H2-C_H3-铰链间隔子、CD28跨膜域及41BB及CD3ζ胞包内域的CAR。使用动力学排除分析来评定CAR与重组人类BCMA-hFc(rhBCMA hFc)的结合动力学。还使用基于Biacore的分析来评定含有CAR的scFv部分的Fc融合蛋白(scFv-Fc)与重组人类BCMA融合蛋白的结合亲和力。在这类研究中,观测到由CAR及scFv-Fc融合物分别结合的K_D为大约1nM及10nM。

在另一实验中,用编码具有BCMA-55源性scFv结合域的CAR的多核苷酸转导Jurkat细胞,并将其培养至密度为约2×10^6个。收获细胞,且将其在4℃以1500g旋转15分钟。洗涤细胞片状沉淀,且使细胞重悬且在20nM或1nM生物素化rhBCMA hFc中系列稀释(在此分析中还称为恒定结合配偶体(CBP))。在平衡之后,旋下细胞,且收获上清液用于KinExa动力学排除分析。简言之,使来自经平衡的BCMA-55-LS CAR O/SSE表达性Jurkat细胞的含有rhBCMA hFc的上清液流动经过链霉亲和素珠粒流槽以捕获游离的生物素化rhBCMA hFc。随后使用经荧光标记的二级抗hBCMA抗体来检测rhBCMA。对于各样品记录所检测的rhBCMA hFc的吸光度,且针对各稀释液中细胞的数目进行绘制(Darling(2004)Assay Drug.Dev.,2:647-657)。在此研究中,BCMA-55-LS-O/SSE CAR表达性细胞结合于rhBCMA hFc的相互作用的K_D在此分析中测定为大致1.46nM,且表达水平(EL)测定为每个CAR表达性Jurkat细胞大致146,500个CAR。

C.BCMA-55 scFv-Fc的选择性

使用膜蛋白质组阵列(MPA)分析,使用scFv-Fc融合蛋白来评定BCMA-55源性结合域的结合特异性。使用Retrogenix™平台来评估BCMA-55-Fc与表达超过4400种独特人类细胞外蛋白质(代表超过85%的人类细胞外蛋白质组)及荧光蛋白的HEK293细胞的相互作用。检测荧光蛋白以检验转染,且含有匹配的Fc的CTLA4-Fc(在0.2μg/mL下进行测试)还作为阳性对照物用于筛选CD86。初始筛选涉及BCMA-55-scFv针对全蛋白质小组的scFv结合分析。随后执行后续确认筛选,对BCMA-55-Fc与在初始筛选中鉴别的潜在成功结果的子组的相互作用进行再测试。在此分析中,BCMA鉴别为唯一强、特异性成功结果,与此结合域相对于其他细胞外蛋白质对BCMA具高选择性的结论一致。对于组织蛋白酶G(CTSG),观测到低水平信号,但观测到未赋予功能活性(参见实施例16)。

实施例7:对经工程改造以表达各种抗BCMA嵌合抗原受体(CAR)的T细胞进行活体外功能评定

在与BCMA表达性靶细胞一起共同培养后,体外评定表达各种例示性抗BCMA CAR的经基因工程改造的人类T细胞。BCMA-52-LS CAR、BCMA-55-LS CAR、BCMA-52-LS-O/SSE CAR或BCMA-55-LS-O/SSE CAR转导T细胞。将反应与作为阳性对照物的参考抗BCMA CAR表达性细胞或作为阴性对照物的经模拟处理的细胞相比。

A.针对靶细胞的溶细胞活性

在5:1、2.5:1、1.25:1及0.65:1的效应细胞与靶细胞(E:T)比率下,将BCMA表达性靶细

胞与表达BCMA-52-LS CAR、BCMA-55-LS CAR或参考抗BCMA CAR的T细胞一起孵育。作为对照物，将靶细胞与不表达CAR的T细胞(模拟对照物)一起孵育。具体地，经BCMA转导的K562细胞(K562/BCMA，BCMA^{高})或RPMI 8226细胞(BCMA^{低}人类多发性骨髓瘤细胞系)用作用于裂解的标靶。靶细胞经NucLight Red(NLR)标记以容许通过显微法来追踪靶细胞。通过量测如由红色荧光信号(使用IncuCyte®活细胞分析系统，Essen Bioscience)所测定的可存活靶细胞在介于24与72小时之间的时段内的损失来评定溶细胞活性。裂解百分比(裂解%)相对于在与经模拟处理的T细胞一起孵育的靶细胞中所发生的裂解进行归一化。如图4A中所示，抗BCMA CAR表达性T细胞展现针对BCMA+细胞的抗原特异性溶细胞活性。细胞裂解的程度取决于特定细胞系及CAR而不同。

在另一单独实验中，在3:1的E:T比率下，用RPMI 8226靶细胞测试溶细胞活性。如图4B中所示，在相对于不表达CAR的经模拟处理的细胞的裂解进行归一化的情况下，BCMA-52-LS-及BCMA-55-LS-CAR表达性细胞展示大致70％裂解，而表达含有参考抗BCMA抗体结合域的CAR的细胞展示大致50％裂解。因此，结果表明，经工程改造以表达BCMA-52-CAR或BCMA-55-CAR的细胞的溶细胞活性与含参考结合域的CAR的溶细胞活性类似或比其更高。

为了比较经由未经修饰的CAR构建体或经优化的CAR构建体编码的相同CAR工程改造的T细胞的溶细胞活性，使用含有未经修饰的多核苷酸构建体(BCMA-52-LS CAR及BCMA-55-LS CAR)或经优化的多核苷酸构建体(BCMA-52-LS-O/SSE CAR及BCMA-55-LS-O/SSE CAR)的病毒载体对T细胞进行工程改造以表达抗BCMA CAR。基本上如上文所描述来分析经工程改造的细胞的溶细胞活性。在3:1的E:T比率下，将CAR表达性T细胞与靶细胞K562-BCMA、RPMI 8226、MM1.S细胞(BCMA^{中}人类多发性骨髓瘤细胞系)或OPM2细胞(BCMA^{中}人类多发性骨髓瘤细胞系)靶细胞一起孵育。如图4C及图4D中所示，经CO/SSE CAR构建体转导的CAR表达性细胞展现溶细胞活性比经相应未经修饰的构建体转导的细胞更大。

B.细胞因子释放

在将各种抗BCMA CAR表达性细胞与抗原表达性靶细胞一起孵育后，评定细胞因子释放。

在5:1、2.5:1、1.25:1或0.6:1的E:T比率下，将BCMA表达性靶细胞K562/BCMA或RPMI 8226细胞与表达BCMA-52-LS CAR、BCMA-55-LS CAR或含参考结合域的抗BCMA CAR一起孵育。作为对照物，将靶细胞与不表达CAR的T细胞(模拟对照物)一起孵育。将经共同培养的细胞孵育约24小时，且随后收集上清液用于使用多重细胞因子免疫分析来量测IFN-γ、TNF-α及IL-2。如图5A中所示，所测试的抗BCMA CAR表达性T细胞在抗原刺激后产生细胞因子。

为了评定经由未经修饰的CAR构建体或经优化的CAR构建体编码的相同CAR工程改造的T细胞的抗原依赖性细胞因子产生，使用含有未经修饰的多核苷酸构建体(BCMA-52-LS CAR及BCMA-55-LS CAR)或经优化的多核苷酸构建体(BCMA-52-LS-O/SSE CAR及BCMA-55-LS-O/SSE CAR)的病毒载体对T细胞进行工程改造以表达抗BCMA CAR。在3:1、1.5:1、0.75:1及0.375:1的E:T比率下，将CAR表达性T细胞与靶细胞K562/BCMA、RPMI 8226细胞、MM1S(BCMA^{中}人类多发性骨髓瘤细胞系)或OPM2细胞(BCMA^{中}人类多发性骨髓瘤细胞系)靶细胞一起孵育。如上文所描述来评定细胞因子IFN-γ、TNF-α及IL-2的产生。如图5B中所示，观测到使用O/SSE优化的构建体转导的CAR表达性细胞展现细胞因子产生比经相应未经修饰的(起始)构建体转导的细胞更高。

C.响应于在其表面上表达不同水平的抗原的靶标的溶细胞活性、细胞因子释放及增殖

在将BCMA-55-LS-O/SSE CAR表达性T细胞与表达不同水平的BCMA的BCMA表达性细胞一起孵育后，评定溶细胞活性、细胞因子释放及增殖。在存在或不存在可溶性BCMA的情况下评估所有活性。

用CD3/CD28珠粒对自两个人类供体(D#1及D#2)采集的1:1比率的CD4+及CD8+原代T细胞进行刺激，且用慢病毒载体转导以稳定表达BMCA-55CAR。在BCMA表达性靶细胞存在下，在1:3、1:1或3:1的E:T比率下培养经转导的细胞。还将来自相同供体的经模拟处理的T细胞与靶细胞混合以用作对照物。BCMA+靶细胞Daudi、RPMI-8226及K562-BCMA细胞展现不同水平的BCMA表面抗原密度(抗原密度:Daudi(＜1000个BCMA分子/细胞)＜RPMI-8226＜K562-BCMA)，且在与T细胞一起孵育之前用羧基荧光素丁二酰亚氨基酯(CFSE)进行染色。在具有T细胞及BCMA+靶细胞的培养物中还包括相等数目的靶标阴性细胞，其不表达BCMA且经细胞示踪紫(cell trace violet,CTV)染色。在24小时孵育之后，通过流式细胞术来量测剩余BCMA+对比BCMA-靶细胞，且评定靶细胞溶解的程度，其指示细胞毒性。

当与靶细胞一起培养时，不论BCMA表达水平如何，BCMA-55-LS-O/SSE CAR T细胞均显示类似的溶细胞活性(图6)。另外，对于表达大于100,000个分子/细胞的靶细胞(NCI-H929)，观测到类似结果。经模拟处理的T细胞不展示针对任一BCMA+靶细胞系的活性。对BCMA表达呈阴性的靶细胞不被来自所测试的任一供体的BCMA-55-LS-O/SSE CAR T细胞裂解(数据未显示)。

在孵育后，分析上清液的积聚IFN-γ、TNF-α及IL-2细胞因子。数据与以下结论一致：BCMA-55-LS-O/SSE CAR T细胞在与BCMA表达性靶细胞连接后释放一系列细胞因子；其中所释放细胞因子的水平一般与抗原水平增加(还即，Daudi＜RPMI 8226＜K562-BCMA)对应。IFN-γ的结果展示于图7中；对TNF-α及IL-2观测到类似数据(数据未示)。BCMA-55-LS CAR O/SSE T细胞响应于BCMA阴性靶标不释放细胞因子，其在不存在任何靶细胞的情况下也不表达细胞因子，这证实了对BCMA+靶细胞的特异性及缺乏紧张性信号传导。

评定BCMA-55-LS-O/SSE CAR表达性T细胞在存在可溶性BCMA对比不存在可溶性BCMA的情况下的活性。将BCMA-55-LS-O/SSE CAR表达性T细胞与RPMI-8226肿瘤细胞、与重组BCMA-Fc或与来源于NCI-H929多发性骨髓瘤细胞的细胞培养物上清液(BCMA分泌性细胞系，上清液含有可溶性BCMA)一起共同培养。观测到肿瘤细胞溶解及细胞因子产生均不受任何溶度(最高达1000ng/mL)的NCI-H929源性可溶性BCMA影响。在类似地高生理学水平的重组BCMA下，肿瘤细胞裂解及细胞因子产生仅极小地减少。

在BCMA-55-LS-O/SSE CAR表达性T细胞及经模拟处理的T细胞中量测响应于BCMA的增殖。用细胞示踪紫(CTV)标记经转导的T细胞，且在BCMA阳性靶细胞、BCMA阴性靶细胞或无细胞存在下，在1:1的效应细胞与靶细胞(E:T)比率下培养72小时。通过流式细胞术来量测增殖。仅对BCMA-55-LS-O/SSE CAR表达性T细胞观测到响应于与BCMA阳性靶细胞一起孵育而进行T细胞(CD4+及CD8+ T细胞)增殖。

D.自健康供体及骨髓瘤患者采集的经转导的T细胞

在与BCMA+及BCMA-K562靶细胞一起孵育24小时后，将从多发性骨髓瘤患者采集的经工程改造以表达BCMA-55-LS-O/SSE CAR的T细胞与来源于健康人类供体的那些T细胞相比。不表达CAR的T细胞还评估为阴性对照物。与来源于健康人类供体的表达CAR的细胞相比，来源

于多发性骨髓瘤患者的CAR T细胞证实具有相似的表达、扩增及抗原特异活性。

实施例8:具有不同间隔子的抗BCMA CAR

产生编码抗BCMA CAR的多核苷酸构建体,这类抗BCMA CAR在所编码CAR多肽的scFv及跨膜区段之间含有不同间隔子区。具体地,产生含有以下的CAR:(1)来源于IgG铰链区的间隔子(例如,BCMA-5-SS、BCMA-9-SS、BCMA-18-SS、BCMA-23-SS、BCMA-25-SS、BCMA-26-SS、BCMA-52-SS、BCMA-55-SS及参考物1(VH/VL)-SS);或(2)来源于CD28的胞外域的短间隔子(例如BCMA-52-SCD28及BCMA-55-SCD28)。将表达含此类间隔子的CAR的T细胞与用编码含有如实施例3中所描述间隔子(例如BCMA-1-LS、BCMA-5-LS、BCMA-9-LS、BCMA-18-LS、BCMA-23-LS、BCMA-25-LS、BCMA-26-LS、BCMA-27-LS、BCMA-52-LS、BCMA-55-LS及参考物1(VH/VL)-LS)的例示性CAR的多核苷酸构建体转导的T细胞进行比较。

通过监测在1.25:1及0.65:1的效应细胞与靶细胞(E:T)比率下与CAR表达性T细胞一起培养的OPM2人类多发性骨髓瘤靶细胞的裂解来评定CAR表达性细胞的溶细胞活性。不表达CAR的细胞(模拟物)用作阴性对照物。如实施例7中所描述来评定溶细胞活性。对于所评定的大部分CAR表达性细胞,与经含有较短间隔子的CAR工程改造的细胞相比,经工程改造以表达含有C_H2-C_H3-铰链间隔子的CAR的细胞的靶细胞裂解程度更大(图8)。

实施例9:评定试剂对抗BCMA CAR活性的阻断活性

在与BCMA表达性靶细胞及可溶性BCMA或其他蛋白质一起孵育后,评定抗BCMA CAR表达性细胞的功能。基本上如实施例7中所描述来评定溶细胞活性及细胞因子产生。

A.溶细胞活性

1.可溶性重组BCMA(rBCMA)-OPM2靶细胞

在可溶性BCMA-Fc以0、0.3、3、30或300ng/mL存在下,在5:1的E:T比率下,将抗BCMA CAR表达性T细胞BCMA-52-LS CAR、BCMA-55-LS CAR或含参考结合域的CAR与OPM2靶细胞一起孵育。如图9A中所示,在3ng/mL或更多BCMA-Fc存在下,表达含参考结合域的CAR或BCMA-52-LS CAR的T细胞的溶细胞活性显著减小,然而,表达BCMA-55-LS CAR的细胞的溶细胞活性不受存在高达300ng/mL BCMA-Fc阻断。

在另一个实验中,在可溶性BCMA-Fc以0、7.8、15.6、31.3、62.5、125、250、500及1000ng/mL的浓度存在下,在5:1的E:T比率下,将抗BCMA CAR表达性T细胞(BCMA-1-LS CAR、BCMA-9-LS CAR、BCMA-23-LS CAR、BCMA-25-LS CAR、BCMA-26-LS CAR、BCMA-55-LS CAR及参考物1(VH/VL)-LS CAR)与OPM2靶细胞一起孵育。如图9B中所示,表达BCMA-55-CAR的细胞的溶细胞活性不受存在所测试任一浓度的BCMA-Fc阻断;然而,存在可变浓度的BCMA-Fc以不同程度阻断表达其他抗BCMA CAR的细胞的活性。

2.多发性骨髓瘤细胞系(H929)上清液-OPM2靶细胞

在0、111、333及1000ng/mL来自H929多发性骨髓瘤细胞系的培养物上清液存在下,在5:1的E:T比率下,将经优化及剪接位点消除的(O/SSE)抗BCMA CAR表达性T细胞BCMA-52-LS-O/SSE CAR、BCMA-55-LS-O/SSE CAR或含参考结合域的CAR与OPM2靶细胞一起孵育。通过ELISA对来自H929上清液的可溶性BCMA的浓度进行量化。如图10A中所示,表达BCMA-52-LS-O/SSE CAR、BCMA-55-LS-O/SSE CAR或参考CAR的细胞的溶细胞活性不受存在H929上清液阻断。

3.可溶性重组BCMA(rBCMA)及H929上清液-RPMI-8226靶细胞

在另一研究中，在0、111、333及1000ng/mL来自H929多发性骨髓瘤细胞系的培养物上清液的可溶性BCMA(通过ELISA定量的可溶性BCMA)或BCMA-Fc存在下，在3:1的E:T比率下将经优化及剪接位点消除的(O/SSE)BCMA-55-LS-O/SSE CAR表达性T细胞与RPMI-8226肿瘤靶细胞一起孵育。表达BCMA-52-LS-O/SSE CAR、BCMA-55-LS-O/SSE CAR或参考CAR的细胞的溶细胞活性不受存在H929上清液阻断。

4.B细胞活化因子(BAFF)

在0、1、10、100及1000ng/mL重组B细胞活化因子(BAFF)(一种BCMA配体)存在下，在5:1的E:T比率下将经优化及剪接位点消除的(O/SSE)抗BCMA CAR表达性T细胞BCMA-52-LS-O/SSE CAR、BCMA-55-LS-O/SSE CAR或参考CAR与OPM2靶细胞一起孵育。如图10B中所示，表达BCMA-52-LS-O/SSE CAR、BCMA-55-LS-O/SSE CAR或参考CAR的T细胞的溶细胞活性不受存在BAFF阻断。

B.细胞因子释放

1.BCMA-Fc

在可溶性BCMA-Fc以0、111、333及1000ng/mL存在下，在5:1的E:T比率下将抗BCMA CAR表达性T细胞BCMA-52-LS CAR、BCMA-55-LS CAR或参考-LS CAR与OPM2靶细胞一起孵育。还评定不表达CAR的T细胞(模拟物)。评定IFN-γ、TNF-α及IL-2在上清液中的细胞因子积聚。如图11A中所示，在111ng/mL或更多BCMA-Fc存在下，含有表达参考CAR或BCMA-52-CAR的T细胞的培养物中的细胞因子积聚显著减少，然而在可溶性BCMA-Fc以所测试的所有浓度存在下，在含有表达BCMA-55-CAR的T细胞的培养物中观测到细胞因子积聚减少得较小。2.多发性骨髓瘤细胞系(H929)上清液

在0、111、333及1000ng/mL来自多发性骨髓瘤细胞系H929的培养物上清液存在下，在5:1的E:T比率下将抗BCMA CAR表达性T细胞BCMA-52-LS CAR、BCMA-55-LS CAR或参考-LS CAR与OPM2靶细胞一起孵育。含有表达BCMA-52-CAR、BCMA-55-CAR或参考CAR的T细胞的培养物中的细胞因子积聚不受存在H929上清液阻断(图11B)。

实施例10:在动物模型中抗BCMA CAR表达性T细胞在体内过继性转移之后的抗肿瘤作用

通过在将细胞过继性转移于携有肿瘤的动物模型(包括OPM2人类多发性骨髓瘤异种移植物小鼠模型(正位骨髓模型)及RPMI 8226人类多发性骨髓瘤异种移植物小鼠模型(皮下植入物模型))中后监测肿瘤来评定例示性经工程改造的抗BCMA CAR表达性原代人类T细胞的抗肿瘤作用。

A.OPM2(正位/骨髓)模型

用2×10^6个经萤火虫萤光素酶转染的OPM2(多发性骨髓瘤)细胞(OPM2-ffluc)对NOD.Cg.Prkdc^{scid}IL2rg^{tm1Wjl}/SzJ(NSG)小鼠进行静脉内(i.v.)注射。在肿瘤移植后第14天，小鼠接受单次静脉内(i.v.)注射表达经优化及剪接位点消除的(O/SSE)BCMA-23-LS-O/SSE CAR、BCMA-26-LS-O/SSE CAR或BCMA-55-LS-O/SSE CAR的抗BCMA CAR T细胞。抗BCMA CAR表达性T细胞以每只小鼠1×10^6个(低剂量，n＝8)或3×10^6个(高剂量，n＝8)CAR表达性T细胞的剂量进行施用，且对来源于两个不同供体的CAR表达性T细胞重复各条件。作为对照物，向小鼠施用不表达CAR的细胞(模拟物，n＝8)或不对小鼠进行处理(n＝3)。历经90天评定存活率及肿瘤负荷。

通过在CAR-T细胞施用后每3至6天进行生物发光成像来监测过继性转移的CAR表达性(CAR-T)细胞的抗肿瘤活性持续研究时长。对于生物发光成像,小鼠接受腹膜内(i.p.)注射重悬于PBS中的萤光素底物(CaliperLife Sciences,Hopkinton,MA)(15μg/g体重)。使小鼠麻醉且基本上如WO2015/095895中所描述进行成像。在各时间点测定总通量(光子/秒)。对于经阴性对照物处理的小鼠,归因于高肿瘤负荷,在CAR-T细胞施用之后19与23天之间处死动物。来自一个供体源性CAR表达性T细胞的代表性结果展示于图12A中。

如图12A中所示,对于所有经处理的小鼠,接受经模拟处理的T细胞或未接受T细胞的小鼠中的肿瘤在研究时程内继续生长。与对照小鼠相比,观测到接受经工程改造以表达BCMA-23-LS-O/SSE CAR、BCMA-26-LS-O/SSE CAR或BCMA-55-LS-O/SSE CAR的T细胞的过继性转移的小鼠的生物发光信号程度一般较低,指示在经处理的动物中,肿瘤生长随时间减轻和/或肿瘤生长程度较低。对于所测试的例示性抗BCMA CAR,在使用较高剂量的抗BCMA CAR表达性细胞的情况下,对肿瘤生长的影响较大。

评定且比较如上文所描述进行处理的小鼠的存活率,直至CAR表达性T细胞输注后第79天为止。来自一个供体的卡普兰-迈耶方法(Kaplan-Meier method)代表性存活曲线(GraphPad Prism 7.0,GraphPad Software,La Jolla)展示于图12B中。如图所示,与不未接受处理或接受经模拟处理的T细胞的小鼠相比,低及高剂量的所测试的抗BCMA CAR T细胞引起小鼠的更大存活百分比。还评定小鼠中与肿瘤负荷相关的临床征象的呈现,包括后肢麻痹(HLP)、大于20%体重损失(>20%BWL)及移植物抗宿主病(GvHD)。具有这类临床征象的小鼠的数目与未接受处理或接受模拟T细胞的小鼠相比减少。

B.RPMI-8226(皮下)模型

用RPMI 8226(外周血浆细胞瘤)细胞对NOD.Cg.PrkdcscidIL2rgtm1Wj1/SzJ(NSG)小鼠进行皮下注射。在第27天,基于最小平均肿瘤体积大致130mm^3,将小鼠随机分入各组。在第29天,小鼠以1×10^{6}个(低剂量,n=8)或3×10^{6}个(高剂量,n=8)CAR表达性T细胞的剂量接受单次静脉内(i.v.)注射表达经优化及剪接位点消除的(O/SSE)BCMA-23-LS-O/SSE CAR、BCMA-26-LS-O/SSE CAR或BCMA-55-LS-O/SSE CAR的原代人类T细胞(CD4+及CD8+)。对来源于两个不同供体的CAR表达性T细胞重复各条件。施用经模拟处理的细胞的小鼠及未经处理的小鼠用作阴性对照物。通过测径规每周两次量测肿瘤体积直至CAR T细胞转移后第152天,且当濒死时、20%体重损失时或当肿瘤体积超出1500mm^{3}时进行安乐死。使用卡普兰-迈耶方法绘制存活曲线直至CAR T细胞转移后第108天(GraphPad Prism 7.0,GraphPad)。

来源于一个供体的CAR表达性T细胞的肿瘤生长及存活率的代表性结果分别展示于图13A及13B中。如图13A中所示,在过继性转移阴性对照细胞后或在未接受处理的小鼠中,肿瘤在研究时程内继续生长。与对照小鼠相比,接受经工程改造以表达BCMA-23-LS-O/SSE CAR、BCMA-26-LS-O/SSE CAR或BCMA-55-LS-O/SSE CAR的T细胞的过继性转移的小鼠显示出在接受低或高剂量的CAR表达性T细胞之后,肿瘤体积显著减小(图13A)。在此模型中,施用两种测试剂量的抗BCMA CAR T细胞的小鼠展现在CAR T细胞转移后20天为止肿瘤生长完全消退,其持续图13A中所示的整个研究评定持续时间。

施用抗BCMA CAR表达性T细胞的小鼠的存活百分比也显著大于对照组(图13B)。在CAR T细胞输注后108天时,在用高剂量的BCMA-26-LS-O/SSE CAR表达性T细胞处理的组中,在肿瘤消除后损失两只动物,但此很可能归因于在此模型中的移植物抗宿主疾病(GVHD)症状。

所有其他经CAR-T细胞处理的小鼠在CAR T细胞施用后保持存活高达108天。

在来自处理组的小鼠中监测血液中CAR+ T细胞的存在以评定CAR表达性T细胞的药物动力学。将各处理组的8只小鼠分成2组，每组4只小鼠。每周通过眼眶后采血来抽取血液，在2组之间进行交替以使得各小鼠在CAR-T细胞施用后每隔一周进行采血持续4周(即，在CAR-T细胞施用后第7、14、21及28天时)。通过流式细胞术(FlowJo software，Treestar Inc.，Ashland，OR)分析所采集的血液的每微升血液中CAR表达性T细胞(如使用针对替代性标记物或可溶性BCMA-Fc的抗体所测定)及非CAR T细胞的数目。

对于一个供体，在第7、14、21及28天时每微升血液中CD4+及CD8+ T细胞的数目分别展示于图14A及图14B中，且对于第二供体，分别展示于图15A及图15B中。如图所示，在高及低剂量组中，在CD4+及CD8+ T细胞中发生CAR-T扩增，其中对于两个供体，均在CAR T细胞转移后第14天观测到最大或峰值扩增。在CAR-T细胞转移后所评定的所有时间中，对于两个供体均观测到CD8+CAR+ T细胞的数目比CD4+CAR+ T细胞更大(比较图14A及图14B或图15A及图15B)。与展现表达彼此相当的表达BCMA-23-LS-O/SSE CAR及BCMA-26-LS-O/SSE CAR构建体的T细胞相比，经工程改造以表达BCMA-55-LS-O/SSE CAR的T细胞展现CAR表达更大。这些结果证实，可在肿瘤清除期间鉴别出BCMA-55-LS CAR表达性T细胞在血液中循环。

实施例11：评定报告细胞系中的Nur77-tdTomato报告子信号中经由抗BCMA嵌合抗原受体(CAR)的信号

产生含有Nur77敲入报告子的例示性稳定Jurkat T细胞报告细胞系，其中在内源性Nur77基因座处经由同源性依赖性修复(HDR)敲入编码该报告子分子的核酸序列。孤儿核激素受体Nur77(还称为Nr4a1)为由来自T细胞受体的信号的活化诱导和/或经由含有基于免疫受体酪氨酸的活化基序(ITAM)的分子诱导的立即早期应答基因。Nur77报告细胞系用于在经CAR工程改造的细胞中评定T细胞活化，这是由于Nur77为T淋巴细胞中的立即早期基因产物；转录在CD3ζ信号传导的下游特异性起始，且不受细胞因子或TLR介导的信号影响。在Jurkat T细胞克隆E6-1(ATCC®TIB-152™)中，通过使用基因编辑引入基因破坏及通过同源性依赖性修复(HDR)靶向用于在基因破坏附近位点处整合的转基因，编码红色荧光蛋白(RFP；诸如tdTomato荧光蛋白)的核酸序列成为与在终止密码子之前且在“自身切割”T2A元件(SEQ ID NO:686或687中所示的序列，编码SEQ ID NO:631、653或654中所示的多肽序列)之后的最终外显子处的内源性Nr4a1(Nur77)基因框内整合的目标，以允许RFP作为Nur77表达的报告子共表达。Nur77-tdTomato报告细胞系经工程改造以表达各种抗BCMA嵌合抗原受体，且评定报告子表达。

将含有编码实施例3中所描述的以下抗BCMA嵌合抗原受体(CAR)的多核苷酸的病毒载体引入至Nur77-tdTomato报告Jurkat T细胞系中：BCMA-55-LS-O/SSE CAR、BCMA-26-LS-O/SSE CAR、BCMA-23-LS-O/SSE CAR及BCMA-25-LS-O/SSE CAR。评估抗BCMA CAR表达性报告细胞在共培养20小时之后，响应于培养盘结合的重组BCMA的量增加或响应于例示性多发性骨髓瘤细胞系的Nur77信号传导的活性。

A.响应于培养盘结合的重组BCMA的Nur77信号传导

将经编码BCMA-55-LS-O/SSE CAR的病毒载体转导的报告细胞在已经用不同浓度(0.008μg/mL、0.04μg/mL、0.2μg/mL、1μg/mL及5μg/mL)的BCMA-Fc(在其C端与IgG的Fc区融合的可溶性人类BCMA)融合多肽包被过夜的96孔细胞培养盘中孵育6小时。重组Fc多肽用作

对照物(Fc对照物)。如图16A中所示,在用重组抗原刺激抗BCMA CAR表达性报告细胞后,观测到tdTomato表达的剂量依赖性增加。

在另一个研究中,将经工程改造以表达BCMA-55-LS-O/SSE CAR、BCMA-26-LS-O/SSE CAR、BCMA-23-LS-O/SSE CAR及BCMA-25-LS-O/SSE CAR的报告细胞与BCMA-Fc的十(10)个2倍系列稀释液一起孵育。表达抗CD19 CAR的报告细胞用作非靶对照物。测定tdTomato表达性细胞在表达CAR的细胞群体内的百分比(如基于替代性标记物的表达而测定)。如图16B中所示,在用重组抗原刺激后,观测到tdTomato表达的剂量依赖性增加。使用表达针对非靶抗原的CAR的对照报告细胞,观测到对于用BCMA-Fc刺激无响应。

B.响应于多发性骨髓瘤细胞系的Nur77信号传导

将经编码BCMA-55-LS-O/SSE CAR的病毒载体转导的报告细胞与NALM6、Daudi、RPMI-8226、MM1S、OPM2及H929细胞一起孵育20小时。取决于对抗BCMA CAR表达性报告细胞进行刺激的细胞系,观测到不同水平的RFP表达。

为了评定用于刺激抗BCMA CAR表达性报告细胞的多发性骨髓瘤细胞系的表面上的BCMA表达量,用抗人类BCMA抗体(BioLegend,SanDiego,CA)对这类细胞进行染色,在上LSRFortessa™流式细胞仪(BD Biosciences,San Jose,CA)上收集流式细胞量测事件,且用FlowJo软件(Treestar Inc.,Ashland,OR)来分析数据。通过使用包被有相同抗人类BCMA抗体的Quantum™ Simply Cellular®抗小鼠IgG微球体珠粒来测定BCMA抗原密度(AD)。对微球体进行标记,且计算BCMA抗体结合力。当与各种不同的展现一系列不同抗原密度的BCMA表达性细胞中的每一者一起孵育时,而不是当与标靶阴性细胞一起孵育时,结果确认在CAR表达性报告细胞中检测到指示特定CAR活性的参数(可检测水平的报告子)。RFP报告信号的程度一般与表面BCMA表达水平相关。当与其中观测到较低水平的表面BCMA表达的细胞一起孵育时,CAR表达性报告细胞展现较低水平的指示活性的报告子。同样,与其中观测到较高水平的表面BCMA表达的细胞系一起孵育的CAR表达性报告细胞展现较高水平的指示活性的报告子。因此,观测到多种多发性骨髓瘤细胞系的表面上的BCMA表达密度与指示表达BCMA-55-LS-O/SSE CAR的报告细胞的抗原特异性活性的参数水平相关,这表明表达该CAR的细胞可在一系列抗原密度内展现活性,且在一些方面中,可展现的活性随着抗原水平增加而增加。

实施例12:评定在表达含有不同长度间隔子的抗BCMA嵌合抗原受体(CAR)的报告细胞系中的Nur77-tdTomato报告子信号

在与靶细胞一起共同培养之后测定报告子在经工程改造以表达含有相同抗原结合域但不同长度间隔子的抗BCMA CAR的细胞中的表达。如实施例11中所描述而产生的Jurkat Nur77-tdTomato细胞经工程改造以表达BCMA-55-LS-O/SSE CAR(含有来源于经修饰的IgG4铰链-C_H2-C_H3的较长间隔子,该间隔子示于SEQ ID NO:649中)或BCMA-55-SS CAR(含有来源于IgG4铰链的较短间隔子,该间隔子示于SEQ ID NO:363中)。在各种E:T比率下将细胞与人类BCMA表达性K562靶细胞(BCMA-K562)靶细胞共同培养。表达靶向不同抗原的CAR(抗CD19 CAR)的报告细胞用作对照物。如图17中所示,观测到Nur77-tdTomato表达水平在含有不同间隔子长度的抗BCMA CAR中而有所不同,且观测到对用表达BCMA的靶细胞刺激的剂量依赖性响应。

实施例13:评定来自不同抗BCMA嵌合抗原受体(CAR)的与抗原无关的(紧张性)信号传

导

如上文实施例11中所描述，用编码抗CD19 CAR(对照物)、BCMA-55-LS-O/SSE CAR、BCMA-26-LS-O/SSE CAR、BCMA-23-LS-O/SSE CAR或BCMA-25-LS-O/SSE CAR的病毒载体对Nur77-tdTomato报告细胞进行转导，除了用于转导的替代性标记物为超折叠绿色荧光蛋白sfGFP。在此模型中，紧张性信号传导由在不存在BCMA抗原刺激的情况下的tdTomato表达指示。

还产生编码含有不同抗BCMA scFv的抗BCMA CAR(指定为BCMA-52-LS-O/SSE CAR)的病毒载体，且将其转导至报告细胞中。在不进行抗原刺激的情况下孵育各种CAR表达性细胞持续3天以评定与抗原无关的(紧张性)信号传导的程度，并通过流式细胞术来评估其tdTomato表达。

如图18中所示，在不存抗原刺激在的情况下，各种CAR表达性细胞系展现不同程度的tdTomato表达。在表达不同CAR的细胞中，tdTomato+细胞(指示紧张性报告子活化)在CAR表达性细胞(由GFP+细胞指示)当中的百分比在0.23％至19.3％间变化。

实施例14:评定来自含有不同细胞内域的抗BCMA嵌合抗原受体(CAR)的与抗原无关的(紧张性)信号传导

在表达含有不同细胞内信号传导区的各种CAR的报告细胞中评定与抗原无关的(紧张性)信号传导。用一般如实施例11及13中所描述产生的编码抗CD19CAR、BCMA-55-LS-O/SSE CAR、BCMA-26-LS-O/SSE CAR、BCMA-23-LS-O/SSE CAR或BCMA-52-LS-O/SSE CAR的病毒载体对Nur77-tdTomato报告细胞进行转导，除了这类CAR含有来源于4-1BB或CD28的细胞内域且用于转导的替代性标记物为截短的受体。在不进行抗原刺激的情况下孵育各种CAR表达性细胞以评定与抗原无关的(紧张性)信号传导的程度，且通过流式细胞术来评估其tdTomato表达。

如图19A及图19B中所示，各种CAR中的4-1BB及CD28源性细胞内域引起不同水平的紧张性信号传导，如由tdTomato+细胞在CAR+细胞当中的百分比(如基于替代性标记物的表达而测定)所指示。

实施例15:使用报告细胞系来评定抗BCMA嵌合抗原受体(CAR)的抗原交叉反应性

采用经工程改造以表达对人类BCMA具特异性且如实施例11中一般描述而产生的BCMA-55-LS-O/SSE CAR的Nur77-tdTomato细胞系来评定CAR的抗原结合域的物种交叉反应性。在2:1或5:1的E:T比率下，将表达BCMA-55-LS-O/SSE CAR的报告细胞系与表达人类BCMA(huBCMA)、鼠类BCMA(muBCMA)或食蟹猕猴BCMA(cynoBCMA)的K562人类骨髓性白血病细胞一起共同培养。通过流式细胞术来测定tdTomato+细胞的百分比。

如图20A中所示，观测到当在所测试的两种E:T比率下与表达huBCMA的靶细胞一起培养时，超过90％的BCMA-55-LS-O/SSE CAR表达性细胞为tdTomato+。相比之下，当与表达muBCMA的靶细胞一起培养时，极少细胞为tdTomato+，指示极低交叉反应性。当与表达cynoBCMA的靶细胞一起培养时，大约10％至20％的细胞为tdTomato+，指示cynoBCMA的一些交叉反应性。

将表达BCMA-55-LS-O/SSE CAR的报告细胞系与包被在96孔平底培养盘上的浓度逐渐增加(0、0.1、0.25、1、2.5、10、25及100μg/mL)的huBCMA及cynoBCMA一起孵育。测定CAR+细胞中tdTomato+细胞的百分比及tdTomato信号的平均荧光强度(MFI)。

如图20B及20C中所示，cynoBCMA在低浓度下不与BCMA-55-LS-O/SSE CAR交叉反应，但在高浓度下交叉反应。

实施例16：使用报告细胞系来评定抗BCMA嵌合抗原受体(CAR)的抗原特异性

通过将Jurkat Nur77报告细胞响应于BCMA表达性MM1S靶细胞的活化与其响应于经工程改造以表达非BCMA蛋白质(其展示为实例5C中由BCMA-55-scFv Fc以低水平识别，还即组织蛋白酶G(CTSG))的K562靶细胞的活化相比较来测试用于BCMA-55-LS-O/SSE CAR表达性细胞的活化的抗原特异性。作为阴性对照物，还评定亲本K542细胞。简言之，在5:1、1:1及1:5的效应细胞:靶细胞比率下，将经编码BCMA-55-LS-O/SSE CAR的病毒载体转导的Nur77报告细胞与上文所列出的靶细胞一起孵育24小时。结果展现BCMA-55-LS-O/SSE CAR表达性细胞由BCMA表达性MM1 S细胞活化，但不由BCMA阴性靶细胞(亲本细胞或表达非BCMA抗原(CTSG)的细胞)活化。

实施例17：确定用于BCMA-52及BCMA-55 scFv的结合表位

使用完全不连续的表位定位通过肽与支架的化学键(Chemical Linkage of Peptides onto Scaffolds)(CLIP S;Pepscan Presto BV,Lelystad,The Netherlands;参见例如Timmerman等人，(2007)J.Mol.Recognit.20:283-329)来评定由例示性抗BCMA scFv克隆(BCMA-1、BCMA-5、BCMA-9、BCMA-23、BCMA-25、BCMA-26、BCMA-52及BCMA-55抗BCMA scFv)识别(例如特异性结合)的表位。使用抗BCMA scFv克隆，诸如与小鼠Fc融合的那些克隆(scFv-mFc)来进行定位。

基于组合矩阵设计来产生人类BCMA的氨基酸残基1-54(表示为SEQ ID NO:367的氨基酸残基1-54)的线性及构型肽文库。在氨基官能化的固体支持物上使用线性肽及结构模拟物(包括单个环、α-螺旋、β-转角、组合及线性二硫桥键模拟物及不连续表位模拟物)以及阳性及阴性对照肽。

用于结合于表位文库中的肽的亲和力是使用ELISA来加以测定。将肽数组与含有scFv的溶液一起在4℃下孵育过夜。在反复筛选中使用亲和力信息以界定表位的序列及构型。产生关于两个或更多个环的亲和力信息的热度图。

观测到所评定的scFv识别包括BCMA肽序列的若干不连续肽片段的构型表位。观测到BCMA-1、BCMA-5、BCMA-23及BCMA-25 scFv结合于$_{30}$SNTPPLTCQR$_{39}$(示于SEQ ID NO:379中)的肽，其可以线性形式识别。在一些方面中，此类抗体识别包括SEQ ID NO:379的此类肽的残基的非线性或线性表位，且在一些方面中，识别进一步包括$_{21}$CIPCQLR$_{27}$(示于SEQ ID NO:375中)、$_{30}$SNTPPLTCQR$_{39}$和/或$_{44}$SVTNSVK$_{50}$(示于SEQ ID NO:393中)的残基的非线性表位。观测到BCMA-26 scFv识别包含存在于$_{8}$CSQNEYF$_{14}$(示于SEQ ID NO:410中)及$_{17}$LLHACIPCQLR$_{27}$(示于SEQ ID NO:428中)中的残基的表位。观测到BCMA-52-scFv-mFc结合于含有以下不连续肽的残基的表位：$_{10}$QNEYF$_{14}$(SEQ ID NO:637)、$_{21}$CIPCQL$_{26}$(SEQ ID NO:638)及$_{7}$CQRYC$_{41}$(SEQ ID NO:639)。观测到BCMA-55-scFv-mFc特异性结合于含有存在于包含BCMA多肽序列不连续部分的肽中的残基的表位，这类不连续部分个别地包含以下序列：$_{1}$MLMAG$_{6}$(SEQ ID NO:640)、$_{13}$YFDSL$_{17}$(SEQ ID NO:779)及$_{25}$QLRCSSNTPPL$_{35}$(SEQ ID NO:642)。在一些实施方案中，所提供的抗体或受体特异性结合于包含存在于具有以下序列的不连续肽中的一或多者(例如每一者)内的残基的表位：MLMAG(SEQ ID NO:640)、YFDSL(SEQ ID NO:779)及QLRCSSNTPPL(SEQ ID NO:642)。在一些方面中，所提供的抗体或受体特异性结合于包含存

在于具有以下序列的以下不连续肽中的一或多者(例如每一者)内的残基的表位:MLMAG(SEQ ID NO:640)、YFDSLL(SEQ ID NO:641)及QLRCSSNTPPL(SEQ ID NO:642);在一些方面中,所提供的抗体或受体特异性结合于包含存在于具有以下序列的以下不连续肽中的一或多者(例如每一者)内的残基的表位:MLMAG(SEQ ID NO:640)、QNEYFDSLL(SEQ ID NO:780)及QLRCSSNTPPL(SEQ ID NO:642)。

实施例18:向患有复发或难治性多发性骨髓瘤(MM)的受试者施用抗BCMA CAR表达性细胞

含有表达对B细胞成熟抗原(BCMA)具有特异性的CAR的自体T细胞的嵌合抗原受体(CAR)表达性T细胞组合物被施用至患有复发或难治性多发性骨髓瘤(MM)的人类受试者。

A.受试者和治疗

含有经工程改造以表达例示性的对BCMA具有特异性的CAR的自体T细胞的组合物被施用至患有复发或难治性(R/R)多发性骨髓瘤(MM)的成年人类受试者,这些受试者已经接受三种或更多种在先治疗(三种或更多种至少包括蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和抗CD38单克隆抗体在内的在先治疗,在每种情况下除非受试者不是接受这类治疗的候选者,例如通过禁止使用该在先治疗的方式)。

已经通过包括以下的方式产生施用的T细胞组合物:来自患有MM的个体受试者的白细胞分离术样品的CD4+和CD8+细胞群体的基于免疫亲和的富集,以及使这些细胞进行处理步骤:该处理步骤包括用于细胞转导和扩增以及冷冻保存,以及产生具有一系列CD4+与CD8+CAR T细胞比率的细胞的处理步骤。CAR含有BCMA-55源性scFv结合结构域、修饰的IgG源性CH2-CH3-铰链间隔子、CD28跨膜域以及胞内信号传导区(包括按顺序排列的4-1BB胞内域和CD3ζ胞内域)。编码抗BCMA CAR的多核苷酸不包括经鉴定的潜在隐蔽剪接工体和受体位点。

在CAR+ T细胞输注之前的2至7天(以及在CAR-T输注之前的完成至少48小时),受试者接受使用氟达拉滨(flu,30mg/m^2/天)和环磷酰胺(Cy,300mg/m^2/天)的淋巴耗乏化学疗法(LDC)持续3天,在CAR-T输注之前至少48小时LDC完成。冷冻保存的细胞成分在静脉内施用之前在床边解冻,并指定输注日期为第1天。在第1天,向受试者施用的剂量为以下CAR表达性T细胞:单一剂量的含有5x10^7个总CAR表达性T细胞的剂量水平1(DL1)或单一剂量的含有1.5x10^8个总CAR表达性T细胞的剂量水平2(DL2)。

在分析的特定时间点,19名成人受试者参与了一项正在进行的涉及此类治疗的临床研究。在这19名受试者中,在这个特定的时间点,13名受试者各自以DL1或DL2施用抗BCMA CAR+细胞。在这13名受试者中,在正在进行的研究的该特定时间点,有8名受试者的安全性指标可评估(可评估性基于≥1个月的随访)(n=5DL1;n=3DL2)。一名受试者由于LDC后败血症而无法接受CAR+ T细胞,导致在CAR+ T细胞施用前死亡。根据国际骨髓瘤工作小组(IMWG)统一反应标准(Kumar et al.(2016)Lancet Oncol 17(8):e328-346),3名受试者(全部DL1)在此时间点可评估证实的反应(可评估性基于≥2个月的随访)。

对于在该时间点评估的这8个受试者,中值随访为5周(范围为4-13周)。中值年龄为53岁(范围为36-66岁),中值自诊断时间为4年(范围为2-12)。受试者已经接受了中值为10个用于MM的在先方案(范围为4-15个)。在8个受试者中,4个(50%)已经对硼替佐米、卡非佐米、来那度胺、泊马咪胺和抗CD38单克隆抗体难以治疗(在最后一次治疗60天内无反应或进展)。8名受试者中有7个受试者(88%)已经患有在先自体干细胞移植,8人中有4人(50%)有

IMWG高风险细胞遗传学。

在正在进行的研究的评估时间点，在接受DL1或DL2评估的受试者中未观察到DLT。在8名受试者中有6人(75％)在该时间点观察到细胞因子释放综合征(CRS)，均为1级或2级。8名受试者中发作CRS的中值时间点为9天(范围为4-10天)，中值持续时间为4.5天(范围为2-19天)。在该时间点具有2级CRS的受试者中，没有人需要血管加压素支持，只有1名受试者接受了托珠单抗。所有受试者都未展示3级或更高级的CRS。8名受试者中有3名(38％)经历了神经系统不良事件(AE)。8名受试者中有2名在该时间点展现1级事件，1名展现3级事件(嗜睡)，其在服用类固醇后24小时内症状消失。3名经历神经系统AE的患者的神经系统AE发病时间分别为9、11和12天，持续时间分别为2、3和1天。截止该分析的该时间点已经经历了3级神经毒性(NT)的受试者在接受LDC之前已经发展为第二浆细胞白血病(PCL)。

观察到全部8名患者在该时间点已经含有客观反应的迹象，包括受试者患有第二PCL。观察到三个患者(其全部施用DL1)已经达到证实的反应(1部分反应，PR；2严格完全反应，sCR)，而其余患者保持未经证实(1完全反应，CR；2，非常好的完全反应，VGPR；1 PR，1MR)。截止评价时间点，尚未观察到有任何受试者发生进展。

结果表明，在评价的剂量水平，施用抗BCMA CAR细胞疗法表现出良好的安全性轮廓，其中在正在进行的临床研究中的该时间点未报道DLT。该结果与以下结论一致：在该时间点，3级或更高NT的发生率是低的，没有3级或更高级CRS观察到具有临床反应。

本发明不欲将范畴限制于特定揭示的实施方案，提供这类实施方案以例如说明本发明的各种方面。对所描述的组合物及方法的各种修改将由本文中的描述及教示而变得显而易见。此类变化形式可在不背离本发明的真正范畴及精神的情况下加以实践且意欲属于本发明的范畴内。

序列

SEQ ID NO	序列	描述
1	DYAMS	BCMA-1、-3、-4、-5、-6、-7、-8、-25、-31、-42、-44、-45、-46、-51 CDR-H1 (aa) Kabat编号
2	DYYMS	BCMA-2、-9、-10、-12、-17、-21、-22、-23、-24、-26、-32、-33、-35、-36、-37、-38、-40、-41、-47、-48、-49 CDR-H1 (aa) Kabat编号
3	DYAMH	BCMA-11、-20、-27、-28、-29、-30、-34、-39 CDR-H1 (aa) Kabat编号
4	FIRSKAYGGTTEYAASVKG	BCMA-1、-3、-4、-5、-6、-7、

		-8、-25、-31、-42、-44、-45、-46、-51 CDR-H2 (aa) Kabat编号
5	YISSSGSTIYYADSVKG	BCMA-2、-9、-10、-12、-17、-21、-22、-23、-26、-32、-35、-36、-37、-38、-40、-47、-48、-49 CDR-H2 (aa) Kabat编号
6	GISWNSGSIGYADSVKG	BCMA-11、-20、-24、-27、-29、-30、-34、-39 CDR-H2 (aa) Kabat编号
7	WSAPTDY	BCMA-1、-3、-4、-5、-6、-7、-8、-25、-31、-42、-44、-45、-46、-51及VH-2 CDR-H3 (aa)
8	VDGPPSSDI	BCMA-2 CDR-H3 (aa)
9	VDGDYVDDY	BCMA-9、-36、-37、-38、-41及VH-8 CDR-H3 (aa)
10	VDGPPSFDI	BCMA-10、-12、-26、-32、-47、-48、-49及VH-1 CDR-H3 (aa)
11	DLGPDYDPDAFDI	BCMA-11、-34 CDR-H3 (aa)
12	GFTFGDY	BCMA-1、-3、-4、-5、-6、-7、-8、-25、-30、-31、-42、-44、-45、-46、-51 CDR-H1 (aa) Chothia编号
13	GFTFSDY	BCMA-2、-9、-12、-17、-21、-22、-23、-24、-26、-32、-33、-35、-36、-37、-38、-40、-41、-47、-48、-49 CDR-H1 (aa) Chothia编号

14	GFPFSDY	BCMA-10 CDR-H1 (aa) Chothia编号
15	GFTFDDY	BCMA-11、-20、-27、-28、-29、-34、-39 CDR-H1 (aa) Chothia编号
16	RSKAYGGT	BCMA-1、-3、-4、-5、-6、-7、-8、-25、-31、-42、-44、-45、-46、-51 CDR-H2 (aa) Chothia编号
17	SSSGST	BCMA-2、-9、-10、-12、-17、-21、-22、-23、-26、-32、-35、-36、-37、-38、-40、-47、-48 CDR-H2 (aa) Chothia编号
18	SWNSGS	BCMA-11、-20、-24、-27、-29、-30、-34、-39 CDR-H2 (aa) Chothia编号
19	GFTFGDYAMS	BCMA-1、-3、-4、-5、-6、-7、-8、-25、-31、-42、-44、-45、-46、-51 CDR-H1 (aa) AbM编号
20	GFTFSDYYMS	BCMA-2、-9、-12、-17、-21、-22、-23、-24、-26、-32、-33、-35、-36、-37、-38、-40、-41、-47、-48、-49 CDR-H1 (aa) AbM编号
21	GFPFSDYYMS	BCMA-10 CDR-H1 (aa) AbM编号
22	GFTFDDYAMH	BCMA-11、-20、-27、-28、-29、

		-34、-39 CDR-H1 (aa) AbM编号
23	FIRSKAYGGTTE	BCMA-1、-3、-4、-5、-6、-7、-8、-25、-31、-42、-44、-45、-46、-51 CDR-H2 (aa) AbM编号
24	YISSSGSTIY	BCMA-2、-9、-10、-12、-17、-21、-22、-23、-26、-32、-35、-36、-37、-38、-40、-47、-48、-49 CDR-H2 (aa) AbM编号
25	GISWNSGSIG	BCMA-11、-20、-24、-27、-29、-30、-34、-39 CDR-H2 (aa) AbM编号
26	KSSQSVLSTSNNKNYLA	BCMA-1 CDR-L1 (aa)
27	RASQSIKTNLA	BCMA-2 CDR-L1 (aa)
28	KSSQSVLHSSNNKNYLA	BCMA-3、-46 CDR-L1 (aa)
29	RASQDIRNSLA	BCMA-4 CDR-L1 (aa)
30	KSSQSVLYSSNNKNYLA	BCMA-5、-8、-24 CDR-L1 (aa)
31	RASQSISNSLA	BCMA-6 CDR-L1 (aa)
32	RASQDIGDYLA	BCMA-7 CDR-L1 (aa)
33	GANNIGSKSVH	BCMA-9、-26、-35 CDR-L1 (aa)
34	GGNNIERKNVH	BCMA-10 CDR-L1 (aa)
35	SGSSSNIGSNAVN	BCMA-11 CDR-L1 (aa)
36	SGSRSNIGNNYVS	BCMA-12 CDR-L1 (aa)
37	WASTREA	BCMA-1 CDR-L2 (aa)
38	AASTRAT	BCMA-2 CDR-L2 (aa)

39	WASTRES	BCMA-3、-5、-8、-31、-44、-46 CDR-L2 (aa)
40	AASRLES	BCMA-4、-42 CDR-L2 (aa)
41	AASNVED	BCMA-6 CDR-L2 (aa)
42	VASTLQS	BCMA-7 CDR-L2 (aa)
43	DDDDRPS	BCMA-9、-26、-35 CDR-L2 (aa)
44	DDSDRAS	BCMA-10 CDR-L2 (aa)
45	NSHQRPS	BCMA-11 CDR-L2 (aa)
46	DNAKRPS	BCMA-12 CDR-L2 (aa)
47	QQYFSSPYT	BCMA-1 CDR-L3 (aa)
48	QQYGSSPT	BCMA-2 CDR-L3 (aa)
49	QQYYTTPLT	BCMA-3、-46 CDR-L3 (aa)
50	QQYYSLPLS	BCMA-4 CDR-L3 (aa)
51	QQYYSTPWT	BCMA-5 CDR-L3 (aa)
52	QQSHMYPPT	BCMA-6 CDR-L3 (aa)
53	QQYHSHPWT	BCMA-7 CDR-L3 (aa)
54	QQYYSTPYT	BCMA-8、-31 CDR-L3 (aa)
55	HVWDRSRDHYV	BCMA-9 CDR-L3 (aa)
56	QAWDSSSTLYV	BCMA-10 CDR-L3 (aa)
57	AAWDDSLRGYV	BCMA-11 CDR-L3 (aa)
58	QVWDSSSDHWV	BCMA-12、-32、-48 CDR-L3 (aa)
59	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFG	BCMA-1、-3、-4、-5、-6、-7、-8、-45、-46 VH FR1 (aa)
60	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF	BCMA-2、-12、-22、-23、-26、

	TFS	-40、-48 VH FR1 (aa)
61	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFS	BCMA-9、-24、-35、-37 VH FR1 (aa)
62	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF PFS	BCMA-10 VH FR1 (aa)
63	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFD	BCMA-11、-28、-29、-39 VH FR1 (aa)
64	WFRQAPGKGLEWVG	BCMA-1、-3、-4、-5、-6、-7、-8、-25、-31、-42、-44、-45、-46、-51 VH FR2 (aa)
65	WIRQAPGKGLEWVS	BCMA-2、-9、-10、-12、-21、-22、-23、-24、-26、-32、-33、-35、-36、-37、-38、-40、-41、-47、-48、-49 VH FR2 (aa)
66	WVRRAPGKGLEWVS	BCMA-11 VH FR2 (aa)
67	RFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVY YCAA	BCMA-1、-3、-4、-5、-6、-7、-8、-25、-31、-42、-44、-45、-46、-51 VH FR3 (aa)
68	RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCAK	BCMA-2、-10、-12、-21、-22、-23、-26、-32、-40、-41、-48、-49 VH FR3 (aa)
69	RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR	BCMA-9、-11、-17、-24、-28、-29、-30、-33、-34、-35、-36、-38、-39 VH FR3 (aa)
70	WGQGTLVTVSS	BCMA-1、-3、-4、-5、-6、-7、-8、-9、-15、-16、-18、-20、-21、-22、-23、-25、-27、-31、-35、-36、-37、-38、-40、-41、

		-42、-44、-45、-46、-51 VH FR4 (aa)
71	WGQGTMVTVSS	BCMA-2、-10、-11、-12、-24、-26、-29、-30、-32、-34、-39、-48、-49、-50 VH FR4 (aa)
72	DIVMTQSPDSLSVSPGERATISC	BCMA-1 VL FR1 (aa)
73	EIVMTQSPATLSVSPGETATLSC	BCMA-2 VL FR1 (aa)
74	DIVMTQSPDSLVVSLGERATINC	BCMA-3、-46 VL FR1 (aa)
75	AIRMTQSPSSLSASLGDRVTITC	BCMA-4 VL FR1 (aa)
76	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC	BCMA-5、-8、-24 VL FR1 (aa)
77	DIVMTQSPSSLSVSVGERVTITC	BCMA-6 VL FR1 (aa)
78	VIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC	BCMA-7 VL FR1 (aa)
79	SYELTQPPSVSVAPGQTARVTC	BCMA-9 VL FR1 (aa)
80	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITC	BCMA-10、-26 VL FR1 (aa)
81	QLVLTQPPSASGTPGQRVTISC	BCMA-11 VL FR1 (aa)
82	QSALTQPPSVSAAPGQKVTISC	BCMA-12 VL FR1 (aa)
83	WYQQKPGQPPRLLLY	BCMA-1 VL FR2 (aa)
84	WYQQKPGQAPRLLIY	BCMA-2、-34 VL FR2 (aa)
85	WYQQKPGQPPKLLIY	BCMA-3、-5、-8、-24、-44、-46 VL FR2 (aa)
86	WYQQRPGKAPKLLLS	BCMA-4 VL FR2 (aa)
87	WYKQRPGEAPKLLIH	BCMA-6 VL FR2 (aa)
88	WFQQRPGKAPKSLIY	BCMA-7 VL FR2 (aa)
89	WYQQKPGQAPMLVVY	BCMA-9、-26、-35 VL FR2 (aa)
90	WYQQKPGQAPVPVVY	BCMA-10 VL FR2 (aa)
91	WYQQLPGTAPEVLIY	BCMA-11 VL FR2 (aa)

92	WYQQLPGTAPKLLIY	BCMA-12 VL FR2 (aa)
93	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC	BCMA-1、-3、-5、-8、-31、-44、-46 VL FR3 (aa)
94	GIPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYC	BCMA-2 VL FR3 (aa)
95	GVPSRFSGTTSGAEYALSISSLQPEDVASYFC	BCMA-4 VL FR3 (aa)
96	GVPSRFSGRGSGTVFTLAISNVQPEDFATYYC	BCMA-6 VL FR3 (aa)
97	GVPSRFSGSGSGTHFTLTINSLQPEDFATYYC	BCMA-7 VL FR3 (aa)
98	GIPERFSGSNSGNTATLTISGVEAGDEADYFC	BCMA-9、-26、-35 VL FR3 (aa)
99	GIPERFSASNSGNTATLTISGAQATDEAEYYC	BCMA-10 VL FR3 (aa)
100	GVPDRFSGSKSGTSASLAINGLQSEDEADYYC	BCMA-11 VL FR3 (aa)
101	GIPDRFSGSKSGTSATLDIAGLQTGDEADYYC	BCMA-12 VL FR3 (aa)
102	FGHGTKLEIK	BCMA-1 VL FR4 (aa)
103	FGRGTKLEIK	BCMA-2、-39 VL FR4 (aa)
104	FGGGTKVEIK	BCMA-3、-4、-6、-30、-46 VL FR4 (aa)
105	FGQGTKVDIK	BCMA-5、-45 VL FR4 (aa)
106	FGPGTKVDIK	BCMA-7 VL FR4 (aa)
107	FGQGTKLEIK	BCMA-8、-44 VL FR4 (aa)
108	FGTGTKLTVL	BCMA-9、-10、-11、-26、-40、

		-47 VL FR4 (aa)
109	FGGGTKLTVL	BCMA-12、-14、-15、-16、-17、-18、-32、-33、-36、-37、-38、-41、-48、-49、-50 VL FR4 (aa)
110	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQGTLVTVSS	BCMA-1、-3、-4、-5、-6、-7、-8、-45、-46 VH链(aa)
111	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSSDIWGQGTMVTVSS	BCMA-2 V_H链(aa)
112	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVDGDYVDDYWGQGTLVTVSS	BCMA-9 V_H链(aa)
113	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFPFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGTMVTVSS	BCMA-10 V_H链(aa)
114	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRRAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPDYDPDAFDIWGQGTMVTVSS	BCMA-11 V_H链(aa)

115	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSS GSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIW GQGTMVTVSS	BCMA-12、-26、-48 V_H链(aa)
116	DIVMTQSPDSLSVSPGERATISCKSSQS VLSTSNNKNYLAWYQQKPGQPPRLLL YWASTREAGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYYCQQYFSSPYTFGHGTK LEIK	BCMA-1 V_L链(aa)
117	EIVMTQSPATLSVSPGETATLSCRASQSI KTNLAWYQQKPGQAPRLLIYAASTRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAV YYCQQYGSSPTFGRGTKLEIK	BCMA-2 V_L链(aa)
118	DIVMTQSPDSLVVSLGERATINCKSSQS VLHSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLI YWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYYCQQYYTTPLTFGGGTK VEIK	BCMA-3、-46 VL链(aa)
119	AIRMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDI RNSLAWYQQRPGKAPKLLLSAASRLES GVPSRFSGTTSGAEYALSISSLQPEDVAS YFCQQYYSLPLSFGGGTKVEIK	BCMA-4 V_L链(aa)
120	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQS VLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIY WASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYCQQYYSTPWTFGQGTK VDIK	BCMA-5 V_L链(aa)

121	DIVMTQSPSSLSVSVGERVTITCRASQSI SNSLAWYKQRPGEAPKLLIHAASNVED GVPSRFSGRGSGTVFTLAISNVQPEDFA TYYCQQSHMYPPTFGGGTKVEIK	BCMA-6 V_L链(aa)
122	VIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDI GDYLAWFQQRPGKAPKSLIYVASTLQS GVPSRFSGSGSGTHFTLTINSLQPEDFAT YYCQQYHSHPWTFGPGTKVDIK	BCMA-7 V_L链(aa)
123	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQS VLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIY WASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYCQQYYSTPYTFGQGTK LEIK	BCMA-8 V_L链(aa)
124	SYELTQPPSVSVAPGQTARVTCGANNIG SKSVHWYQQKPGQAPMLVVYDDDDR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGVEAGDE ADYFCHVWDRSRDHYVFGTGTKLTVL	BCMA-9 V_L链(aa)
125	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIE RKNVHWYQQKPGQAPVPVVYDDSDR ASGIPERFSASNSGNTATLTISGAQATDE AEYYCQAWDSSSTLYVFGTGTKLTVL	BCMA-10 V_L链(aa)
126	QLVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNI GSNAVNWYQQLPGTAPEVLIYNSHQRP SGVPDRFSGSKSGTSASLAINGLQSEDE ADYYCAAWDDSLRGYVFGTGTKLTVL	BCMA-11 V_L链(aa)
127	QSALTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSRSN IGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNAKR PSGIPDRFSGSKSGTSATLDIAGLQTGD EADYYCQVWDSSSDHWVFGGGTKLT	BCMA-12 V_L链(aa)

	VL	
128	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGF TFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRS KAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIA YLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQSPDSLSVSPGERATISCKSSQS VLSTSNNKNYLAWYQQKPGQPPRLLL YWASTREAGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYYCQQYFSSPYTFGHGTK LEIK	BCMA-1 scFv (aa)
129	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSS GSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSSDIW GQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSE IVMTQSPATLSVSPGETATLSCRASQSIK TNLAWYQQKPGQAPRLLIYAASTRATG IPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVY YCQQYGSSPTFGRGTKLEIK	BCMA-2 scFv (aa)
130	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGF TFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRS KAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIA YLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQSPDSLVVSLGERATINCKSSQS VLHSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLI YWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYYCQQYYTTPLTFGGGTK	BCMA-3、46 scFv (aa)

	VEIK	
131	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGF TFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRS KAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIA YLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS AIRMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDI RNSLAWYQQRPGKAPKLLLSAASRLES GVPSRFSGTTSGAEYALSISSLQPEDVAS YFCQQYYSLPLSFGGGTKVEIK	BCMA-4 scFv (aa)
132	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGF TFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRS KAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIA YLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQS VLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIY WASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYCQQYYSTPWTFGQGTK VDIK	BCMA-5 scFv (aa)
133	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGF TFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRS KAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIA YLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQSPSSLSVSVGERVTITCRASQSI SNSLAWYKQRPGEAPKLLIHAASNVED GVPSRFSGRGSGTVFTLAISNVQPEDFA TYYCQQSHMYPPTFGGGTKVEIK	BCMA-6 scFv (aa)

134	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGF TFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRS KAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIA YLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS VIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDI GDYLAWFQQRPGKAPKSLIYVASTLQS GVPSRFSGSGSGTHFTLTINSLQPEDFAT YYCQQYHSHPWTFGPGTKVDIK	BCMA-7 scFv (aa)
135	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGF TFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRS KAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIA YLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQS VLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIY WASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYCQQYYSTPYTFGQGTK LEIK	BCMA-8 scFv (aa)
136	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSS GSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARVDGDYVDDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS SYELTQPPSVSVAPGQTARVTCGANNIG SKSVHWYQQKPGQAPMLVVYDDDDR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGVEAGDE ADYFCHVWDRSRDHYVFGTGTKLTVL	BCMA-9 scFv (aa)
137	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF	BCMA-10 scFv (aa)

	PFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSS GSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIW GQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSS YVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIER KNVHWYQQKPGQAPVPVVYDDSDRA SGIPERFSASNSGNTATLTISGAQATDEA EYYCQAWDSSSTLYVFGTGTKLTVL	
138	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDDYAMHWVRRAPGKGLEWVSGIS WNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPDYD PDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQLVLTQPPSASGTPGQRVTISC SGSSSNIGSNAVNWYQQLPGTAPEVLIY NSHQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAING LQSEDEADYYCAAWDDSLRGYVFGTG TKLTVL	BCMA-11 scFv (aa)
139	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSS GSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIW GQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ SALTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSRSNI GNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNAKR PSGIPDRFSGSKSGTSATLDIAGLQTGD EADYYCQVWDSSSDHWVFGGGTKLT VL	BCMA-12 scFv (aa)
140	SYAMH	BCMA-13 CDR-H1 (aa) Kabat

		编号
141	SYGMH	BCMA-14、-15 CDR-H1 (aa) Kabat编号
142	SSAMQ	BCMA-16 CDR-H1 (aa) Kabat编号
143	SYWMS	BCMA-18 CDR-H1 (aa) Kabat编号
144	SYYMH	BCMA-19 CDR-H1 (aa) Kabat编号
145	VISYDGSNKYYADSVKG	BCMA-13、-14、-15 CDR-H2 (aa) Kabat编号
146	WIVVGSGNTNYAQKFQE	BCMA-16 CDR-H2 (aa) Kabat编号
147	HINQDGSEKYYVDSVKG	BCMA-18 CDR-H2 (aa) Kabat编号
148	WINPNSGGTNYAQKFQG	BCMA-19 CDR-H2 (aa) Kabat编号
149	LPGRDGYPGAFDY	BCMA-13、-14 CDR-H3 (aa)
150	DQYSSSAQRADFDY	BCMA-15 CDR-H3 (aa)
151	APYYDILTGYYL	BCMA-16 CDR-H3 (aa)
152	EADSSADY	BCMA-17、-33 CDR-H3 (aa)
153	WLAVTN	BCMA-18 CDR-H3 (aa)
154	DGGDV	BCMA-19 CDR-H3 (aa)
155	GGLGITPYYFDY	BCMA-20、-27 CDR-H3 (aa)
156	VDGGYTEDY	BCMA-21 CDR-H3 (aa)
157	VDGDYTEDY	BCMA-22、-23、-40 CDR-H3

		(aa)
158	GFTFSSY	BCMA-13、-14、-15、-18 CDR-H1 (aa) Chothia编号
159	GFTFTSS	BCMA-16 CDR-H1 (aa) Chothia编号
160	GYTFTSY	BCMA-19 CDR-H1 (aa) Chothia编号
161	SYDGSN	BCMA-13、-14、-15 CDR-H2 (aa) Chothia编号
162	VVGSGN	BCMA-16 CDR-H2 (aa) Chothia编号
163	NQDGSE	BCMA-18 CDR-H2 (aa) Chothia编号
164	NPNSGG	BCMA-19 CDR-H2 (aa) Chothia编号
165	GFTFSSYAMH	BCMA-13 CDR-H1 (aa) AbM编号
166	GFTFSSYGMH	BCMA-14、-15 CDR-H1 (aa) AbM编号
167	GFTFTSSAMQ	BCMA-16 CDR-H1 (aa) AbM编号
168	GFTFSSYWMS	BCMA-18 CDR-H1 (aa) AbM编号
169	GYTFTSYYMH	BCMA-19 CDR-H1 (aa) AbM编号
170	VISYDGSNKY	BCMA-13、-14、-15 CDR-H2 (aa) AbM编号

171	WIVVGSGNTN	BCMA-16 CDR-H2 (aa) AbM 编号
172	HINQDGSEKY	BCMA-18 CDR-H2 (aa) AbM 编号
173	WINPNSGGTN	BCMA-19 CDR-H2 (aa) AbM 编号
174	GSGSNIGSNDVS	BCMA-13、-14、-15、-16、-18、-21 CDR-L1 (aa)
175	GGNNIGFKGVQ	BCMA-17、-33 CDR-L1 (aa)
176	TGTSSDVGDYNYVA	BCMA-19 CDR-L1 (aa)
177	SGGKTVN	BCMA-20、-27 CDR-L1 (aa)
178	TGSSSDVGKYNLVS	BCMA-22、-23 CDR-L1 (aa)
179	WNDQRPS	BCMA-13、-14、-15、-16、-18、-21 CDR-L2 (aa)
180	DDSDRPS	BCMA-17、-32、-33 CDR-L2 (aa)
181	EVINRPS	BCMA-19 CDR-L2 (aa)
182	SNDQRPS	BCMA-20、-27 CDR-L2 (aa)
183	DVNKRPS	BCMA-22、-23、-40 CDR-L2 (aa)
184	AAWDDSLGGSWV	BCMA-13 CDR-L3 (aa)
185	AAWDDRLNGFWV	BCMA-14 CDR-L3 (aa)
186	AAWDDSLSGWV	BCMA-15 CDR-L3 (aa)
187	ASWDDSLSGWV	BCMA-16 CDR-L3 (aa)
188	QVWDSASDHWV	BCMA-17、-33 CDR-L3 (aa)
189	AAWDDSLNGWV	BCMA-18 CDR-L3 (aa)

190	ISYSRGSTPYV	BCMA-19 CDR-L3 (aa)
191	GSWDDSLNAWV	BCMA-20、-27 CDR-L3 (aa)
192	AAWDDSLNGYV	BCMA-21 CDR-L3 (aa)
193	CSYGGSRSYV	BCMA-22、-40 CDR-L3 (aa)
194	SSYGGSRSYV	BCMA-23 CDR-L3 (aa)
195	QMQLVQYGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	BCMA-13 VH FR1 (aa)
196	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	BCMA-14 VH FR1 (aa)
197	QVQLLESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS	BCMA-15、-47 VH FR1 (aa)
198	EVQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGFTFT	BCMA-16 VH FR1 (aa)
199	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS	BCMA-17、-33、-36、-38、-41 VH FR1 (aa)
200	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	BCMA-18 VH FR1 (aa)
201	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT	BCMA-19 VH FR1 (aa)
202	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFD	BCMA-20 VH FR1 (aa)
203	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFS	BCMA-21 VH FR1 (aa)
204	WVRQAPGKGLEWVA	BCMA-13、-14、-15 VH FR2 (aa)
205	WVRQARGQRLEWIG	BCMA-16 VH FR2 (aa)
206	WIRLAPGKGLEWVS	BCMA-17 VH FR2 (aa)

207	WHRQAPGKGPEWVA	BCMA-18 VH FR2 (aa)
208	WVRQAPGQGLEWMG	BCMA-19 VH FR2 (aa)
209	WVRQAPGKGLEWVS	BCMA-20、-27、-28、-29、-30、-34、-39 VH FR2 (aa)
210	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLKAEDTAVYYCAT	BCMA-13 VH FR3 (aa)
211	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAT	BCMA-14 VH FR3 (aa)
212	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK	BCMA-15 VH FR3 (aa)
213	RVTITRDMSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAA	BCMA-16 VH FR3 (aa)
214	RFTISRDNAESSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	BCMA-18 VH FR3 (aa)
215	RVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAR	BCMA-19 VH FR3 (aa)
216	RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAK	BCMA-20、-27 VH FR3 (aa)
217	RGQGTLVTVSS	BCMA-13 VH FR4 (aa)
218	RGPGTLVTVSS	BCMA-14 VH FR4 (aa)
219	WGQGTLVNVSS	BCMA-17、-33 VH FR4 (aa)
220	WGQGTTVTVSS	BCMA-19 VH FR4 (aa)
221	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISC	BCMA-13、-14 VL FR1 (aa)
222	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISC	BCMA-15、-18、-21 VL FR1 (aa)
223	QSALTQPPSASGTPGQRVTISC	BCMA-16 VL FR1 (aa)

224	QPVLTQPPSVSVAPGKTAMITC	BCMA-17、-33 VL FR1 (aa)
225	QAVLTQPASVSGSPGQSITISC	BCMA-19 VL FR1 (aa)
226	QPVLTQPPSASGTPGQRVTISC	BCMA-20、-27 VL FR1 (aa)
227	QSALTQPASVSGSPGQSITISC	BCMA-22、-23、-40 VL FR1 (aa)
228	WYQQIPGTAPKLLIY	BCMA-13、-14、-15、-16、-18、-21 VL FR2 (aa)
229	WYQQKTGQAPVLVVY	BCMA-17、-33 VL FR2 (aa)
230	WYQQHPGKDPKLMIF	BCMA-19 VL FR2 (aa)
231	WFRQVPGTAPQLLIY	BCMA-20、-27 VL FR2 (aa)
232	WYQQPPGKAPKLIIY	BCMA-22、-23、-40 VL FR2 (aa)
233	GVPDRFSASKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	BCMA-13 VL FR3 (aa)
234	GVPDRFSGSKSGASASLAISGLQSEDEADYYC	BCMA-14 VL FR3 (aa)
235	GVPDRFSGSKSGTSASLVISGLRSEDEADYYC	BCMA-15 VL FR3 (aa)
236	GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYC	BCMA-16 VL FR3 (aa)
237	GIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYC	BCMA-17、-33 VL FR3 (aa)
238	GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	BCMA-18 VL FR3 (aa)
239	GVSDRFSGSKSGNTASLDISGLQPEDEADYYC	BCMA-19 VL FR3 (aa)
240	GVPDRFSGSKSGSSASLDISGLQSEDEA	BCMA-20、-27 VL FR3 (aa)

	YYYC	
241	GVPDRFSGSKSGISASLAISGLRSEDEA DYYC	BCMA-21 VL FR3 (aa)
242	GVSNRFSGSKSGNTATLTISGLQGDDEA DYYC	BCMA-22、-23、-40 VL FR3 (aa)
243	FGGGTKVTVL	BCMA-13 VL FR4 (aa)
244	IGTGTKVTVL	BCMA-19 VL FR4 (aa)
245	FGGETKLTVL	BCMA-20、-27 VL FR4 (aa)
246	FGTGTKVTVL	BCMA-21、-22、-23 VL FR4 (aa)
247	QMQLVQYGGGVVQPGRSLRLSCAASG FTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS YDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLKAEDTAVYYCATLPGRDGY PGAFDYRGQGTLVTVSS	BCMA-13 V_H链(aa)
248	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCATLPGRDGYP GAFDYRGPGTLVTVSS	BCMA-14 V_H链(aa)
249	QVQLLESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKDQYSSSAQ RADFDYWGQGTLVTVSS	BCMA-15 V_H链(aa)
250	EVQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGF TFTSSAMQWVRQARGQRLEWIGWIVV GSGNTNYAQKFQERVTITRDMSTSTAY	BCMA-16 V_H链(aa)

	MELSSLRSEDTAVYYCAAAPYYDILTG YYLWGQGTLVTVSS	
251	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRLAPGKGLEWVSYISSS GSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAREADSSADYWG QGTLVNVSS	BCMA-17 V_H链(aa)
252	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYWMSWHRQAPGKGPEWVAHINQ DGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAESSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWLAVTNW GQGTLVTVSS	BCMA-18 V_H链(aa)
253	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG YTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGWI NPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSIST AYMELSRLRSDDTAVYYCARDGGDVW GQGTTVTVSS	BCMA-19 V_H链(aa)
254	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGIS WNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSL YLQMNSLRAEDTALYYCAKGGLGITPY YFDYWGQGTLVTVSS	BCMA-20 V_H链(aa)
255	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSS GSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKVDGGYTEDY WGQGTLVTVSS	BCMA-21 V_H链(aa)
256	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSS	BCMA-22、-23、-40 V_H链(aa)

	GSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGDYTEDYWGQGTLVTVSS	
257	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWNDQRPSGVPDRFSASKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLGGSWVFGGGTKVTVL	BCMA-13 V_L链(aa)
258	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWNDQRPSGVPDRFSGSKSGASASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDRLNGFWVFGGGTKLTVL	BCMA-14 V_L链(aa)
259	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLVISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGWVFGGGTKLTVL	BCMA-15 V_L链(aa)
260	QSALTQPPSASGTPGQRVTISCSGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCASWDDSLSGWVFGGGTKLTVL	BCMA-16 V_L链(aa)
261	QPVLTQPPSVSVAPGKTAMITCGGNNIGFKGVQWYQQKTGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSASDHWVFGGGTKLTVL	BCMA-17、-33 V_L链(aa)
262	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDE	BCMA-18 V_L链(aa)

	ADYYCAAWDDSLNGWVFGGGTKLTV L	
263	QAVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDV GDYNYVAWYQQHPGKDPKLMIFEVIN RPSGVSDRFSGSKSGNTASLDISGLQPE DEADYYCISYSRGSTPYVIGTGTKVTV L	BCMA-19 V_L链(aa)
264	QPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGGKTV NWFRQVPGTAPQLLIYSNDQRPSGVPD RFSGSKSGSSASLDISGLQSEDEAYYYC GSWDDSLNAWVFGGETKLTVL	BCMA-20、-27 V_L链(aa)
265	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSGSNI GSNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWNDQRP SGVPDRFSGSKSGISASLAISGLRSEDEA DYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVL	BCMA-21 V_L链(aa)
266	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDV GKYNLVSWYQQPPGKAPKLIIYDVNKR PSGVSNRFSGSKSGNTATLTISGLQGDD EADYYCCSYGGSRSYVFGTGTKVTVL	BCMA-22 V_L链(aa)
267	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDV GKYNLVSWYQQPPGKAPKLIIYDVNKR PSGVSNRFSGSKSGNTATLTISGLQGDD EADYYCSSYGGSRSYVFGTGTKVTVL	BCMA-23 V_L链(aa)
268	QMQLVQYGGGVVQPGRSLRLSCAASG FTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS YDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLKAEDTAVYYCATLPGRDGY PGAFDYRGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQAVLTQPPSASGTPGQRVTISC	BCMA-13 scFv (aa)

	SGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIY WNDQRPSGVPDRFSASKSGTSASLAIS GLRSEDEADYYCAAWDDSLGGSWVFG GGTKVTVL	
269	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCATLPGRDGYP GAFDYRGPGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQAVLTQPPSASGTPGQRVTISCS GSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIY WNDQRPSGVPDRFSGSKSGASASLAIS GLQSEDEADYYCAAWDDRLNGFWVF GGGTKLTVL	BCMA-14 scFv (aa)
270	QVQLLESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKDQYSSSAQ RADFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQSVLTQPPSASGTPGQRVTISC SGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIY WNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLVIS GLRSEDEADYYCAAWDDSLSGWVFGG GTKLTVL	BCMA-15 scFv (aa)
271	EVQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGF TFTSSAMQWVRQARGQRLEWIGWIVV GSGNTNYAQKFQERVTITRDMSTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCAAAPYYDILTG YYLWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG	BCMA-16 scFv (aa)

	GGSQSALTQPPSASGTPGQRVTISCSGS GSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWN DQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQ SEDEADYYCASWDDSLSGWVFGGGTK LTVL	
272	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRLAPGKGLEWVSYISSS GSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAREADSSADYWG QGTLVNVSSGGGGSGGGGSGGGGSQP VLTQPPSVSVAPGKTAMITCGGNNIGFK GVQWYQQKTGQAPVLVVYDDSDRPS GIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEAD YYCQVWDSASDHWVFGGGTKLTVL	BCMA-17 scFv (aa)
273	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYWMSWHRQAPGKGPEWVAHINQ DGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAESSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWLAVTNW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ SVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSGSNIG SNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWNDQRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEA DYYCAAWDDSLNGWVFGGGTKLTVL	BCMA-18 scFv (aa)
274	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG YTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGWI NPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSIST AYMELSRLRSDDTAVYYCARDGGDVW GQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ AVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVG	BCMA-19 scFv (aa)

	DYNYVAWYQQHPGKDPKLMIFEVINR PSGVSDRFSGSKSGNTASLDISGLQPED EADYYCISYSRGSTPYVIGTGTKVTVL	
275	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGIS WNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSL YLQMNSLRAEDTALYYCAKGGLGITPY YFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSG GKTVNWFRQVPGTAPQLLIYSNDQRPS GVPDRFSGSKSGSSASLDISGLQSEDEA YYYCGSWDDSLNAWVFGGETKLTVL	BCMA-20 scFv (aa)
276	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSS GSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKVDGGYTEDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSGSNI GSNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWNDQRP SGVPDRFSGSKSGISASLAISGLRSEDEA DYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVL	BCMA-21 scFv (aa)
277	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSS GSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKVDGDYTEDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDV GKYNLVSWYQQPPGKAPKLIIYDVNKR PSGVSNRFSGSKSGNTATLTISGLQGDD	BCMA-22 scFv (aa)

	EADYYCCSYGGSRSYVFGTGTKVTVL	
278	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSS GSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKVDGDYTEDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDV GKYNLVSWYQQPPGKAPKLIIYDVNKR PSGVSNRFSGSKSGNTATLTISGLQGDD EADYYCSSYGGSRSYVFGTGTKVTVL	BCMA-23 scFv (aa)
279	VDGDDAFDI	V_H-3 CDR-H3 (aa)
280	DPLSWDSSGKGPR	V_H-4 CDR-H3 (aa)
281	ENYDFWSWRYYYDMDV	V_H-5 CDR-H3 (aa)
282	VDGPPSYDI	V_H-6 CDR-H3 (aa)
283	GDWDDAFDI	V_H-7 CDR-H3 (aa)
284	VDGDYEDY	V_H-9 CDR-H3 (aa)
285	DVPSSGDDAFDI	V_H-10 CDR-H3 (aa)
286	VDGDDVFDI	V_H-11 CDR-H3 (aa)
287	VDGDAFDI	V_H-12 CDR-H3 (aa)
288	DYSIN	BCMA-C1 V_H CDR-H1 (aa)
289	NFGMN	BCMA-C2 V_H CDR-H1 (aa)
290	WINTETREPAYAYDFRG	BCMA-C1 V_H CDR-H2 (aa)
291	WINTYTGESYFADDFKG	BCMA-C2 V_H CDR-H2 (aa)
292	DYSYAMDY	BCMA-C1 V_H CDR-H3 (aa)
293	GEIYYGYDGGFAY	BCMA-C2 V_H CDR-H3 (aa)
294	GYTFTDY	BCMA-C1 V_H CDR-H1 (aa)

		Chothia编号
295	GYTFTNF	BCMA-C2 V_H CDR-H1 (aa) Chothia编号
296	NTETRE	BCMA-C1 V_H CDR-H2 (aa) Chothia编号
297	NTYTGE	BCMA-C2 V_H CDR-H2 (aa) Chothia编号
298	GYTFTDYSIN	BCMA-C1 V_H CDR-H1 (aa) AbM编号
299	GYTFTNFGMN	BCMA-C2 V_H CDR-H1 (aa) AbM编号
300	WINTETREPA	BCMA-C1 V_H CDR-H2 (aa) AbM编号
301	WINTYTGESY	BCMA-C2 V_H CDR-H2 (aa) AbM编号
302	RASESVTILGSHLIH	BCMA-C1 VL CDR-L1 (aa)
303	RASQDVNTAVS	BCMA-C2 VL CDR-L1 (aa)
304	LASNVQT	BCMA-C1 VL CDR-L2 (aa)
305	SASYRYT	BCMA-C2 VL CDR-L2 (aa)
306	LQSRTIPRT	BCMA-C1 VL CDR-L3 (aa)
307	QQHYSTPWT	BCMA-C2 VL CDR-L3 (aa)
308	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFT	BCMA-C1 V_H FR1 (aa)
309	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFT	BCMA-C2 V_H FR1 (aa)
310	WVKRAPGKGLKWMG	BCMA-C1 V_H FR2 (aa)

311	WVKQAPGKGFKWMA	BCMA-C2 V_H FR2 (aa)
312	RFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTATY FCAL	BCMA-C1 V_H FR3 (aa)
313	RFAFSVETSATTAYLQINNLKTEDTATY FCAR	BCMA-C2 V_H FR3 (aa)
314	WGQGTSVTVSS	BCMA-C1 V_H FR4 (aa)
315	WGQGTLVTVSA	BCMA-C2 V_H FR4 (aa)
316	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISC	BCMA-C1 V_L FR1 (aa)
317	DVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITC	BCMA-C2 V_L FR1 (aa)
318	WYQQKPGQPPTLLIQ	BCMA-C1 V_L FR2 (aa)
319	WYQQKPGQSPKLLIF	BCMA-C2 V_L FR2 (aa)
320	GVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVA VYYC	BCMA-C1 V_L FR3 (aa)
321	GVPDRFTGSGSGADFTLTISSVQAEDLA VYYC	BCMA-C2 V_L FR3 (aa)
322	FGGGTKLEIK	BCMA-C1 V_L FR4 (aa)
323	FGGGTKLDIK	BCMA-C2 V_L FR4 (aa)
324	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYT FTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTE TREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQI NNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQ GTSVTVSS	BCMA-C1 V_H链(aa)
325	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGY TFTNFGMNWVKQAPGKGFKWMAWIN TYTGESYFADDFKGRFAFSVETSATTAY LQINNLKTEDTATYFCARGEIYYGYDG GFAYWGQGTLVTVSA	BCMA-C2 V_H链(aa)

326	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASES VTILGSHLIHWYQQKPGQPPTLLIQLAS NVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEE DDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	BCMA-C1 V_L链(aa)
327	DVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQ DVNTAVSWYQQKPGQSPKLLIFSASYR YTGVPDRFTGSGSGADFTLTISSVQAED LAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKLDIK	BCMA-C2 V_L链(aa)
328	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASES VTILGSHLIHWYQQKPGQPPTLLIQLAS NVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEE DDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIKG GGGSGGGGSGGGGSQIQLVQSGPELKK PGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRA PGKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRG RFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTATY FCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSS	BCMA-C1 VL-VH scFv (aa)
329	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGY TFTNFGMNWVKQAPGKGFKWMAWIN TYTGESYFADDFKGRFAFSVETSATTAY LQINNLKTEDTATYFCARGEIYYGYDG GFAYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSG GGGSDVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITC RASQDVNTAVSWYQQKPGQSPKLLIFS ASYRYTGVPDRFTGSGSGADFTLTISSV QAEDLAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKL DIK	BCMA-C2 VH-VL scFv (aa)
330	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGG AGGCTTGGTACAGCCAGGGCGGTCCC	BCMA-1 scFv (nt)

	TGAGACTCTCCTGTACAGCTTCTGGAT TCACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCT GGTTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGG GCTGGAGTGGGTAGGTTTCATTAGAA GCAAAGCTTATGGTGGGACAACAGAA TACGCCGCGTCTGTGAAAGGCAGATT CACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAA GCATCGCCTATCTGCAAATGAACAGC CTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGT ATTACTGTGCGGCCTGGAGTGCCCCG ACTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCG GTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGT GGCGGATCGGATATTGTGATGACCCA GTCTCCAGACTCCCTGTCTGTGTCTCC GGGCGAGAGGGCCACCATCAGCTGC AAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATCCAC CTCCAACAATAAGAACTATTTAGCTTG GTATCAGCAGAAACCAGGACAGCCCC CTAGGCTGCTCCTTTACTGGGCATCTA CCCGGGAGGCCGGGGTCCCTGACCG ATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAG ATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGGCTGAAGATGTGGCGGTTTATTACT GTCAACAATATTTCAGTTCTCCGTACA CTTTTGGCCACGGGACCAAGCTGGAA ATCAAA	
331	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGG GAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG	BCMA-2 scFv (nt)

	ATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAG CTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTA GTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATC TCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAG CCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAAAGTGGATGGCCCTCCTTCTTC TGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGG TCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGT TCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGG CGGATCGGAAATAGTGATGACGCAGT CTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCA GGGGAAACAGCCACCCTCTCCTGCAG GGCCAGTCAGAGTATTAAGACCAACT TGGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGC CAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGCT GCATCCACCAGGGCCACTGGCATCCC AGACAGATTCAGTGGCAGTGGGTCTG GGACAGACTTCACTCTCACCATCACC AGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGT GTATTACTGTCAGCAATATGGTAGCTC ACCCACTTTTGGCCGGGGGACCAAGC TGGAAATCAAA	
332	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGG AGGCTTGGTACAGCCAGGGCGGTCCC TGAGACTCTCCTGTACAGCTTCTGGAT TCACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCT GGTTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGG	BCMA-3 scFv (nt)

	GCTGGAGTGGGTAGGTTTCATTAGAA GCAAAGCTTATGGTGGGACAACAGAA TACGCCGCGTCTGTGAAAGGCAGATT CACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAA GCATCGCCTATCTGCAAATGAACAGC CTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGT ATTACTGTGCGGCCTGGAGTGCCCCG ACTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCG GTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGT GGCGGATCGGATATTGTGATGACCCA GTCTCCAGACTCCCTGGTTGTGTCTCT GGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGC AAGTCCAGCCAGAGTGTTTTACACAG CTCCAACAATAAGAATTACTTAGCTTG GTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCT CCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCT ACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCG GTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAG ATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACT GTCAGCAGTATTATACTACTCCGCTCA CTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGA AATCAAA	
333	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGG AGGCTTGGTACAGCCAGGGCGGTCCC TGAGACTCTCCTGTACAGCTTCTGGAT TCACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCT GGTTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGG GCTGGAGTGGGTAGGTTTCATTAGAA	BCMA-4 scFv (nt)

	GCAAAGCTTATGGTGGGACAACAGAA TACGCCGCGTCTGTGAAAGGCAGATT CACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAA GCATCGCCTATCTGCAAATGAACAGC CTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGT ATTACTGTGCGGCCTGGAGTGCCCCG ACTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCG GTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGT GGCGGATCGGCCATCCGGATGACCCA GTCTCCATCCTCCCTGTCCGCGTCTCT GGGGGACAGAGTCACCATCACTTGCC GGGCGAGTCAGGACATTAGGAATTCT TTGGCCTGGTATCAGCAGAGGCCAGG GAAAGCCCCTAAACTCCTGCTTTCTG CTGCATCCAGATTGGAAAGTGGGGTC CCTTCTAGGTTCAGTGGCACTACTTCT GGGGCGGAGTATGCTCTCAGCATCAG CAGCCTGCAGCCTGAAGATGTCGCAT CTTATTTCTGTCAGCAGTATTATAGTCT CCCTCTCTCCTTCGGCGGAGGGACCA AGGTGGAAATCAAA	
334	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGG AGGCTTGGTACAGCCAGGGCGGTCCC TGAGACTCTCCTGTACAGCTTCTGGAT TCACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCT GGTTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGG GCTGGAGTGGGTAGGTTTCATTAGAA GCAAAGCTTATGGTGGGACAACAGAA TACGCCGCGTCTGTGAAAGGCAGATT	BCMA-5 scFv (nt)

	CACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAA GCATCGCCTATCTGCAAATGAACAGC CTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGT ATTACTGTGCGGCCTGGAGTGCCCCG ACTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCG GTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGT GGCGGATCGGACATCGTGATGACCCA GTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCT GGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGC AAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAG CTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTT GGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCC TCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATC TACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACC GATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTA CTGTCAGCAATATTATAGTACTCCGTG GACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GATATCAAA	
335	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGG AGGCTTGGTACAGCCAGGGCGGTCCC TGAGACTCTCCTGTACAGCTTCTGGAT TCACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCT GGTTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGG GCTGGAGTGGGTAGGTTTCATTAGAA GCAAAGCTTATGGTGGGACAACAGAA TACGCCGCGTCTGTGAAAGGCAGATT CACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAA	BCMA-6 scFv (nt)

	GCATCGCCTATCTGCAAATGAACAGC CTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGT ATTACTGTGCGGCCTGGAGTGCCCCG ACTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCG GTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGT GGCGGATCGGATATTGTGATGACCCA GTCTCCATCGTCCCTGTCTGTGTCTGT AGGAGAGAGAGTCACCATCACTTGTC GGGCGAGTCAGTCTATAAGTAATTCCT TAGCCTGGTATAAACAGAGACCGGGA GAAGCCCCTAAACTCCTGATACATGCT GCATCCAATGTGGAAGATGGGGTCCC TTCGAGGTTCAGCGGCAGGGGATCTG GGACAGTTTTCACTCTCGCCATCAGC AATGTACAGCCTGAAGATTTCGCAAC TTACTACTGTCAGCAGAGTCACATGTA CCCTCCGACTTTCGGCGGGGGGACCA AGGTGGAAATCAAA	
336	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGG AGGCTTGGTACAGCCAGGGCGGTCCC TGAGACTCTCCTGTACAGCTTCTGGAT TCACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCT GGTTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGG GCTGGAGTGGGTAGGTTTCATTAGAA GCAAAGCTTATGGTGGGACAACAGAA TACGCCGCGTCTGTGAAAGGCAGATT CACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAA GCATCGCCTATCTGCAAATGAACAGC CTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGT	BCMA-7 scFv (nt)

	ATTACTGTGCGGCCTGGAGTGCCCCG ACTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCG GTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGT GGCGGATCGGTCATCCAGTTGACCCA GTCTCCCTCCTCACTGTCTGCATCTGT AGGGGACAGAGTCACCATCACTTGTC GGGCGAGTCAGGACATTGGCGATTAT TTAGCCTGGTTTCAGCAGAGACCAGG GAAAGCCCCTAAGTCCCTGATCTATGT TGCGTCCACTTTGCAGAGTGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCT GGGACACACTTCACTCTCACCATCAA CAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAA CTTATTACTGCCAACAGTATCATAGTC ACCCGTGGACGTTCGGCCCAGGGACC AAGGTGGATATCAAA	
337	CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGG AGGCTTGGTACAGCCAGGGCGGTCCC TGAGACTCTCCTGTACAGCTTCTGGAT TCACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCT GGTTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGG GCTGGAGTGGGTAGGTTTCATTAGAA GCAAAGCTTATGGTGGGACAACAGAA TACGCCGCGTCTGTGAAAGGCAGATT CACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAA GCATCGCCTATCTGCAAATGAACAGC CTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGT ATTACTGTGCGGCCTGGAGTGCCCCG ACTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT	BCMA-8 scFv (nt)

	GGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCG GTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGT GGCGGATCGGATATTGTGATGACCCA GTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCT GGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGC AAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAG CTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTT GGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCC TCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATC TACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACC GATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTA CTGTCAGCAATATTATAGTACTCCGTA CACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGG AAATCAAA	
338	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG GAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAG CTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTA GTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATC TCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAG CCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGTGGACGGTGACTACGTCG ATGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGG	BCMA-9 scFv (nt)

	TTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTG GCGGATCGTCCTATGAGCTGACTCAG CCGCCCTCGGTGTCTGTGGCCCCAGG ACAGACGGCCAGGGTTACCTGTGGGG CAAATAATATTGGAAGCAAAAGTGTC CACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCC AGGCCCCCATGCTGGTCGTCTATGATG ATGACGACCGGCCCTCCGGGATCCCT GAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGG GAACACGGCCACCCTGACCATCAGCG GGGTCGAGGCCGGGGATGAGGCCGA CTACTTCTGTCACGTGTGGGATAGAA GTCGTGATCATTATGTCTTCGGAACTG GGACCAAGCTGACCGTCCTA	
339	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG GAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAG CTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTA GTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATC TCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAG CCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGTGGACGGTGACTACGTCG ATGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGG TTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTG GCGGATCGTCCTATGAGCTGACTCAG	BCMA-10 scFv (nt)

	CCGCCCTCGGTGTCTGTGGCCCCAGG ACAGACGGCCAGGGTTACCTGTGGGG CAAATAATATTGGAAGCAAAAGTGTC CACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCC AGGCCCCCATGCTGGTCGTCTATGATG ATGACGACCGGCCCTCCGGGATCCCT GAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGG GAACACGGCCACCCTGACCATCAGCG GGGTCGAGGCCGGGGATGAGGCCGA CTACTTCTGTCACGTGTGGGATAGAA GTCGTGATCATTATGTCTTCGGAACTG GGACCAAGCTGACCGTCCTA	
340	CAGGTGCAGCTGGTACAGTCTGGGGG AGGCTTGGTACAGCCTGGCAGGTCCC TGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGA TTCACCTTTGATGATTATGCCATGCAC TGGGTCCGGCGAGCTCCAGGGAAGG GCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGT TGGAATAGTGGTAGCATAGGCTATGCG GACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCAT CTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGA GCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTG TGCGAGAGATCTGGGGCCCGACTACG ATCCCGATGCTTTTGATATCTGGGGCC AAGGGACAATGGTCACCGTTTCCTCA GGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTG GCTCTGGCGGTGGCGGATCGCAGCTT GTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTC TGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACC	BCMA-11 scFv (nt)

	ATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAA CATCGGAAGTAATGCTGTAAACTGGT ACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCC GAAGTCCTCATCTATAATAGTCATCAG CGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATT CTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAG CCTCCCTGGCCATCAATGGGCTCCAG TCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGT GCAGCATGGGATGACAGCCTGAGAGG TTACGTCTTCGGAACTGGGACCAAGC TCACCGTCCTA	
341	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGG GAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAG CTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTA GTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATC TCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAG CCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAAAGTGGATGGCCCTCCTTCTTT TGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGG TCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGT TCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGG CGGATCGCAGTCTGCCCTGACGCAGC CGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGA CAGAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGG AAGCCGCTCCAACATTGGGAATAATT	BCMA-12 scFv (nt)

	ATGTATCCTGGTACCAACAGCTCCCAG GAACAGCCCCCAAACTCCTCATTTAT GACAATGCTAAGCGACCCTCAGGAAT TCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTC TGGCACGTCAGCCACCCTGGACATCG CCGGACTCCAGACTGGGGATGAGGCC GACTATTACTGTCAGGTGTGGGATAGT AGTAGTGATCATTGGGTATTCGGCGGA GGGACCAAGCTCACCGTCCTA	
342	CAGATGCAGCTGGTGCAGTATGGGGG AGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCC TGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGA TTCACCTTCAGTAGCTATGCTATGCAC TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGG GGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCAT ATGATGGAAGTAATAAATACTACGCAG ACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAG CTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGT GCTACCCTACCCGGTAGAGATGGCTA CCCCGGAGCCTTTGACTACAGGGGCC AGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTG GCTCTGGCGGTGGCGGATCGCAGGCT GTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTC TGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACC ATCTCTTGTTCTGGAAGCGGCTCCAA CATCGGAAGTAATGATGTCTCCTGGTA TCAGCAGATCCCAGGAACGGCCCCCA	BCMA-13 scFv (nt)

	AACTCCTCATCTACTGGAATGATCAGC GGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTC TCTGCCTCCAAGTCTGGCACCTCAGC CTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGT CCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTG CAGCATGGGATGACAGCCTGGGTGGT TCTTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAA GGTCACCGTCCTA	
343	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGG AGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCC TGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGA TTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAC TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGG GGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCAT ATGATGGAAGTAATAAATACTACGCAG ACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAG CTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGT GCTACCCTACCCGGTAGAGATGGCTA CCCCGGAGCCTTTGACTACAGGGGCC CGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTG GCTCTGGCGGTGGCGGATCGCAGGCT GTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTC TGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACC ATCTCTTGTTCTGGAAGCGGCTCCAA CATCGGAAGTAATGATGTCTCCTGGTA TCAGCAGATCCCAGGAACGGCCCCCA AACTCCTCATCTACTGGAATGATCAGC	BCMA-14 scFv (nt)

	GGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTC TCTGGCTCCAAGTCTGGCGCCTCAGC CTCTCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGT CTGAGGATGAGGCTGATTATTATTGTG CAGCATGGGATGACAGGTTGAACGGT TTTTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAA GCTCACCGTCCTA	
344	CAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGG AGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCC TGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGA TTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAC TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGG GGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCAT ATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAG ACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAG CTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGT GCGAAAGATCAGTATAGCAGTAGCGC ACAAAGGGCCGACTTTGACTACTGGG GCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCC TCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAG GTGGTTCTGGCGGTGGCGGATCGCAG TCTGTGCTGACGCAGCCACCCTCAGC GTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTC ACCATCTCTTGTTCTGGAAGCGGCTC CAACATCGGAAGTAATGATGTCTCCT GGTATCAGCAGATCCCAGGAACGGCC CCCAAACTCCTCATCTACTGGAATGAT CAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCG	BCMA-15 scFv (nt)

	GTTCTCAGGCTCCAAGTCTGGCACCT CAGCCTCCCTGGTCATCAGTGGGCTC CGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTAC TGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAG TGGTTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCA AGCTGACCGTCCTA	
345	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGCC TGAGGTGAAGAAGCCTGGGACCTCA GTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGG ATTCACCTTTACTAGCTCTGCTATGCA GTGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAA CGCCTTGAGTGGATAGGATGGATCGT CGTTGGCAGTGGTAACACAAACTACG CACAGAAGTTCCAGGAAAGAGTCAC CATTACCAGGGACATGTCCACAAGCA CAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTG AGATCCGAGGACACGGCCGTGTATTA CTGTGCGGCAGCTCCGTATTACGATAT TTTGACTGGTTATTATTTATGGGGCCA GGGAACGCTGGTCACCGTCTCCTCAG GTGGAGGCGGTTCTGGCGGAGGTGG CTCTGGCGGTGGCGGATCGCAGTCTG CCCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCT GGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCAT CTCTTGTTCTGGAAGCGGCTCCAACA TCGGAAGTAATGATGTCTCCTGGTATC AGCAGATCCCAGGAACGGCCCCCAA ACTCCTCATCTACTGGAATGATCAGCG GCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCT CTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCC	BCMA-16 scFv (nt)

	TCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTC TGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGC ATCATGGGATGACAGCCTGAGTGGTT GGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCT GACCGTCCTA	
346	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGGGG AGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCC TGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGA TTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGC TGGATCCGCCTGGCTCCAGGGAAGGG GCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAG TAGTGGTAGTACCATATACTACGCAGA CTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCT CCAGGGACAACGCCAAGAACTCACT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAG CCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGGCCGATAGTAGCGCTGA CTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCA ACGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTCA GGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCG GATCGCAGCCTGTGCTGACTCAGCCA CCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGAAA GACGGCCATGATTACCTGTGGGGGAA ACAACATTGGATTTAAAGGTGTGCAG TGGTACCAGCAGAAGACAGGCCAGG CCCCTGTGCTGGTCGTCTATGATGATA GCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAG CGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAA CACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGG TCGAAGCCGGGGATGAGGCCGATTAT	BCMA-17 scFv (nt)

	TACTGTCAGGTGTGGGATAGTGCTAG TGATCATTGGGTGTTCGGCGGAGGGA CCAAGCTGACCGTCCTA	
347	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGG AGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCC TGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGA TTCACGTTTAGTAGCTATTGGATGAGC TGGCACCGCCAGGCTCCAGGGAAGG GGCCGGAGTGGGTGGCCCACATAAAC CAAGACGGAAGTGAGAAGTACTATGT GGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCA TCTCCAGAGACAACGCCGAGAGTTCA CTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAG AGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACT GTGCGAGGTGGCTGGCGGTTACTAAC TGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGT CTCCTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCG GAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCG CAGTCTGTGTTGACTCAGCCACCCTC AGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGG GTCACCATCTCTTGTTCTGGAAGCGG CTCCAACATCGGAAGTAATGATGTCTC CTGGTATCAGCAGATCCCAGGGACGG CCCCCAAACTCCTCATCTACTGGAATG ATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGAC CGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAC CTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGC TCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATT ACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTG AATGGTTGGGTGTTCGGCGGAGGGAC	BCMA-18 scFv (nt)

	CAAGCTGACCGTCCTA	
348	CAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGC TGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCA GTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGG ATACACCTTCACCAGCTACTATATGCA CTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAA CCCTAACAGTGGTGGCACAAACTATG CACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACC ATGACCAGGGACACGTCCATCAGCAC AGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGA GATCTGACGACACGGCCGTGTATTACT GTGCGAGAGATGGTGGGGACGTCTGG GGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTC CTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGA GGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGCA GGCTGTGCTGACTCAGCCTGCCTCCG TGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATC ACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAG TGACGTTGGTGATTATAACTATGTCGC CTGGTATCAACAACACCCAGGCAAAG ACCCCAAACTCATGATTTTTGAGGTC ATTAATCGGCCCTCAGGGGTTTCTGAT CGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAA CACGGCCTCCCTGGACATCTCTGGGC TCCAGCCTGAGGACGAGGCTGATTAT TACTGCATCTCATATTCACGAGGCAGC ACTCCTTATGTCATCGGAACTGGGAC CAAGGTGACCGTCCTA	BCMA-19 scFv (nt)

349	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGG AGGCTTGGTACAGCCTGGCAGGTCCC TGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGA TTCACCTTTGATGATTATGCCATGCAC TGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGG GCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGT TGGAATAGTGGTAGCATAGGCTATGCG GACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCAT CTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGA GCTGAGGACACGGCCTTGTATTACTG TGCAAAGGGGGGCCTAGGAATAACCC CATACTACTTTGACTACTGGGGCCAG GGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGG TGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGC TCTGGCGGTGGCGGATCGCAGCCTGT GCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTG GGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATC TCTTGTTCGGGAGGCAAGACTGTAAA CTGGTTCCGGCAGGTCCCAGGAACGG CCCCCCAACTCCTCATCTATAGTAATG ATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGAC CGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCTCC TCAGCCTCCCTGGACATCAGTGGGCT CCAGTCTGAGGATGAGGCTTATTATTA CTGTGGATCATGGGATGACAGCCTCA ATGCTTGGGTGTTCGGCGGAGAGACC AAGCTGACCGTCCTA	BCMA-20 scFv (nt)
350	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGG GAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCC	BCMA-21 scFv (nt)

	CTGAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAG CTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTA GTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATC TCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAG CCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAAAGTAGACGGAGGCTACACAG AGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCG GTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGT GGCGGATCGCAGTCTGTGCTGACTCA GCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCG GGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTTCT GGAAGCGGCTCCAACATCGGAAGTAA TGATGTCTCCTGGTATCAGCAGATCCC AGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCT ACTGGAATGATCAGCGGCCCTCAGGG GTCCCTGACCGGTTCTCAGGCTCCAA GTCTGGCATCTCAGCCTCCCTGGCCAT CAGCGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGG CTGATTATTACTGTGCAGCATGGGATG ACAGCCTGAATGGTTATGTCTTCGGA ACTGGGACCAAGGTCACCGTCCTA	
351	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGG GAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAG	BCMA-22 scFv (nt)

	CTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTA GTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATC TCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAG CCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAAAGTAGACGGAGACTACACAG AGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCG GTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGT GGCGGATCGCAGTCTGCCCTGACTCA GCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTG GACAGTCGATCACTATCTCCTGCACTG GAAGCAGCAGTGATGTTGGCAAATAT AATCTTGTCTCCTGGTACCAACAGCC CCCAGGCAAAGCCCCCAAGCTCATAA TTTATGACGTCAATAAGCGGCCCTCAG GGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCA AGTCTGGCAACACGGCCACCCTGACA ATCTCTGGGCTCCAGGGTGACGACGA GGCTGATTATTATTGTTGCTCATATGGA GGTAGTAGGTCTTATGTCTTCGGAACT GGGACCAAGGTGACCGTCCTA	
352	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGG GAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAG CTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTA	BCMA-23 scFv (nt)

	GTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATC TCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAG CCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAAAGTAGACGGAGACTACACAG AGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCG GTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGT GGCGGATCGCAGTCTGCCCTGACTCA GCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTG GACAGTCGATCACTATCTCCTGCACTG GAAGCAGCAGTGATGTTGGCAAATAT AATCTTGTCTCCTGGTACCAACAGCC CCCAGGCAAAGCCCCCAAGCTCATAA TTTATGACGTCAATAAGCGGCCCTCAG GGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCA AGTCTGGCAACACGGCCACCCTGACA ATCTCTGGGCTCCAGGGTGACGACGA GGCTGATTATTATTGTAGCTCATATGGA GGTAGTAGGTCTTATGTCTTCGGAACT GGGACCAAGGTGACCGTCCTA	
353	$X_1X_2X_3MX_4$ X_1 = D或S; X_2 = Y或S; X_3 = A、G、W或Y; X_4 = H、Q或S	共同CDR-H1
354	$X_1IX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}YX_{12}$ X_{13} X_{14}	共同CDR-H2

	X_{15} X_{16} X_{17} X_1 = F、G、H、V、W或Y; X_2 = N、R、S或V; X_3 = P、Q、S、V、W或Y; X_4 = K或不存在; X_5 = A或不存在; X_6 = D、G、N、S或Y; X_7 = G或S; X_8 = G或S; X_9 = E、G、N、T或S; X_{10} = I、K或T; X_{11} = E、G、N或Y; X_{12} = A或V; X_{13} = A、D或Q; X_{14} = K或S; X_{15} = F或V; X_{16} = K或Q; X_{17} = E或G	
355	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$ X_1 = A、D、E、G、L、V或W; X_2 = A、D、G、L、P、Q或S; X_3 = A、D、G、L或Y; X_4 = D、G、P、R、S、V、Y或不存在; X_5 = D、I、P、S、T、Y或不存在; X_6 = A、G、I、S、T、V、Y或不存在;	共同CDR-H3

	X_7=A、D、E、F、L、P、S、Y或不存在； X_8=P、Q、T、Y或不存在； X_9=D、G、R、Y或不存在； X_{10}=A、F、Y或不存在； X_{11}=D、F或不存在； X_{12}=F或不存在； X_{13}=D、T或Y； X_{14}=I、L、N、V或Y	
356	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$ X_{15} X_{16} X_{17} X_1=G、K、R、S或T； X_2=A、G或S； X_3=G、N、S或T； X_4=G、K、N、Q、R或S； X_5=S或不存在； X_6=D、N、V或不存在； X_7=L、V或不存在； X_8=H、S、Y或不存在； X_9=S、T或不存在； X_{10}=S或不存在； X_{11}=D、G、I、N、S或不存在； X_{12}=D、E、G、K、I、N或不存在； X_{13}=F、G、K、N、R、S、Y或不存在； X_{14}=D、K、N、T或不存在； X_{15}=A、D、G、L、N、S、T或Y； X_{16}=L或V；	共同CDR-L1

	X_{17}=A、H、N、Q或S	
357	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$ X_1=A、D、E、N、S、V或W； X_2=A、D、N、S或V； X_3=A、D、H、I、N或S； X_4=D、K、N、Q、R或T； X_5=L、R或V； X_6=A、E、P或Q； X_7=A、D、S或T	共同CDR-L2
358	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$ X_1=A、C、G、H、I、Q或S；X_2=A、Q、S或V；X_3=S、W或Y；X_4=D、F、G、H或Y；X_5=D、G、M、R、S或T；X_6=A、G、H、L、R、S、T或Y；X_7=L、P、R、S或不存在；X_8=D、G、N、R、S、T或不存在；X_9=A、G、H、L、P或不存在；X_{10}=F、S或不存在；X_{11}=L、P、W或Y；X_{12}=S、T或V	共同CDR-L3
359	GGGGS	4GS连接符(aa)
360	GGGS	3GS连接符(aa)
361	GGGGSGGGGSGGGGS	$(4GS)_3$连接符(aa)
362	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	连接符(aa)
363	ESKYGPPCPPCP	间隔子(IgG4铰链) (aa)
364	gaatctaagtacggaccgccctgccccccttgccct	间隔子(IgG4铰链) (nt)
365	ESKYGPPCPPCPGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES	铰链-C_H3间隔子(aa)

	NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK	
366	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSLGK	铰链-C_H2-C_H3间隔子(aa)
367	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQL RCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTN AILWTCLGLSLIISLAVFVLMFLLRKISS EPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRT GDEIILPRGLEYTVEECTCEDCIKSKPK VDSDHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDY CKSLPAALSATEIEKSISAR	人类BCMA； GenBank编号 BAB60895.1
368	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQL RCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTN AILWTCLGLSLIISLAVFVLMFLLRKINS EPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRT GDEIILPRGLEYTVEECTCEDCIKSKPK VDSDHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDY CKSLPAALSATEIEKSISAR	人类BCMA； NCBI编号 NP_001183.2
369	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQL RCSSNTPPLTCQRYCNARSGLLGMANI DLEKSRTGDEIILPRGLEYTVEECTCED	人类BCMA变异体；GenBank编号ABN42510.1

	CIKSKPKVDSDHCFPLPAMEEGATILVT TKTNDYCKSLPAALSATEIEKSISAR	
370	MAQQCFHSEYFDSLLHACKPCHLRCSN PPATCQPYCDPSVTSSVKGTYTVLWIFL GLTLVLSLALFTISFLLRKMNPEALKDE PQSPGQLDGSAQLDKADTELTRIRAGD DRIFPRSLEYTVEECTCEDCVKSKPKGD SDHFFPLPAMEEGATILVTTKTGDYGKS SVPTALQSVMGMEKPTHTR	小鼠BCMA；NCBI编号NP_035738.1
371	MLQMARQCSQNEYFDSLLHDCKPCQL RCSSTPPLTCQRYCNASMTNSVKGMN AILWTCLGLSLIISLAVFVLTFLLRKMSS EPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKGRT GDEIVLPRGLEYTVEECTCEDCIKNKPK VDSDHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDY CNSLSAALSVTEIEKSISAR	食蟹猕猴BCMA；GenBank编号EHH60172.1
372	GISWNSGSIXYADSVKG	BCMA-28 CDR-H2 (aa) Kabat编号
373	YISGSGSTIYYADSVKG	BCMA-33 CDR-H2 (aa) Kabat编号
374	YISSSGNTIYYADSVKG	BCMA-41 CDR-H2 Kabat编号
375	CIPCQLR	人类BCMA表位(残基21-27)
376	DLGPPYGDDAFDI	BCMA-24、-28、-29、-39 CDR-H3 (aa)
377	DLDPDDAFDI	BCMA-30 CDR-H3 (aa)
378	VDGDYDDY	BCMA-35 CDR-H3 (aa)
379	SNTPPLTCQR	人类BCMA表位(残基30-39)
380	RASQGISNYLA	BCMA-25 CDR-L1 (aa)

381	RSSQSLLHSNGYNYLD	BCMA-28 CDR-L1 (aa)
382	TGTSSDVGSYNLVS	BCMA-29 CDR-L1 (aa)
383	RASQPIRSNLA	BCMA-30 CDR-L1 (aa)
384	KSSQSVLNSSNNKNYVA	BCMA-31 CDR-L1 (aa)
385	GGNNIGSKGVH	BCMA-32 CDR-L1 (aa)
386	RASQSISNYLA	BCMA-34 CDR-L1 (aa)
387	GSSTGPVTSAHSPS	BCMA-36 CDR-L1 (aa)
388	GSSTGAVTNGHSPY	BCMA-37、-38 CDR-L1 (aa)
389	RASQGIRYELX	BCMA-39 CDR-L1 (aa)
390	TGSSSDVSKYNLVS	BCMA-40 CDR-L1 (aa)
391	SGSSSNIGGNSVD	BCMA-41 CDR-L1 (aa)
392	RASQGIGNGLA	BCMA-42 CDR-L1 (aa)
393	SVTNSVK	人类BCMA表位(残基44-50)
394	KSSQNLLYSSNNKNYLA	BCMA-44 CDR-L1 (aa)
395	RASQGIGRSLA	BCMA-45 CDR-L1 (aa)
396	GGNNIGSKSVH	BCMA-47、-48 CDR-L1 (aa)
397	GGDQIGRKSVH	BCMA-49 CDR-L1 (aa)
398	RASQNIGDWLA	BCMA-51 CDR-L1 (aa)
399	WGSTRES	BCMA-24 CDR-L2 (aa)
400	SASTLQS	BCMA-25 CDR-L2 (aa)
401	LGSNRAS	BCMA-28 CDR-L2 (aa)
402	EVSKRPS	BCMA-29 CDR-L2 (aa)
403	SASTRAT	BCMA-30 CDR-L2 (aa)
404	DASNRAT	BCMA-34 CDR-L2 (aa)
405	ETTNRHS	BCMA-36 CDR-L2 (aa)

406	DTTNRHS	BCMA-37 CDR-L2 (aa)
407	DTNNRHS	BCMA-38 CDR-L2 (aa)
408	AASTLQS	BCMA-39 CDR-L2 (aa)
409	ANDRRPS	BCMA-41 CDR-L2 (aa)
410	CSQNEYF	人类BCMA表位(残基8-15)
411	DASSLRS	BCMA-45 CDR-L2 (aa)
412	YDTDRPS	BCMA-47、-48 CDR-L2 (aa)
413	YDSDRPS	BCMA-49 CDR-L2 (aa)
414	GASILES	BCMA-51 CDR-L2 (aa)
415	QQYISLPWT	BCMA-24 CDR-L3 (aa)
416	QQSYTSRQT	BCMA-25 CDR-L3 (aa)
417	MQALQTPPWT	BCMA-28 CDR-L3 (aa)
418	CSYAGSSTSRDV	BCMA-29 CDR-L3 (aa)
419	RHYAPLT	BCMA-30 CDR-L3 (aa)
420	QQRSNWPPYT	BCMA-34 CDR-L3 (aa)
421	HLWDRSRDHYV	BCMA-26、-35 CDR-L3 (aa)
422	LLSSGDARMV	BCMA-36 CDR-L3 (aa)
423	SLSHAGDRVF	BCMA-37 CDR-L3 (aa)
424	LLSYSDARLA	BCMA-38 CDR-L3 (aa)
425	LQHNSYPLT	BCMA-39 CDR-L3 (aa)
426	ESWDDALNGHV	BCMA-41 CDR-L3 (aa)
427	QQYVEDALT	BCMA-42 CDR-L3 (aa)
428	LLHACIPCQLR	人类BCMA表位(残基17-27)
429	QQYYSSPYT	BCMA-44 CDR-L3 (aa)
430	QQLNGYPWT	BCMA-45 CDR-L3 (aa)

431	QLWDSDSDDFA	BCMA-47 CDR-L3 (aa)
432	QVWDSSTGQYVV	BCMA-49 CDR-L3 (aa)
433	QKYDGAPPWT	BCMA-51 CDR-L3 (aa)
434	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCVASGFTFD	BCMA-27 VH FR1 (aa)
435	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFG	BCMA-30 VH FR1 (aa)
436	EVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFG	BCMA-25、-31、-44、-51 VH FR1 (aa)
437	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS	BCMA-32、-49 VH FR1 (aa)
438	TGQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFD	BCMA-34 VH FR1 (aa)
439	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFG	BCMA-42 VH FR1 (aa)
440	agctatgagctgacacagcctccaagcgcctctggcacacctggacag cgagtgacaatgagctgtagcggcaccagcagcaacatcggcagcca cagcgtgaactggtatcagcagctgcctggcacagcccctaaactgct gatctacaccaacaaccagcggcctagcggcgtgcccgatagattttct ggcagcaagagcggcacaagcgccagcctggctatttctggactgca gagcgaggacgaggccgactattattgtgccgcctgggacggctctct gaacggccttgtttttggcggaggcaccaagctgacagtgctgggatct agaggtggcggaggatctggcggcggaggaagcggaggcggcgga tctcttgaaatggctgaagtgcagctggtgcagtctggcgccgaagtga agaagcctggcgagagcctgaagatcagctgcaaaggcagcggctac agcttcaccagctactggatcggctgggtccgacagatgcctggcaaa ggccttgagtggatgggcatcatctaccccggcgacagcgacaccag atacagccctagctttcagggccacgtgaccatcagcgccgacaagtct atcagcaccgcctacctgcagtggtccagcctgaaggcctctgacacc gccatgtactactgcgccagatactctggcagcttcgacaattggggcc agggcacactggtcaccgtgtccagc	BCMA-52 scFv (nt) (O/SSE)
441	RFTISRDNAKSSLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR	BCMA-37 VH FR3 (aa)
442	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHS VNWYQQLPGTAPKLLIYTNNQRPSGVPDRFS	BCMA-52 scFv (aa)

	GSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDGS LNGLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGG GSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS GYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWSSLKAS DTAMYYCARYSGSFDNWGQGTLVTVSS	
443	DSPSPGTTPKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCAK	BCMA-47 VH FR3 (aa)
444	GGQGTMVTVSS	BCMA-28 VH FR4 (aa)
445	WRQGTMVTVSS	BCMA-47 VH FR4 (aa)
446	DIQMTQSPAFLSASVGDRVTVTC	BCMA-25 VL FR1 (aa)
447	DIVMTQSPLSLSVTPGEPASISC	BCMA-28 VL FR1 (aa)
448	QPVLTQPASVSGSPGQSITISC	BCMA-29 VL FR1 (aa)
449	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSC	BCMA-30 VL FR1 (aa)
450	DVVMTQSPDSLAVSLGERATISC	BCMA-31 VL FR1 (aa)
451	QTVVTQPPSVSVAPGQTARITC	BCMA-32 VL FR1 (aa)
452	EIVMTQSPATLSLSPGDRATLSC	BCMA-34 VL FR1 (aa)
453	NFMLTQPPSVSVAPGQTARITC	BCMA-35 VL FR1 (aa)
454	QSVLTQEPSLTVSPGETVTLTC	BCMA-36 VL FR1 (aa)
455	QLVLTQEPSLTVSPGGTVTLTC	BCMA-37 VL FR1 (aa)
456	QAVLTQEPSLTVSPGGTVTLTC	BCMA-38 VL FR1 (aa)
457	DIQXTQSPSSLSASVGDRVTITC	BCMA-39 VL FR1 (aa)
458	QPVLTQPPSVSGTPGQRVTIPC	BCMA-41 VL FR1 (aa)
459	DIQMTQSPSLVSASVGDRVTITC	BCMA-42 VL FR1 (aa)
460	cagtctgccctgacacagcctgccagcgttagtgctagtccc ggacagtctatcgccatcagctgtaccggcaccagctctgac gttggctggtatcagcagcaccctggcaaggcccctaagct gatgatctacgaggacagcaagaggcccagcggcgtgtcc aatagattcagcggcagcaagagcggcaacaccgccagcc	BCMA-55 scFv (nt) (O/SSE)

	tgacaattagcggactgcaggccgaggacgaggccgatta ctactgcagcagcaacacccggtccagcacactggtttttgg cggaggcaccaagctgacagtgctgggatctagaggtggc ggaggatctggcggcggaggaagcggaggcggcggatct cttgaaatggctgaagtgcagctggtgcagtctggcgccga gatgaagaaacctggcgcctctctgaagctgagctgcaagg ccagcggctacaccttcatcgactactacgtgtactggatgc ggcaggcccctggacagggactcgaatctatgggctggatc aaccccaatagcggcggcaccaattacgcccagaaattcca gggcagagtgaccatgaccagagacaccagcatcagcacc gcctacatggaactgagccggctgagatccgacgacaccg ccatgtactactgcgccagatctcagcgcgacggctacatgg attattggggccagggaaccctggtcaccgtgtccagc	
461	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINC	BCMA-44 VL FR1 (aa)
462	AIRMTQSPSSLSASVGDRVTITC	BCMA-45 VL FR1 (aa)
463	QAVLTQPPSVSVAPGKTATITC	BCMA-47 VL FR1 (aa)
464	QPVLTQPPSVSVAPGKTATITC	BCMA-48 VL FR1 (aa)
465	LPVLTQPPSVSVAPGKTARITC	BCMA-49 VL FR1 (aa)
466	AIQLTQSPSTLSASVGDRVAITC	BCMA-51 VL FR1 (aa)
467	WYQQKPGNAPRLLIY	BCMA-25 VL FR2 (aa)
468	WYLQKPGQSPQLLIY	BCMA-28 VL FR2 (aa)
469	WYQQHPGKAPKLMIY	BCMA-29 VL FR2 (aa)
470	WYQQKPGQAPKLLIY	BCMA-30 VL FR2 (aa)
471	WYKQKPGQPPKLVIS	BCMA-31 VL FR2 (aa)
472	WYRQRPGQAPEVVIY	BCMA-32 VL FR2 (aa)
473	WFQKKPGQAPTTLIY	BCMA-36 VL FR2 (aa)
474	WFQQKPGQAPRTLIY	BCMA-37、-38 VL FR2 (aa)

475	WYQQKPGKAPKLLIY	BCMA-39 VL FR2 (aa)
476	WFQEVPGTAPKLLIY	BCMA-41 VL FR2 (aa)
477	WYQQKPGKAPKLLLF	BCMA-42 VL FR2 (aa)
478	QSALTQPASVSASPGQSIAISCTGTSSDV GWYQQHPGKAPKLMIYEDSKRPSGVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYY CSSNTRSSTLVFGGGTKLTVLGSRGGG GSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAE MKKPGASLKLSCKASGYTFIDYYVYW MRQAPGQGLESMGWINPNSGGTNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSD DTAMYYCARSQRDGYMDYWGQGTLV TVSS	BCMA-55 scFv (aa)
479	WYKQKPGGVPQLLIH	BCMA-45 VL FR2 (aa)
480	WYQRKPGQGPVVVIQ	BCMA-47、-48 VL FR2 (aa)
481	WYQQKPGQAPVLVMS	BCMA-49 VL FR2 (aa)
482	WYQQKPGKAPKLLIF	BCMA-51 VL FR2 (aa)
483	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAI YHC	BCMA-24 VL FR3 (aa)
484	GVPSRFRGTGYGTEFSLTIDSLQPEDFAT YYC	BCMA-25 VL FR3 (aa)
485	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVG VYYC	BCMA-28 VL FR3 (aa)
486	GVSNRFSGSKSGNTASPTISGLQAEDEA DYYC	BCMA-29 VL FR3 (aa)
487	GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEHEDFAV YYR	BCMA-30 VL FR3 (aa)

488	GVPDRFSGSNSGNTATLTVRGVEAGDEADYYC	BCMA-32 VL FR3 (aa)
489	GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC	BCMA-34 VL FR3 (aa)
490	WTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEADYYC	BCMA-36 VL FR3 (aa)
491	WTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYYC	BCMA-37 VL FR3 (aa)
492	WTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEADYFC	BCMA-38 VL FR3 (aa)
493	GVPSRFSGSGSGTDFALTIRSLQPEDFATYYC	BCMA-39 VL FR3 (aa)
494	GVPDRFSGTKSGTSASLAIRGLQSDDDAHYYC	BCMA-41 VL FR3 (aa)
495	GVPSRFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDVATYYC	BCMA-42 VL FR3 (aa)
496	gaggtgcagctggtgcagtctggagcagaggtgaaaaagcccggggagtctctgaagatctcctgtaagggttctggatacagctttaccagctactggatcggctgggtgcgccagatgcccgggaaaggcctggagtggatgggggatcatctatcctggtgactctgataccagatacagcccgtccttccaaggccacgtcaccatctcagctgacaagtccatcagcactgcctacctgcagtggagcagcctgaaggcctcggacaccgccatgtattactgtgcgcgctactctggttctttcgataactggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctcagc	BCMA-52 VH链(nt)
497	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISGVQSEDSATYHC	BCMA-45 VL FR3 (aa)
498	GIPERFSGSKSGDTASLTISGVEAGDEADYYC	BCMA-47 VL FR3 (aa)
499	GIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEGDYYC	BCMA-48 VL FR3 (aa)

500	GIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEAAYYC	BCMA-49 VL FR3 (aa)
501	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVAVYYC	BCMA-51 VL FR3 (aa)
502	FGPGTRLDIK	BCMA-25 VL FR4 (aa)
503	FGXGTKLTVL	BCMA-29 VL FR4 (aa)
504	FGQGTKLDIK	BCMA-31、-34 VL FR4 (aa)
505	FGTGTKLDIK	BCMA-35 VL FR4 (aa)
506	FGGGTKVDIK	BCMA-42 VL FR4 (aa)
507	SYWIG	BCMA-52 CDR-H1 (aa) - Kabat编号
508	FGQGTKVEIK	BCMA-24、-28、-51 VL FR4 (aa)
509	GFTFGDYAMH	BCMA-30 CDR-H1 (aa) AbM编号
510	GISWNSGSIX	BCMA-28 CDR-H2 (aa) AbM编号
511	YISGSGSTIY	BCMA-33 CDR-H2 (aa) AbM编号
512	YISSSGNTIY	BCMA-41 CDR-H2 AbM编号
513	IIYPGDSDTRYSPSFQG	BCMA-52 CDR-H2 (aa) - Kabat编号
514	SWNSG	BCMA-28 CDR-H2 (aa) Chothia编号
515	SGSGST	BCMA-33 CDR-H2 (aa) Chothia编号
516	SSSGNT	BCMA-41 CDR-H2 Chothia编

		号
517	YSGSFDN	BCMA-52 CDR-H3 (aa) - Kabat、Chothia及AbM编号
518	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSGISW NSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARDLGPPYGDD AFDIWGQGTMVTVSS	BCMA-24 VH链(aa)
519	EVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGF TFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRS KAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIA YLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDY WGQGTLVTVSS	BCMA-25、-31、-44、-51 VH链(aa)
520	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCVASGFT FDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISW NSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGGLGITPYYF DYWGQGTLVTVSS	BCMA-27 VH链(aa)
521	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGIS WNSGSIXYADSVKGRFTISRDNAKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPPYG DDAFDIGGQGTMVTVSS	BCMA-28 VH链(aa)
522	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGIS WNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPPYG DDAFDIWGQGTMVTVSS	BCMA-29、-39 VH链(aa)

523	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFGDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGIS WNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARDLDPDDA FDIWGQGTMVTVSS	BCMA-30 VH链(aa)
524	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSS GSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIW GQGTMVTVSS	BCMA-32、-49 VH链(aa)
525	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISGS GSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAREADSSADYWG QGTLVNVSS	BCMA-33 VH链(aa)
526	TGQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGIS WNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPDYD PDAFDIWGQGTMVTVSS	BCMA-34 VH链(aa)
527	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSS GSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARVDGDYDDYW GQGTLVTVSS	BCMA-35 VH链(aa)
528	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSS GSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARVDGDYVDDY	BCMA-36、38 VH链(aa)

	WGQGTLVTVSS	
529	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSS GSTIYYADSVKGRFTISRDNAKSSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARVDGDYVDDY WGQGTLVTVSS	BCMA-37 VH链(aa)
530	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSS GNTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKVDGDYVDD YWGQGTLVTVSS	BCMA-41 VH链(aa)
531	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFT FGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSK AYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAY LQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYW GQGTLVTVSS	BCMA-42 VH链(aa)
532	GYSFTSY	BCMA-52 CDR-H1 (aa) - Chothia编号
533	QVQLLESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSS GSTIYYADSVKGDSPSPGTTPKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIW RQGTMVTVSS	BCMA-47 VH链(aa)
534	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQS VLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIY WGSTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAIYHCQQYISLPWTFGQGTKV EIK	BCMA-24 VL链(aa)

535	DIQMTQSPAFLSASVGDRVTVTCRASQ GISNYLAWYQQKPGNAPRLLIYSASTL QSGVPSRFRGTGYGTEFSLTIDSLQPED FATYYCQQSYTSRQTFGPGTRLDIK	BCMA-25 VL链(aa)
536	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGANNIG SKSVHWYQQKPGQAPMLVVYDDDDR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGVEAGDE ADYFCHLWDRSRDHYVFGTGTKLTVL	BCMA-26 VL链(aa)
537	DIVMTQSPLSLSVTPGEPASISCRSSQSL LHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYL GSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRV EAEDVGVYYCMQALQTPPWTFGQGTK VEIK	BCMA-28 VL链(aa)
538	QPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDV GSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSK RPSGVSNRFSGSKSGNTASPTISGLQAE DEADYYCCSYAGSSTSRDVFGXGTKLT VL	BCMA-29 VL链(aa)
539	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQPI RSNLAWYQQKPGQAPKLLIYSASTRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEHEDFAV YYRRHYAPLTFGGGTKVEIK	BCMA-30 VL链(aa)
540	DVVMTQSPDSLAVSLGERATISCKSSQS VLNSSNNKNYVAWYKQKPGQPPKLVIS WASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYCQQYYSTPYTFGQGTK LDIK	BCMA-31 VL链(aa)
541	QTVVTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIG SKGVHWYRQRPGQAPEVVIYDDSDRP	BCMA-32 VL链(aa)

	SGVPDRFSGSNSGNTATLTVRGVEAGD EADYYCQVWDSSSDHWVFGGGTKLT VL	
542	EIVMTQSPATLSLSPGDRATLSCRASQSI SNYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAT GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAV YYCQQRSNWPPYTFGQGTKLDIK	BCMA-34 VL链(aa)
543	NFMLTQPPSVSVAPGQTARITCGANNIG SKSVHWYQQKPGQAPMLVVYDDDDR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGVEAGDE ADYFCHLWDRSRDHYVFGTGTKLDIK	BCMA-35 VL链(aa)
544	QSVLTQEPSLTVSPGETVTLTCGSSTGP VTSAHSPSWFQKKPGQAPTTLIYETTN RHSWTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQP EDEADYYCLLSSGDARMVFGGGTKLT VL	BCMA-36 VL链(aa)
545	QLVLTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTNGHSPYWFQQKPGQAPRTLIYDTTN RHSWTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQP EDEAEYYCSLSHAGDRVFFGGGTKLTV L	BCMA-37 VL链(aa)
546	QAVLTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTNGHSPYWFQQKPGQAPRTLIYDTNN RHSWTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQP EDEADYFCLLSYSDARLAFGGGTKLTV L	BCMA-38 VL链(aa)
547	DIQXTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGI RYELXWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQS GVPSRFSGSGSGTDFALTIRSLQPEDFAT	BCMA-39 VL链(aa)

	YYCLQHNSYPLTFGRGTKLEIK	
548	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDV SKYNLVSWYQQPPGKAPKLIIYDVNKR PSGVSNRFSGSKSGNTATLTISGLQGDD EADYYCCSYGGSRSYVFGTGTKLTVL	BCMA-40 VL链(aa)
549	QPVLTQPPSVSGTPGQRVTIPCSGSSSNI GGNSVDWFQEVPGTAPKLLIYANDRRP SGVPDRFSGTKSGTSASLAIRGLQSDDD AHYYCESWDDALNGHVFGGGTKLTVL	BCMA-41 VL链(aa)
550	DIQMTQSPSLVSASVGDRVTITCRASQG IGNGLAWYQQKPGKAPKLLLFAASRLE SGVPSRFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDVA TYYCQQYVEDALTFGGGTKVDIK	BCMA-42 VL链(aa)
551	YPGDSD	BCMA-52 CDR-H2 (aa) - Chothia编号
552	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQ NLLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLI YWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYYCQQYYSSPYTFGQGTK LEIK	BCMA-44 VL链(aa)
553	AIRMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQG IGRSLAWYKQKPGGVPQLLIHDASSLR SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISGVQSEDSA TYHCQQLNGYPWTFGQGTKVDIK	BCMA-45 VL链(aa)
554	QAVLTQPPSVSVAPGKTATITCGGNNIG SKSVHWYQRKPGQGPVVVIQYDTDRP SGIPERFSGSKSGDTASLTISGVEAGDEA DYYCQLWDSDSDDFAFGTGTKLTVL	BCMA-47 VL链(aa)

555	QPVLTQPPSVSVAPGKTATITCGGNNIG SKSVHWYQRKPGQGPVVVIQYDTDRP SGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEG DYYCQVWDSSSDHWVFGGGTKLTVL	BCMA-48 VL链(aa)
556	LPVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGDQIG RKSVHWYQQKPGQAPVLVMSYDSDRP SGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEA AYYCQVWDSSTGQYVVFGGGTKLTVL	BCMA-49 VL链(aa)
557	AIQLTQSPSTLSASVGDRVAITCRASQNI GDWLAWYQQKPGKAPKLLIFGASILES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVAV YYCQKYDGAPPWTFGQGTKVEIK	BCMA-51 VL链(aa)
558	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSGISW NSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARDLGPPYGDD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCK SSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPP KLLIYWGSTRESGVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAIYHCQQYISLPWTFGQ GTKVEIK	BCMA-24 scFv序列(aa)
559	EVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGF TFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRS KAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIA YLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPAFLSASVGDRVTVTCRASQ GISNYLAWYQQKPGNAPRLLIYSASTL	BCMA-25 scFv序列(aa)

	QSGVPSRFRGTGYGTEFSLTIDSLQPED FATYYCQQSYTSRQTFGPGTRLDIK	
560	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSS GSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIW GQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSS YVLTQPPSVSVAPGQTARITCGANNIGS KSVHWYQQKPGQAPMLVVYDDDDRP SGIPERFSGSNSGNTATLTISGVEAGDEA DYFCHLWDRSRDHYVFGTGTKLTVL	BCMA-26 scFv序列(aa)
561	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCVASGFT FDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISW NSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGGLGITPYYF DYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGGK TVNWFRQVPGTAPQLLIYSNDQRPSGV PDRFSGSKSGSSASLDISGLQSEDEAYY YCGSWDDSLNAWVFGGETKLTVL	BCMA-27 scFv序列(aa)
562	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGIS WNSGSIXYADSVKGRFTISRDNAKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPPYG DDAFDIGGQGTMVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSDIVMTQSPLSLSVTPGEPASIS CRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQS PQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPPW	BCMA-28 scFv序列(aa)

	TFGQGTKVEIK	
563	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGIS WNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPPYG DDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQPVLTQPASVSGSPGQSITISCT GTSSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLM IYEVSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASPTIS GLQAEDEADYYCCSYAGSSTSRDVFGX GTKLTVL	BCMA-29 scFv序列(aa)
564	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFGDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGIS WNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARDLDPDDA FDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSEIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRAS QPIRSNLAWYQQKPGQAPKLLIYSAST RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEHED FAVYYRRHYAPLTFGGGTKVEIK	BCMA-30 scFv序列(aa)
565	EVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGF TFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRS KAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIA YLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DVVMTQSPDSLAVSLGERATISCKSSQS VLNSSNNKNYVAWYKQKPGQPPKLVIS WASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYCQQYYSTPYTFGQGTK	BCMA-31 scFv序列(aa)

	LDIK	
566	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSS GSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIW GQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ TVVTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGS KGVHWYRQRPGQAPEVVIYDDSDRPS GVPDRFSGSNSGNTATLTVRGVEAGDE ADYYCQVWDSSSDHWVFGGGTKLTV L	BCMA-32 scFv序列(aa)
567	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISGS GSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAREADSSADYWG QGTLVNVSSGGGGSGGGGSGGGGSQP VLTQPPSVSVAPGKTAMITCGGNNIGFK GVQWYQQKTGQAPVLVVYDDSDRPS GIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEAD YYCQVWDSASDHWVFGGGTKLTVL	BCMA-33 scFv序列(aa)
568	TGQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGIS WNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPDYD PDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGDRATLS CRASQSISNYLAWYQQKPGQAPRLLIY DASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL EPEDFAVYYCQQRSNWPPYTFGQGTKL	BCMA-34 scFv序列(aa)

	DIK	
569	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSS GSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARVDGDYDDYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSN FMLTQPPSVSVAPGQTARITCGANNIGS KSVHWYQQKPGQAPMLVVYDDDDRP SGIPERFSGSNSGNTATLTISGVEAGDEA DYFCHLWDRSRDHYVFGTGTKLDIK	BCMA-35 scFv序列(aa)
570	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSS GSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARVDGDYVDDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QSVLTQEPSLTVSPGETVTLTCGSSTGP VTSAHSPSWFQKKPGQAPTTLIYETTN RHSWTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQP EDEADYYCLLSSGDARMVFGGGTKLT VL	BCMA-36 scFv序列(aa)
571	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSS GSTIYYADSVKGRFTISRDNAKSSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARVDGDYVDDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QLVLTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTNGHSPYWFQQKPGQAPRTLIYDTTN RHSWTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQP EDEAEYYCSLSHAGDRVFFGGGTKLTV	BCMA-37 scFv序列(aa)

	L	
572	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSS GSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARVDGDYVDDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QAVLTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTNGHSPYWFQQKPGQAPRTLIYDTNN RHSWTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQP EDEADYFCLLSYSDARLAFGGGTKLTV L	BCMA-38 scFv序列(aa)
573	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGIS WNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPPYG DDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSDIQXTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGIRYELXWYQQKPGKAPKLLIY AASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFALTIRSL QPEDFATYYCLQHNSYPLTFGRGTKLEI K	BCMA-39 scFv序列(aa)
574	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSS GSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKVDGDYTEDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDV SKYNLVSWYQQPPGKAPKLIIYDVNKR PSGVSNRFSGSKSGNTATLTISGLQGDD	BCMA-40 scFv序列(aa)

	EADYYCCSYGGSRSYVFGTGTKLTVL	
575	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSS GNTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKVDGDYVDD YWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQPVLTQPPSVSGTPGQRVTIPCSGSSSN IGGNSVDWFQEVPGTAPKLLIYANDRR PSGVPDRFSGTKSGTSASLAIRGLQSDD DAHYYCESWDDALNGHVFGGGTKLT VL	BCMA-41 scFv序列(aa)
576	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFT FGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSK AYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAY LQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDI QMTQSPSLVSASVGDRVTITCRASQGIG NGLAWYQQKPGKAPKLLLFAASRLES GVPSRFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDVAT YYCQQYVEDALTFGGGTKVDIK	BCMA-42 scFv序列(aa)
577	GYSFTSYWIG	BCMA-52 CDR-H1 (aa) - AbM 编号
578	EVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGF TFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRS KAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIA YLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQ NLLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLI	BCMA-44 scFv序列(aa)

	YWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYYCQQYYSSPYTFGQGTK LEIK	
579	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGF TFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRS KAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIA YLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS AIRMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQG IGRSLAWYKQKPGGVPQLLIHDASSLR SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISGVQSEDSA TYHCQQLNGYPWTFGQGTKVDIK	BCMA-45 scFv序列(aa)
580	QVQLLESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSS GSTIYYADSVKGDSPSPGTTPKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIW RQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ AVLTQPPSVSVAPGKTATITCGGNNIGS KSVHWYQRKPGQGPVVVIQYDTDRPS GIPERFSGSKSGDTASLTISGVEAGDEA DYYCQLWDSDSDDFAFGTGTKLTVL	BCMA-47 scFv序列(aa)
581	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSS GSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIW GQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ PVLTQPPSVSVAPGKTATITCGGNNIGS KSVHWYQRKPGQGPVVVIQYDTDRPS GIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEGD	BCMA-48 scFv序列(aa)

	YYCQVWDSSSDHWVFGGGTKLTVL	
582	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSS GSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIW GQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSL PVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGDQIGR KSVHWYQQKPGQAPVLVMSYDSDRPS GIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEAA YYCQVWDSSTGQYVVFGGGTKLTVL	BCMA-49 scFv序列(aa)
583	EVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGF TFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRS KAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIA YLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS AIQLTQSPSTLSASVGDRVAITCRASQNI GDWLAWYQQKPGKAPKLLIFGASILES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVAV YYCQKYDGAPPWTFGQGTKVEIK	BCMA-51 scFv序列(aa)
584	CAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGGGGG AGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCC TGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGA TTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGC TGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGG GCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAG TAGTGGTAATACCATATACTACGCAGA CTCTGTAAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGGGACAACGCCAAAAACTCACTG TATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGC	BCMA-41 scFv序列(nt)

	CGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTG CGAAAGTGGACGGTGACTACGTCGAT GACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGT CACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTT CAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGG CGGATCGCAGCCTGTGCTGACTCAGC CACCCTCAGTGTCTGGGACCCCCGGG CAGAGGGTCACCATCCCTTGTTCTGG AAGCAGCTCCAACATCGGAGGTAACT CTGTAGACTGGTTCCAGGAGGTCCCA GGGACGGCCCCCAAACTCCTCATCTA CGCTAATGATCGGCGGCCCTCGGGTG TCCCTGACCGCTTCTCTGGCACCAAG TCGGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCAT CAGGGGGCTCCAGTCTGACGATGACG CTCATTATTACTGTGAATCCTGGGACG ATGCCCTGAACGGTCACGTGTTCGGC GGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA	
585	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYT FTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTE TREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQI NNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQ GTSVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVL TQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILG SHLIHWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQT GVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVA VYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	BCMA-C1 VH-VL scFv (aa)
586	DVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQ DVNTAVSWYQQKPGQSPKLLIFSASYR	BCMA-C2 VL-VH scFv (aa)

	YTGVPDRFTGSGSGADFTLTISSVQAED LAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKLDIKG GGGSGGGGSGGGGSQIQLVQSGPDLK KPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVK QAPGKGFKWMAWINTYTGESYFADDF KGRFAFSVETSATTAYLQINNLKTEDTA TYFCARGEIYYGYDGGFAYWGQGTLV TVSA	
587	IIYPGDSDTR	BCMA-52 CDR-H2 (aa) - AbM编号
588	gaagtgcagctggtgcagtctggcgccgaagtgaagaagc ctggcgagagcctgaagatcagctgcaaaggcagcggcta cagcttcaccagctactggatcggctgggtccgacagatgc ctggcaaaggccttgagtggatgggcatcatctaccccggc gacagcgacaccagatacagccctagctttcagggccacgt gaccatcagcgccgacaagtctatcagcaccgcctacctgc agtggtccagcctgaaggcctctgacaccgccatgtactact gcgccagatactctggcagcttcgacaattggggccagggc acactggtcaccgtgtccagc	BCMA-52 VH链(nt) (O/SSE)
589	SGTSSNIGSHSVN	BCMA-52 CDR-L1 (aa) - Kabat、Chothia及AbM编号
590	TNNQRPS	BCMA-52 CDR-L2 (aa) - Kabat、Chothia及AbM编号
591	AAWDGSLNGLV	BCMA-52 CDR-L3 (aa) - Kabat、Chothia及AbM编号
592	tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccc gggcagagggtcaccatgtcttgttctggaaccagctccaac atcggaagtcactctgtaaactggtaccagcagctcccagga acggcccccaaactcctcatctatactaataatcagcggccct	BCMA-52 VL链(nt)

	caggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacct cagcctccctggccatcagtggcctccagtctgaggatgag gctgattattactgtgcagcatgggatggcagcctgaatggtc tggtattcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggt	
593	DYYVY	BCMA-55 CDR-H1 (aa) - Kabat编号
594	WINPNSGGTNYAQKFQG	BCMA-55 CDR-H2 (aa) - Kabat编号
595	SQRDGYMDY	BCMA-55 CDR-H3 (aa) - Kabat、Chothia及AbM编号
596	GYTFIDY	BCMA-55 CDR-H1 (aa) - Chothia编号
597	NPNSGG	BCMA-55 CDR-H2 (aa) - Chothia编号
598	GYTFIDYYVY	BCMA-55 CDR-H1 (aa) - AbM编号
599	WINPNSGGTN	BCMA-55 CDR-H2 (aa) - AbM编号
600	agctatgagctgacacagcctccaagcgcctctggcacacc tggacagcgagtgacaatgagctgtagcggcaccagcagc aacatcggcagccacagcgtgaactggtatcagcagctgcc tggcacagccctaaactgctgatctacaccaacaaccagc ggcctagcggcgtgcccgatagattttctggcagcaagagc ggcacaagcgccagcctggctatttctggactgcagagcga ggacgaggccgactattattgtgccgcctgggacggctctct gaacggccttgtttttggcggaggcaccaagctgacagtgct ggga	BCMA-52 VL链(nt) (O/SSE)
601	TGTSSDVG	BCMA-55 CDR-L1 (aa) -

		Kabat、Chothia及AbM编号
602	EDSKRPS	BCMA-55 CDR-L2 (aa) - Kabat、Chothia及AbM编号
603	SSNTRSSTLV	BCMA-55 CDR-L3 (aa) - Kabat、Chothia及AbM编号
604	GYSFTSYW	BCMA-52 CDR-H1 (aa)
605	IYPGDSDT	BCMA-52 CDR-H2 (aa)
606	ARYSGSFDN	BCMA-52 CDR-H3 (aa)
607	SSNIGSHS	BCMA-52 CDR-L1 (aa)
608	TNN	BCMA-52 CDR-L2 (aa)
609	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYSGSFDNWGQGTLVTVSS	BCMA-52 VH链(aa)
610	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNWYQQLPGTAPKLLIYTNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDGSLNGLVFGGGTKLTVLG	BCMA-52 VL链(aa)
611	GYTFIDYY	BCMA-55 CDR-H1 (aa)
612	INPNSGGT	BCMA-55 CDR-H2 (aa)
613	ARSQRDGYMDY	BCMA-55 CDR-H3 (aa)
614	ISCTGTSSD	BCMA-55 CDR-L1 (aa)
615	EDS	BCMA-55 CDR-L2 (aa)
616	tcaattggtacgtgg	所预测的剪接供体位点
617	EVQLVQSGAEMKKPGASLKLSCKASG	BCMA-55 VH链(aa)

	YTFIDYYVYWMRQAPGQGLESMGWIN PNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTA YMELSRLRSDDTAMYYCARSQRDGY MDYWGQGTLVTVSS	
618	QSALTQPASVSASPGQSIAISCTGTSSDV GWYQQHPGKAPKLMIYEDSKRPSGVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYY CSSNTRSSTLVFGGGTKLTVLG	BCMA-55 VL链(aa)
619	atggtgctgcagacccaggtgttcatcagcctgctgctgtgg atctccggagcatacgga	人类IgG-κ信号序列(nt)
620	MVLQTQVFISLLLWISGAYG	人类IgG-κ信号肽(aa)
621	gaatctaagtacggaccgccctgccctccctgccctgctcct cctgtggctggaccaagcgtgttcctgtttccacctaagccta aagataccctgatgatttcccgcacacctgaagtgacttgcgt ggtcgtggacgtgagccaggaggatccagaagtgcagttca actggtacgtggacggcgtggaagtccacaatgctaagact aaaccccgagaggaacagtttcagtcaacttaccgggtcgtg agcgtgctgaccgtcctgcatcaggattggctgaacgggaa ggagtataagtgcaaagtgtctaataagggactgcctagctc catcgagaaaacaattagtaaggcaaaagggcagcctcga gaaccacaggtgtataccctgcccccctagccaggaggaaat gaccaagaaccaggtgtccctgacatgtctggtcaaaggctt ctatccaagtgacatcgccgtggagtgggaatcaaatgggc agcccgagaacaattacaagaccacaccacccgtgctgga ctctgatggaagtttctttctgtattccaggctgaccgtggataa atctcgctggcaggagggcaacgtgttctcttgcagtgtcatg cacgaagccctgcacaatcattatacacagaagtcactgagc ctgtccctgggcaaa	IgG4/IgG2 铰 链 - IgG2/IgG4 C_H2- IgG4 C_H3间隔子(nt)
622	gagtctaaatacggaccgccttgtcctccttgtcccgctcctc	经优化的SSE IgG4/IgG2铰链-

	ctgttgccggaccttccgtgttcctgtttcctccaaagcctaag gacaccctgatgatcagcaggacccctgaagtgacctgcgt ggtggtggatgtgtcccaagaggatcccgaggtgcagttca actggtatgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagac caagcctagagaggaacagttccagagcacctacagagtg gtgtccgtgctgacagtgctgcaccaggattggctgaacgg caaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgccta gcagcatcgagaaaaccatctccaaggccaagggccagcc aagagagccccaggtttacacactgcctccaagccaagagg aaatgaccaagaatcaggtgtccctgacatgcctggtcaagg gcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaatg gccagcctgagaacaactacaagaccacacctcctgtgctg gacagcgacggcagtttcttcctgtatagtagactcaccgtgg ataaatcaagatggcaagagggcaacgtgttcagctgcagc gtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaaaa gcctgagcctgtctctgggcaag	IgG2/IgG4 C_H2- IgG4 C_H3间隔子(nt)
623	atgttttgggtgctggtcgtggtcggaggggtgctggcctgtt acagcctgctggtgacagtcgctttcatcatcttctgggtg	CD28跨膜域(nt)
624	MFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFW V	CD28跨膜域(aa)
625	aagcgggggagaaagaaactgctgtatattttcaaacagccc tttatgagacctgtgcagactacccaggaggaagacggatg cagctgtaggtttcccgaggaagaggaaggaggctgtgag ctg	4-1BB源性细胞内共同信号传导序列(nt)
626	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFPEEEEGGCEL	4-1BB源性细胞内共同信号传导序列(aa)
627	agagtcaagttttccaggtccgccgacgctccagcctaccag caggggcagaaccagctgtacaacgagctgaacctgggca gaagggaagagtacgacgtcctggataagcggagaggcc	CD3-ζ源性细胞内信号传导域(nt)

	gggaccctgagatgggcggcaagcctcggcggaagaacc cccaggaaggcctgtataacgaactgcagaaagacaagat ggccgaggcctacagcgagatcggcatgaagggcgagcg gaggcggggcaagggccacgacggcctgtatcagggcct gtccaccgccaccaaggatacctacgacgccctgcacatgc aggccctgcccccaagg	
628	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLG RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE RRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR	CD3-ζ源性细胞内信号传导域(aa)
629	attgaagttatgtatcctcctccttacctagacaatgagaagag caatggaaccattatccatgtgaaagggaaacacctttgtcca agtcccctatttcccggaccttctaagccc	CD28胞外域间隔子(nt)
630	IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLC PSPLFPGPSKP	CD28胞外域间隔子(aa)
631	EGRGSLLTCGDVEENPGP	T2A肽(aa)
632	atgcttctcctggtgacaagccttctgctctgtgagttaccaca cccagcattcctcctgatcccacgcaaagtgtgtaacggaat aggtattggtgaatttaaagactcactctccataaatgctacga atattaaacacttcaaaaactgcacctccatcagtggcgatct ccacatcctgccggtggcatttaggggtgactccttcacacat actcctcctctggatccacaggaactggatattctgaaaaccg taaaggaaatcacagggtttttgctgattcaggcttggcctga aaacaggacggacctccatgcctttgagaacctagaaatcat acgcggcaggaccaagcaacatggtcagttttctcttgcagt cgtcagcctgaacataacatccttgggattacgctccctcaag gagataagtgatggagatgtgataatttcaggaaacaaaaatt tgtgctatgcaaatacaataaactggaaaaaactgtttgggac	截短的EGFR (tEGFR)序列(nt)

	ctccggtcagaaaaccaaaattataagcaacagaggtgaaa acagctgcaaggccacaggccaggtctgccatgccttgtgc tcccccgagggctgctggggcccggagcccagggactgc gtctcttgccggaatgtcagccgaggcagggaatgcgtgga caagtgcaaccttctggagggtgagccaagggagtttgtgg agaactctgagtgcatacagtgccacccagagtgcctgcctc aggccatgaacatcacctgcacaggacggggaccagacaa ctgtatccagtgtgcccactacattgacggcccccactgcgtc aagacctgcccggcaggagtcatgggagaaaacaacaccc tggtctggaagtacgcagacgccggccatgtgtgccacctgt gccatccaaactgcacctacggatgcactgggccaggtcttg aaggctgtccaacgaatgggcctaagatcccgtccatcgcc actgggatggtgggggccctcctcttgctgctggtggtggcc ctggggatcggcctcttcatgtga	
633	atgctgctcctcgtgacaagcctgctcctgtgtgaactccctc atccagcttttctgctcattcctcggaaagtgtgcaacggcatc ggcatcggagagttcaaggacagcctgagcatcaatgccac caacatcaagcacttcaagaattgcaccagcatcagcggcg acctgcacattctgcctgtggcctttagaggcgacagcttcac ccacacacctccactggatccccaagagctggatatcctgaa aaccgtgaaagagattaccggattcctcctgatccaagcctg gccagagaacagaaccgatctgcacgccttcgagaacctcg agatcatcagaggccggaccaaacagcacggccagtttag cctggctgtggtgtctctgaacatcaccagtctgggcctgag aagcctgaaagaaatctccgacggcgacgtgatcatctccg gaaacaagaacctgtgctacgccaacaccatcaactggaag aagctgttcggcacctccggccagaaaacaaagatcatctct aaccggggcgagaacagctgcaaggccaccggacaagttt gtcacgccctgtgtagccctgaaggctgttggggacccgaa cctagagactgtgtgtcctgccggaatgtgtcccggggcag	截短的EGFR (tEGFR)序列(nt) (O/SSE)

	agaatgtgtggataagtgcaacctgctggaaggcgagcccc gcgagtttgtggaaaacagcgagtgcatccagtgtcacccc gagtgtctgccccaggccatgaacattacatgcaccggcag aggccccgacaactgtattcagtgcgcccactacatcgacg gccctcactgcgtgaaaacatgtccagctggcgtgatggga gagaacaacaccctcgtgtggaagtatgccgacgccggac atgtgtgccacctgtgtcaccctaattgcacctacggctgtac cggacctggcctggaaggatgccctacaaacggccctaag atccccagcattgccaccggaatggttggagccctgctgctt ctgttggtggtggccctcggaatcggcctgttcatgtga	
634	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPRKVCNGI GIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTSISGDL HILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTV KEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIR GRTKQHGQFSLAVVSLNITSLGLRSLKE ISDGDVIISGNKNLCYANTINWKKLFGT SGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALC SPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVD KCNLLEGEPREFVENSECIQCHPECLPQ AMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCV KTCPAGVMGENNTLVWKYADAGHVC HLCHPNCTYGCTGPGLEGCPTNGPKIPS IATGMVGALLLLLVVALGIGLFM	截短的EGFR (tEGFR)序列(aa)
635	ggatctgcgatcgctccggtgcccgtcagtgggcagagcgc acatcgcccacagtccccgagaagttgggggggaggggtcg gcaattgaaccggtgcctagagaaggtggcgcggggtaaa ctgggaaagtgatgtcgtgtactggctccgccttttcccgag ggtgggggagaaccgtatataagtgcagtagtcgccgtgaa cgttcttttcgcaacgggtttgccgccagaacacagctgaag	具有HTLV1增强子的EF1α启动子

	cttcgaggggctcgcatctctccttcacgcgcccgccgccct acctgaggccgccatccacgccggttgagtcgcgttctgcc gcctcccgcctgtggtgcctcctgaactgcgtccgccgtcta ggtaagtttaaagctcaggtcgagaccgggcctttgtccggc gctcccttggagcctacctagactcagccggctctccacgctt tgcctgaccctgcttgctcaactctacgtctttgtttcgttttctgt tctgcgccgttacagatccaagctgtgaccggcgcctac	
636	aatcaacctctggattacaaaatttgtgaaagattgactggtatt cttaactatgttgctccttttacgctatgtggatacgctgctttaa tgcctttgtatcatgctattgcttcccgtatggctttcattttctcct ccttgtataaatcctggttgctgtctctttatgaggagttgtggc ccgttgtcaggcaacgtggcgtggtgtgcactgtgtttgctga cgcaacccccactggttggggcattgccaccacctgtcagct cctttccgggactttcgctttcccctcccctattgccacggcgg aactcatcgccgcctgccttgcccgctgctggacaggggct cggctgttgggcactgacaattccgtggtgttgtcggggaaa tcatcgtcctttccttggctgctcgcctgtgttgccacctggatt ctgcgcgggacgtccttctgctacgtcccttcggccctcaatc cagcggaccttccttcccgcggcctgctgccggctctgcgg cctcttccgcgtcttcgccttcgccctcagacgagtcggatct ccctttgggccgcctccccgc	土拨鼠肝炎病毒(WHP)转录后调控元件(WPRE)
637	QNEYF	BCMA-52-scFV-mFc BCMA 结合表位1
638	CIPCQL	BCMA-52-scFV-mFc BCMA 结合表位2
639	CQRYC	BCMA-52-scFV-mFc BCMA 结合表位3
640	MLMAG	BCMA-55-scFV-mFc BCMA 结合表位1

641	YFDSLL	BCMA-55-scFV-mFc BCMA结合表位2
642	QLRCSSNTPPL	BCMA-55-scFV-mFc BCMA结合表位3
643	gaagtgcagctggtgcagtctggggctgagatgaagaagc ctggggcctcactgaagctctcctgcaaggcttctggataca ccttcatcgactactatgtatactggatgcgacaggcccctgg acaagggcttgagtccatgggatggatcaaccctaacagtg gtggcacaaactatgcacagaagtttcagggcagggtcacc atgaccagggacacgtccatcagcacagcctacatggagct gagcaggctgagatctgacgacaccgccatgtattactgtgc gcgctcccagcgtgacggttacatggattactggggtcaag gtactctggtgaccgtctcctca	BCMA-55 VH链(nt)
644	gaagtgcagctggtgcagtctggcgccgagatgaagaaac ctggcgcctctctgaagctgagctgcaaggccagcggctac accttcatcgactactacgtgtactggatgcggcaggccccct ggacagggactcgaatctatgggctggatcaaccccaatag cggcggcaccaattacgcccagaaattccagggcagagtg accatgaccagagacaccagcatcagcaccgcctacatgg aactgagccggctgagatccgacgacaccgccatgtactac tgcgccagatctcagcgcgacggctacatggattattggggc cagggaaccctggtcaccgtgtccagc	BCMA-55 VH链(nt) (O/SSE)
645	caatctgccctgactcagcctgcctccgtgtctgcgtctcctg gacagtcgatcgccatctcctgcactggaaccagcagtgac gttggttggtatcaacagcacccaggcaaagcccccaaact catgatttatgaggacagtaagcggccctcaggggtttctaat cgcttctctggctccaagtctggcaacacggcctccctgacc atctctgggctccaggctgaggacgaggctgattattactgc agctcaaatacaagaagcagcactttggtgttcggcggagg	BCMA-55 VL链(nt)

	gaccaagctgaccgtccta	
646	cagtctgccctgacacagcctgccagcgttagtgctagtccc ggacagtctatcgccatcagctgtaccggcaccagctctgac gttggctggtatcagcagcaccctggcaaggcccctaagct gatgatctacgaggacagcaagaggcccagcggcgtgtcc aatagattcagcggcagcaagagcggcaacaccgccagcc tgacaattagcggactgcaggccgaggacgaggccgatta ctactgcagcagcaacacccggtccagcacactggtttttgg cggaggcaccaagctgacagtgctg	BCMA-55 VL链(nt) (O/SSE)
647	tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccc gggcagagggtcaccatgtcttgttctggaaccagctccaac atcggaagtcactctgtaaactggtaccagcagctcccagga acggcccccaaactcctcatctatactaataatcagcggccct caggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacct cagcctccctggccatcagtggcctccagtctgaggatgag gctgattattactgtgcagcatgggatggcagcctgaatggtc tggtattcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggttcta gaggtggtggtggtagcggcggcggcggctctggtggtgg tggatccctcgagatggccgaggtgcagctggtgcagtctg gagcagaggtgaaaaagcccggggagtctctgaagatctc ctgtaagggttctggatacagctttaccagctactggatcggc tgggtgcgccagatgcccgggaaaggcctggagtggatgg ggatcatctatcctggtgactctgataccagatacagcccgtc cttccaaggccacgtcaccatctcagctgacaagtccatcag cactgcctacctgcagtggagcagcctgaaggcctcggaca ccgccatgtattactgtgcgcgctactctggttctttcgataact ggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca	BCMA-52 scFv
648	caatctgccctgactcagcctgcctccgtgtctgcgtctcctg gacagtcgatcgccatctcctgcactggaaccagcagtgac	BCMA-55 scFv

	gttggttggtatcaacagcacccaggcaaagcccccaaact catgatttatgaggacagtaagcggccctcaggggtttctaat cgcttctctggctccaagtctggcaacacggcctccctgacc atctctgggctccaggctgaggacgaggctgattattactgc agctcaaatacaagaagcagcactttggtgttcggcggagg gaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtggtag cggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcgagatg gccgaagtgcagctggtgcagtctggggctgagatgaaga agcctggggcctcactgaagctctcctgcaaggcttctggat acaccttcatcgactactatgtatactggatgcgacaggcccc tggacaagggcttgagtccatgggatggatcaaccctaaca gtggtggcacaaactatgcacagaagtttcagggcagggtc accatgaccagggacacgtccatcagcacagcctacatgga gctgagcaggctgagatctgacgacaccgccatgtattactg tgcgcgctcccagcgtgacggttacatggattactggggtca aggtactctggtgaccgtctcctca	
649	ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSLGK	IgG4/IgG2 铰 链 - IgG2/IgG4 C_H2- IgG4 C_H3间隔子(aa)
650	ggatctgcgatcgctccggtgcccgtcagtgggcagagcgc acatcgcccacagtccccgagaagttgggggggaggggtcg gcaattgaaccggtgcctagagaaggtggcgcggggtaaa ctgggaaagtgatgtcgtgtactggctccgccttttcccgag	经修饰的EF1α启动子

	ggtgggggagaaccgtatataagtgcagtagtcgccgtgaa cgttctttttcgcaacgggtttgccgccagaacacagctgaag cttcgaggggctcgcatctctccttcacgcgcccgccgccct acctgaggccgccatccacgccggttgagtcgcgttctgcc gcctcccgcctgtggtgcctcctgaactgcgtccgccgtcta ggtaagtttaaagctcaggtcgagaccgggcctttgtccggc gctcccttggagcctacctagactcagccggctctccacgctt tgcctgaccctgcttgctcaactctacgtctttgtttcgttttctgt tctgcgccgttacagatccaagctgtgaccggcgcctacgg ctagcgcc	
651	tttatttagtctccagaaaaaggggggaatgaaagaccccac ctgtaggtttggcaagctaggatcaaggttaggaacagaga gacagcagaatatgggccaaacaggatatctgtggtaagca gttcctgccccggctcagggccaagaacagttggaacagca gaatatgggccaaacaggatatctgtggtaagcagttcctgc cccggctcagggccaagaacagatggtccccagatgcggt cccgccctcagcagtttctagagaaccatcagatgtttccagg gtgccccaaggacctgaaatgaccctgtgccttatttgaacta accaatcagttcgcttctcgcttctgttcgcgcgcttctgctccc cgagctcaataaaagagccca	MND启动子
652	agagtgaagttcagcagatccgccgacgctccagcctatca gcagggccaaaaccagctgtacaacgagctgaacctgggg agaagagaagagtacgacgtgctggataagcggagaggc agagatcctgaaatgggcggcaagcccagacggaagaatc ctcaagagggcctgtataatgagctgcagaaagacaagatg gccgaggcctacagcgagatcggaatgaagggcgagcgc agaagaggcaagggacacgatggactgtaccagggcctga gcaccgccaccaaggatacctatgacgcactgcacatgcag gccctgccacctaga	CD3-ζ源性细胞内信号传导域(nt)

653	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP	T2A肽(aa)
654	LEGGGEGRGSLLTCGDVEENPGPR	T2A肽(aa)
655	ATNFSLLKQAGDVEENPGP	P2A肽(aa)
656	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP	P2A肽(aa)
657	QCTNYALLKLAGDVESNPGP	E2A肽(aa)
658	GSGQCTNYALLKLAGDVESNPGP	E2A肽(aa)
659	VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP	F2A肽(aa)
660	GSGVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP	F2A肽(aa)
661	agtctaaatacggac	经优化的剪接供体位点
662	tcaactggtatgtgg	经优化的剪接供体位点
663	accatctccaaggcc	经优化的剪接供体位点
664	gccccaggtttacac	经优化的剪接供体位点
665	tcagcagatccgccg	经优化的剪接供体位点
666	ctcctgtgtgaactc	经优化的剪接供体位点
667	tcggaaagtgtgcaa	经优化的剪接供体位点
668	cagcacggccagttt	经优化的剪接供体位点
669	aaccggggcgagaac	经优化的剪接供体位点
670	ctggaaggcgagccc	经优化的剪接供体位点
671	tgttcatgtgagcgg	经优化的剪接供体位点（编码区之外的最后4个nt)
672	cagtttcttcctgtatagtagactcaccgtggataaatcaa	经优化的剪接受体位点
673	gggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgc	经优化之剪接受体位点
674	cggagtgctggcctgttacagcctgctggttaccgtggcct	经优化的剪接受体位点
675	gctgagagtgaagttcagcagatccgccgacgctccagcct	经优化的剪接受体位点
676	acacctccactggatccccaagagctggatatcctgaaaac	经优化的剪接受体位点

677	accggattcctcctgatccaagcctggccagagaacagaac	经优化的剪接受体位点
678	acggccagtttagcctggctgtggtgtctctgaacatcacc	经优化的剪接受体位点
679	aggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaa catgactccccgccgccccgggcccacccgcaagcattac cagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatcgctcc	CD28胞内域(nt)
680	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKH YQPYAPPRDFAAYRS	CD28胞内域(aa)
681	aagcggggcagaaagaagctgctctacatcttcaagcagcc cttcatgcggcccgtgcagaccacacaagaggaagatggct gctcctgcagattccccgaggaagaagaaggcggctgcga gctg	4-1BB源性细胞内共同信号传导序列(nt)
682	atggtgctgcagacccaggtgttcatcagcctgctgctgtgg atctctggcgcctacggc	人类IgG-κ信号序列(nt)
683	atggtgctgcagacccaggtgttcatcagcctgctgctgtgg atctctggcgcctatgga	人类IgG-κ信号序列(nt)
684	atggtgctgcagacacaggtgttcatctccctgctgctgtgga tctctggagcatacgga	人类IgG-κ信号序列(nt)
685	atggtgctgcagacacaggtgttcatcagcctgctgctgtgg atctccggagcatacgga	人类IgG-κ信号序列(nt)
686	ctcgagggcggcggagagggcagaggaagtcttctaacat gcggtgacgtggaggagaatcccggccctagg	T2A肽(nt)
687	cttgaaggtggtggcgaaggcagaggcagcctgcttacatg cggagatgtggaagagaaccccggacctaga	T2A肽(nt)
688	atgttctgggtgctcgtggtcgttggcggagtgctggcctgtt acagcctgctggttaccgtggccttcatcatcttttgggtc	CD28跨膜域(nt)
689	cgtctaggtaagttt	所预测的剪接供体位点
690	gaccaaggtgaccgt	所预测的剪接供体位点

691	tgcactggtaccagc	所预测的剪接供体位点
692	taaactggtaccagc	所预测的剪接供体位点
693	atctcctgtaagggt	所预测的剪接供体位点
694	ggtcaaggtactctg	所预测的剪接供体位点
695	gaggacagtaagcgg	所预测的剪接供体位点
696	ggtcaaggtactctg	所预测的剪接供体位点
697	tgcctccgtgtctgc	所预测的剪接供体位点
698	caccaaggtgaccgt	所预测的剪接供体位点
699	tgaactggtatcagc	所预测的剪接供体位点
700	atctcttgaaatggt	所预测的剪接供体位点
701	ggccagggcacactg	所预测的剪接供体位点
702	gaggacagcaagagg	所预测的剪接供体位点
703	ggccagggaaccctg	所预测的剪接供体位点
704	tgccagcgttagtgc	所预测的剪接供体位点
705	aatctaagtacggac	所预测的剪接供体位点
706	tcaactggtacgtgg	所预测的剪接供体位点
707	acaattagtaaggca	所预测的剪接供体位点
708	accacaggtgtatac	所预测的剪接供体位点
709	tttccaggtccgccg	所预测的剪接供体位点
710	ctgctctgtgagtta	所预测的剪接供体位点
711	acgcaaagtgtgtaa	所预测的剪接供体位点
712	caacatggtcagttt	所预测的剪接供体位点
713	aacagaggtgaaaac	所预测的剪接供体位点
714	ctggagggtgagcca	所预测的剪接供体位点
715	gaggtgcagctggtggagtccggaggaggcctggtgaagc	BCMA-23 scFv (nt)

	caggaggctccctgaggctgtcttgcgcagccagcggcttc acctttagcgactactatatgtcctggatcagacaggcacctg gcaagggcctggagtgggtgagctacatcagctcctctggc tccacaatctactatgccgactctgtgaagggccggtttacca tcagcagagataacgccaagaattccctgtatctgcagatga acagcctgagggccgaggacacagccgtgtactattgcgcc aaggtggacggcgattacaccgaggattattggggccagg gcacactggtgaccgtgagctccggcggcggcggctctgg aggaggaggcagcggcggaggaggctcccagtctgccct gacacagccagccagcgtgtccggctctcccggacagtcc atcacaatctcttgtaccggctctagctccgacgtgggcaagt acaacctggtgtcctggtatcagcagccccctggcaaggcc cctaagctgatcatctacgatgtgaacaagaggccatctggc gtgagcaatcgcttcagcggctccaagtctggcaataccgcc acactgaccatcagcggcctgcagggcgacgatgaggcag attactattgttctagctacggcggcagcagatcctacgtgttc ggcacaggcaccaaggtgaccgtgctg	
716	gaggtgcagctggtgcagagcggaggaggcctggtgcag cctggcaggtccctgcgcctgtcttgcaccgccagcggcttc acatttggcgactatgccatgtcctggttcaggcaggcacca ggcaagggcctggagtgggtgggctttatccgctctaaggc ctacggcggcaccacagagtatgccgccagcgtgaagggc cggttcaccatcagccgggacgactctaagagcatcgccta cctgcagatgaactctctgaagaccgaggacacagccgtgt actattgcgcagcatggagcgccccaaccgattattggggc cagggcaccctggtgacagtgagctccggcggcggcggct ctggaggaggaggaagcggaggaggaggatccgacatcc agatgacacagtcccctgcctttctgtccgcctctgtgggcga tagggtgaccgtgacatgtcgcgcctcccagggcatctctaa ctacctggcctggtatcagcagaagcccggcaatgcccctc	BCMA-25 scFV(nt)

	ggctgctgatctacagcgcctccaccctgcagagcggagtg ccctcccggttcagaggaaccggctatggcacagagttttct ctgaccatcgacagcctgcagccagaggatttcgccacata ctattgtcagcagtcttacaccagccggcagacatttggcccc ggcacaagactggatatcaag	
717	gaggtgcagctggtgcagagcggaggaggcctggtgcagcctggca ggtccctgcgcctgtcttgcaccgccagcggcttcacatttggcgactat gccatgtcctggttcaagcaggcaccaggcaagggcctggagtgggt gggctttatccgctctaaggcctacggcggcaccacagagtatgccgc cagcgtgaagggccggttcaccatcagccgggacgactctaagagca tcgcctacctgcagatgaactctctgaagaccgaggacacagccgtgta ctattgcgcagcatggagcgccccaaccgattattggggccagggcac cctggtgacagtgagctccggcggcggcggctctggaggaggagga agcggaggaggaggatccgacatccagatgacacagtcccctgccttt ctgtccgcctctgtgggcgatagggtgaccgtgacatgtcgcgcctccc agggcatctctaactacctggcctggtatcagcagaagcccggcaatg cccctcggctgctgatctacagcgcctccaccctgcagagcggagtgc cctcccggttcagaggaaccggctatggcacagagttttctctgaccatc gacagcctgcagccagaggatttcgccacatactattgtcagcagtctta caccagccggcagacatttggccccggcacaagactggatatcaag	BCMA-25 scFV(nt) (O/SSE)
718	gaggtgcagctggtggagtccggaggaggcctggtgaagc caggaggctctctgaggctgagctgcgcagcctccggcttc acctttctgactactatatgagctggatcaggcaggcaccag gcaagggcctggagtgggtgtcttacatcagctcctctggca gcacaatctactatgccgactccgtgaagggcaggttcacca tctctcgcgataacgccaagaatagcctgtatctgcagatgaa ctccctgcgggccgaggatacagccgtgtactattgcgcca aggtggacggcccccctttcctttgatatctggggccagggca caatggtgaccgtgagctccggaggaggaggatccggcgg aggaggctctggcggcggcggctctagctatgtgctgaccc agccaccatccgtgtctgtggcacctggacagacagcaagg atcacctgtggagcaaacaatatcggcagcaagtccgtgca ctggtaccagcagaagcctggccaggccccaatgctggtg gtgtatgacgatgacgatcggcccagcggcatccctgagag attttctggcagcaactccggcaataccgccacactgaccat	BCMA-26 scFV(nt)

	ctctggagtggaggcaggcgacgaggcagattacttctgtc acctgtgggaccggagcagagatcactacgtgttcggcaca ggcaccaagctgaccgtgctg	
719	gaggtgcagctggtggagtccggaggaggcctggtgaagccaggag gctctctgaggctgagctgcgcagcctccggcttcacctttctgactact atatgagctggatcaggcaggcaccaggcaagggcctggagtgggtg tcttacatcagctcctctggcagcacaatctactatgccgactccgtgaa gggcaggttcaccatctctcgcgataacgccaagaatagcctgtatctg cagatgaactccctgcgggccgaggatacagccgtgtactattgcgcc aaggtggacggcccccctttcctttgatatctggggccagggcacaatg gtgaccgtgagctccggaggaggaggatccggcggaggaggctctg gcggcggcggctctagctatgtgctgacccagccaccatccgtgtctgt ggcacctggacagacagcaaggatcacctgtggagcaaacaatatcg gcagcaagtccgtgcactggtaccagcagaagcctggccaggcccca atgctggtggtgtatgacgatgacgatcggcccagcggcatccctgag agattttctggcagcaactccggcaataccgccacactgaccatctctgg agtggaggcaggcgacgaggcagattacttctgtcacctgtgggaccg gagcagagatcactacgtgttcggcacaggcaccaagctgaccgtgct g	BCMA-26 scFV(nt) (O/SSE)
720	tcttcatgtgagcgg	截短的标记物预测的剪接供体位点
721	tggctccgccttttcccgagggtgggggagaaccgtatat	启动子预测的剪接受体位点
722	tgaactgcgtccgccgtctaggtaagtttaaagctcaggtc	启动子预测的剪接受体位点
723	ttctgttctgcgccgttacagatccaagctgtgaccggcgc	启动子预测的剪接受体位点
724	ctactacatgagctggatccgccaggctccagggaaggggg c	BCMA-23预测的剪接受体位点
725	ggctgattattattgtagctcatatggaggtagtaggtctt	BCMA-23预测的剪接受体位点
726	ctatgccatgtcctggttcaggcaggcaccaggcaagggcc	BCMA-25预测的剪接受体位点
727	gtccgcctctgtgggcgatagggtgaccgtgacatgtcgcg	BCMA-25预测的剪接受体位点
728	gtgggctttatccgctctaaggcctacggcggcaccacaga	BCMA-25预测的剪接受体位点

729	gtgacatgtcgcgcctcccagggcatctctaactacctggc	BCMA-25预测的剪接受体位点
730	tacagcgcctccaccctgcagagcggagtgccctcccggtt	BCMA-25预测的剪接受体位点
731	ctggccatcagtggcctccagtctgaggatgaggctgatta	BCMA-52预测的剪接受体位点
732	agatacagcccgtccttccaaggccacgtcaccatctcagc	BCMA-52预测的剪接受体位点
733	cgaggctgattattactgcagctcaaatacaagaagcagca	BCMA-55预测的剪接受体位点
734	gccctcaggggtttctaatcgcttctctggctccaagtctg	BCMA-55预测的剪接受体位点
735	ctactatatgtcctggatcagacaggcacctggcaagggcc	BCMA-23预测的剪接受体位点 (O/SSE)
736	ggcagattactattgttctagctacggcggcagcagatcct	BCMA-23预测的剪接受体位点 (O/SSE)
737	ctatgccatgtcctggttcaagcaggcaccaggcaagggcc	BCMA-25预测的剪接受体位点 (O/SSE)
738	ctggctatttctggactgcagagcgaggacgaggccgacta	BCMA-52预测的剪接受体位点 (O/SSE)
739	agatacagccctagctttcagggccacgtgaccatcagcgc	BCMA-52预测的剪接受体位点 (O/SSE)

740	cgaggccgattactactgcagcagcaacacccggtccagca	BCMA-55预测的剪接受体位点 (O/SSE)
741	gcccagcggcgtgtccaatagattcagcggcagcaagagcg	BCMA-55预测的剪接受体位点 (O/SSE)
742	aagtttctttctgtattccaggctgaccgtggataaatctc	间隔子预测的剪接受体位点
743	gggcaacgtgttctcttgcagtgtcatgcacgaagccctgc	间隔子预测的剪接受体位点
744	aggggtgctggcctgttacagcctgctggtgacagtcgctt	CD28TM预测的剪接受体位点
745	gctgagagtcaagttttccaggtccgccgacgctccagcct	4-1BB/CD3ζ预测的剪接受体位点
746	actcctcctctggatccacaggaactggatattctgaaaac	截短的标记物预测的剪接受体位点
747	acagggtttttgctgattcaggcttggcctgaaaacaggac	截短的标记物预测的剪接受体位点
748	atggtcagttttctcttgcagtcgtcagcctgaacataaca	截短的标记物预测的剪接受体位点
749	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTC NVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCP APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISK TKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDISVEWESNGQPENNYK	人类IgG2 Fc (Uniprot P01859)

	TTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	
750	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL GK	人类IgG4 Fc (Uniprot P01861)
751	gaggtgcagctggtggagtccggaggaggcctggtgaagccaggag gctccctgaggctgtcttgcgcagccagcggcttcacctttagcgactac tatatgtcctggatcagacaggcacctggcaagggcctggagtgggtg agctacatcagctcctctggctccacaatctactatgccgactctgtgaa gggccggtttaccatcagcagagataacgccaagaattccctgtatctg cagatgaacagcctgagggccgaggacacagccgtgtactattgcgc caaggtggacggcgattacaccgaggattattggggccagggcacact ggtgaccgtgagctccggcggcggcggctctggaggaggaggcagc ggcggaggaggctcccagtctgccctgacacagccagccagcgtgtc cggctctcccggacagtccatcacaatctcttgtaccggctctagctccg acgtgggcaagtacaacctggtgtcctggtatcagcagcccccctggca aggcccctaagctgatcatctacgatgtgaacaagaggccatctggcgt gagcaatcgcttcagcggctccaagtctggcaataccgccacactgac catcagcggcctgcagggcgacgatgaggcagattactattgttctagc tacggcggcagcagatcctacgtgttcggcacaggcaccaaggtgac cgtgctggaatctaagtacggaccgccttgtcctccttgtcccgctcctcc tgttgccggaccttccgtgttcctgtttcctccaaagcctaaggacaccct gatgatcagcaggacccctgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcc caagaggatcccgaggtgcagttcaactggtatgtggacggcgtggaa gtgcacaacgccaagaccaagcctagagaggaacagttccagagcac ctacagagtggtgtccgtgctgacagtgctgcaccaggattggctgaac ggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcctagcag catcgagaaaaccatctccaaggccaagggccagccaagagagccc	抗BMCA CAR

	caggtttacacactgcctccaagccaagaggaaatgaccaagaatcag gtgtccctgacatgcctggtcaagggcttctacccctccgatatcgccgt ggaatgggagagcaatggccagcctgagaacaactacaagaccacac ctcctgtgctggacagcgacggcagtttcttcctgtatagtagactcacc gtggataaatcaagatggcaagagggcaacgtgttcagctgcagcgtg atgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaaaagcctgagcct gtctctgggcaagatgttctgggtgctcgtggtcgttggcggagtgctgg cctgttacagcctgctggttaccgtggccttcatcatcttttgggtcaagc ggggcagaaagaagctgctctacatcttcaagcagcccttcatgcggc ccgtgcagaccacacaagaggaagatggctgctcctgcagattccccg aggaagaagaaggcggctgcgagctgagagtgaagttcagcagatcc gccgacgctccagcctatcagcagggccaaaaccagctgtacaacga gctgaacctggggagaagagaagagtacgacgtgctggataagcgga gaggcagagatcctgaaatgggcggcaagcccagacggaagaatcct caagagggcctgtataatgagctgcagaaagacaagatggccgaggc ctacagcgagatcggaatgaagggcgagcgcagaagaggcaaggg acacgatggactgtaccagggcctgagcaccgccaccaaggatacct atgacgcactgcacatgcaggccctgccacctaga	
752	gaggtgcagctggtgcagagcggaggaggcctggtgcagcctggca ggtccctgcgcctgtcttgcaccgccagcggcttcacatttggcgactat gccatgtcctggttcaagcaggcaccaggcaagggcctggagtgggt gggctttatccgctctaaggcctacggcggcaccacagagtatgccgc cagcgtgaagggccggttcaccatcagccgggacgactctaagagca tcgcctacctgcagatgaactctctgaagaccgaggacacagccgtgta ctattgcgcagcatggagcgccccaaccgattattggggccagggcac cctggtgacagtgagctccggcggcggcggctctggaggaggagga agcggaggaggaggatccgacatccagatgacacagtcccctgccttt ctgtccgcctctgtgggcgatagggtgaccgtgacatgtcgcgcctccc agggcatctctaactacctggcctggtatcagcagaagcccggcaatg cccctcggctgctgatctacagcgcctccaccctgcagagcggagtgc cctcccggttcagaggaaccggctatggcacagagttttctctgaccatc gacagcctgcagccagaggatttcgccacatactattgtcagcagtctta caccagccggcagacatttggccccggcacaagactggatatcaagg agtctaaatacggaccgccttgtcctccttgtcccgctcctcctgttgccg gaccttccgtgttcctgtttcctccaaagcctaaggacaccctgatgatca gcaggacccctgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaagagg atcccgaggtgcagttcaactggtatgtggacggcgtggaagtgcaca acgccaagaccaagcctagagaggaacagttccagagcacctacaga gtggtgtccgtgctgacagtgctgcaccaggattggctgaacggcaaa gagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcctagcagcatcga gaaaaccatctccaaggccaagggccagccaagagagccccaggttt acacactgcctccaagccaagaggaaatgaccaagaatcaggtgtccc tgacatgcctggtcaagggcttctacccctccgatatcgccgtggaatg ggagagcaatggccagcctgagaacaactacaagaccacacctcctgt gctggacagcgacggcagtttcttcctgtatagtagactcaccgtggata aatcaagatggcaagagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacg aggccctgcacaaccactacacccagaaaagcctgagcctgtctctgg gcaagatgttctgggtgctcgtggtcgttggcggagtgctggcctgttac agcctgctggttaccgtggccttcatcatcttttgggtcaagcggggcag aaagaagctgctctacatcttcaagcagcccttcatgcggcccgtgcag	抗BMCA CAR

	accacacaagaggaagatggctgctcctgcagattccccgaggaaga agaaggcggctgcgagctgagagtgaagttcagcagatccgccgacg ctccagcctatcagcagggccaaaaccagctgtacaacgagctgaacc tggggagaagagaagagtacgacgtgctggataagcggagaggcag agatcctgaaatgggcggcaagcccagacggaagaatcctcaagagg gcctgtataatgagctgcagaaagacaagatggccgaggcctacagc gagatcggaatgaagggcgagcgcagaagaggcaagggacacgat ggactgtaccagggcctgagcaccgccaccaaggatacctatgacgc actgcacatgcaggccctgccacctaga	
753	gaggtgcagctggtggagtccggaggaggcctggtgaagccaggag gctctctgaggctgagctgcgcagcctccggcttcacctttctgactact atatgagctggatcaggcaggcaccaggcaagggcctggagtgggtg tcttacatcagctcctctggcagcacaatctactatgccgactccgtgaa gggcaggttcaccatctctcgcgataacgccaagaatagcctgtatctg cagatgaactccctgcgggccgaggatacagccgtgtactattgcgcc aaggtggacggcccccctttcctttgatatctggggccagggcacaatg gtgaccgtgagctccggaggaggaggatccggcggaggaggctctg gcggcggcggctctagctatgtgctgacccagccaccatccgtgtctgt ggcacctggacagacagcaaggatcacctgtggagcaaacaatatcg gcagcaagtccgtgcactggtaccagcagaagcctggccaggcccca atgctggtggtgtatgacgatgacgatcggcccagcggcatccctgag agattttctggcagcaactccggcaataccgccacactgaccatctctgg agtggaggcaggcgacgaggcagattacttctgtcacctgtgggaccg gagcagagatcactacgtgttcggcacaggcaccaagctgaccgtgct ggaatctaagtacggaccgccttgtcctccttgtcccgctcctcctgttgc cggaccttccgtgttcctgtttcctccaaagcctaaggacaccctgatgat cagcaggacccctgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaaga ggatcccgaggtgcagttcaactggtatgtggacggcgtggaagtgca caacgccaagaccaagcctagagaggaacagttccagagcacctaca gagtggtgtccgtgctgacagtgctgcaccaggattggctgaacggca aagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcctagcagcatcg agaaaaccatctccaaggccaagggccagccaagagagccccaggtt tacacactgcctccaagccaagaggaaatgaccaagaatcaggtgtcc ctgacatgcctggtcaagggcttctaccctccgatatcgccgtggaatg ggagagcaatggccagcctgagaacaactacaagaccacacctcctgt gctggacagcgacggcagtttcttcctgtatagtagactcaccgtggata aatcaagatggcaagagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacg aggccctgcacaaccactacacccagaaaagcctgagcctgtctctgg gcaagatgttctgggtgctcgtggtcgttggcggagtgctggcctgttac agcctgctggttaccgtggccttcatcatcttttgggtcaagcggggcag aaagaagctgctctacatcttcaagcagcccttcatgcggcccgtgcag accacacaagaggaagatggctgctcctgcagattccccgaggaaga agaaggcggctgcgagctgagagtgaagttcagcagatccgccgacg ctccagcctatcagcagggccaaaaccagctgtacaacgagctgaacc tggggagaagagaagagtacgacgtgctggataagcggagaggcag agatcctgaaatgggcggcaagcccagacggaagaatcctcaagagg gcctgtataatgagctgcagaaagacaagatggccgaggcctacagc gagatcggaatgaagggcgagcgcagaagaggcaagggacacgat ggactgtaccagggcctgagcaccgccaccaaggatacctatgacgc actgcacatgcaggccctgccacctaga	抗BMCA CAR

754	agctatgagctgacacagcctccaagcgcctctggcacacctggacag cgagtgacaatgagctgtagcggcaccagcagcaacatcggcagcca cagcgtgaactggtatcagcagctgcctggcacagcccctaaactgct gatctacaccaacaaccagcggcctagcggcgtgcccgatagattttct ggcagcaagagcggcacaagcgccagcctggctatttctggactgca gagcgaggacgaggccgactattattgtgccgcctgggacggctctct gaacggccttgtttttggcggaggcaccaagctgacagtgctgggatct agaggtggcggaggatctggcggcggaggaagcggaggcggcgga tctcttgaaatggctgaagtgcagctggtgcagtctggcgccgaagtga agaagcctggcgagagcctgaagatcagctgcaaaggcagcggctac agcttcaccagctactggatcggctgggtccgacagatgcctggcaaa ggccttgagtggatgggcatcatctaccccggcgacagcgacaccag atacagccctagctttcagggccacgtgaccatcagcgccgacaagtct atcagcaccgcctacctgcagtggtccagcctgaaggcctctgacacc gccatgtactactgcgccagatactctggcagcttcgacaattggggcc agggcacactggtcaccgtgtccagcgagtctaaatacggaccgcctt gtcctccttgtcccgctcctcctgttgccggaccttccgtgttcctgtttcct ccaaagcctaaggacaccctgatgatcagcaggacccctgaagtgacc tgcgtggtggtggatgtgtcccaagaggatcccgaggtgcagttcaact ggtatgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcctaga gaggaacagttccagagcacctacagagtggtgtccgtgctgacagtg ctgcaccaggattggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtcc aacaagggcctgcctagcagcatcgagaaaaccatctccaaggccaa gggccagccaagagagccccaggtttacacactgcctccaagccaag aggaaatgaccaagaatcaggtgtccctgacatgcctggtcaagggctt ctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaatggccagcctga gaacaactacaagaccacacctcctgtgctggacagcgacggcagttt cttcctgtatagtagactcaccgtggataaatcaagatggcaagagggc aacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactac acccagaaaagcctgagcctgtctctgggcaagatgttctgggtgctcg tggtcgttggcggagtgctggcctgttacagcctgctggttaccgtggcc ttcatcatcttttgggtcaagcggggcagaaagaagctgctctacatcttc aagcagcccttcatgcggcccgtgcagaccacacaagaggaagatgg ctgctcctgcagattccccgaggaagaagaaggcggctgcgagctga gagtgaagttcagcagatccgccgacgctccagcctatcagcagggcc aaaaccagctgtacaacgagctgaacctggggagaagagaagagtac gacgtgctggataagcggagaggcagagatcctgaaatgggcggcaa gcccagacggaagaatcctcaagagggcctgtataatgagctgcagaa agacaagatggccgaggcctacagcgagatcggaatgaagggcgag cgcagaagaggcaagggacacgatggactgtaccagggcctgagca ccgccaccaaggatacctatgacgcactgcacatgcaggccctgccac ctaga	抗BMCA CAR
755	cagtctgccctgacacagcctgccagcgttagtgctagtcccggacagt ctatcgccatcagctgtaccggcaccagctctgacgttggctggtatcag cagcaccctggcaaggcccctaagctgatgatctacgaggacagcaa gaggcccagcggcgtgtccaatagattcagcggcagcaagagcggc aacaccgccagcctgacaattagcggactgcaggccgaggacgagg ccgattactactgcagcagcaacacccggtccagcacactggtttttgg cggaggcaccaagctgacagtgctgggatctagaggtggcggaggat ctggcggcggaggaagcggaggcggcggatctcttgaaatggctgaa	抗BMCA CAR

	gtgcagctggtgcagtctggcgccgagatgaagaaacctggcgcctct ctgaagctgagctgcaaggccagcggctacaccttcatcgactactacg tgtactggatgcggcaggcccctggacagggactcgaatctatgggct ggatcaaccccaatagcggcggcaccaattacgcccagaaattccagg gcagagtgaccatgaccagagacaccagcatcagcaccgcctacatg gaactgagccggctgagatccgacgacaccgccatgtactactgcgcc agatctcagcgcgacggctacatggattattggggccagggaaccctg gtcaccgtgtccagcgagtctaaatacggaccgccttgtcctccttgtcc cgctcctcctgttgccggaccttccgtgttcctgtttcctccaaagcctaa ggacaccctgatgatcagcaggacccctgaagtgacctgcgtggtggt ggatgtgtcccaagaggatcccgaggtgcagttcaactggtatgtggac ggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcctagagaggaacagtt ccagagcacctacagagtggtgtccgtgctgacagtgctgcaccagga ttggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcct gcctagcagcatcgagaaaaccatctccaaggccaagggccagccaa gagagccccaggtttacacactgcctccaagccaagaggaaatgacca agaatcaggtgtccctgacatgcctggtcaagggcttctacccctccgat atcgccgtggaatgggagagcaatggccagcctgagaacaactacaa gaccacacctcctgtgctggacagcgacggcagtttcttcctgtatagta gactcaccgtggataaatcaagatggcaagagggcaacgtgttcagct gcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaaaagc ctgagcctgtctctgggcaagatgttctgggtgctcgtggtcgttggcgg agtgctggcctgttacagcctgctggttaccgtggccttcatcatcttttgg gtcaagcggggcagaaagaagctgctctacatcttcaagcagcccttca tgcggcccgtgcagaccacacaagaggaagatggctgctcctgcaga ttccccgaggaagaagaaggcggctgcgagctgagagtgaagttcag cagatccgccgacgctccagcctatcagcagggccaaaaccagctgta caacgagctgaacctggggagaagagaagagtacgacgtgctggata agcggagaggcagagatcctgaaatgggcggcaagcccagacggaa gaatcctcaagagggcctgtataatgagctgcagaaagacaagatggc cgaggcctacagcgagatcggaatgaagggcgagcgcagaagagg caagggacacgatggactgtaccagggcctgagcaccgccaccaag gatacctatgacgcactgcacatgcaggccctgccacctaga	
756	cagtctgccctgacacagcctgccagcgttagtgctagtcccggacagt ctatcgccatcagctgtaccggcaccagctctgacgttggctggtatcag cagcaccctggcaaggcccctaagctgatgatctacgaggacagcaa gaggcccagcggcgtgtccaatagattcagcggcagcaagagcggc aacaccgccagcctgacaattagcggactgcaggccgaggacgagg ccgattactactgcagcagcaacacccggtccagcacactggttttgg cggaggcaccaagctgacagtgctgggatctagaggtggcggaggat ctggcggcggaggaagcggaggcggcggatctcttgaaatggctgaa gtgcagctggtgcagtctggcgccgagatgaagaaacctggcgcctct ctgaagctgagctgcaaggccagcggctacaccttcatcgactactacg tgtactggatgcggcaggcccctggacagggactcgaatctatgggct ggatcaaccccaatagcggcggcaccaattacgcccagaaattccagg gcagagtgaccatgaccagagacaccagcatcagcaccgcctacatg gaactgagccggctgagatccgacgacaccgccatgtactactgcgcc agatctcagcgcgacggctacatggattattggggccagggaaccctg gtcaccgtgtccagcgagtctaaatacggaccgccttgtcctccttgtcc cgctcctcctgttgccggaccttccgtgttcctgtttcctccaaagcctaa	抗BMCA CAR

	ggacaccctgatgatcagcaggacccctgaagtgacctgcgtggtggt ggatgtgtcccaagaggatcccgaggtgcagttcaactggtatgtggac ggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcctagagaggaacagtt ccagagcacctacagagtggtgtccgtgctgacagtgctgcaccagga ttggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcct gcctagcagcatcgagaaaaccatctccaaggccaagggccagccaa gagagccccaggtttacacactgcctccaagccaagaggaaatgacca agaatcaggtgtccctgacatgcctggtcaagggcttctacccctccgat atcgccgtggaatgggagagcaatggccagcctgagaacaactacaa gaccacacctcctgtgctggacagcgacggcagtttcttcctgtatagta gactcaccgtggataaatcaagatggcaagagggcaacgtgttcagct gcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaaaagc ctgagcctgtctctgggcaagatgttctgggtgctcgtggtcgttggcgg agtgctggcctgttacagcctgctggttaccgtggccttcatcatcttttgg gtcaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatg actccccgccgccccgggcccacccgcaagcattaccagccctatgc cccaccacgcgacttcgcagcctatcgctccagagtgaagttcagcag atccgccgacgctccagcctatcagcagggccaaaaccagctgtacaa cgagctgaacctggggagaagagaagagtacgacgtgctggataagc ggagaggcagagatcctgaaatgggcggcaagcccagacggaagaa tcctcaagagggcctgtataatgagctgcagaaagacaagatggccga ggcctacagcgagatcggaatgaagggcgagcgcagaagaggcaa gggacacgatggactgtaccagggcctgagcaccgccaccaaggata cctatgacgcactgcacatgcaggccctgccacctaga	
757	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSS GSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKVDGDYTEDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDV GKYNLVSWYQQPPGKAPKLIIYDVNKR PSGVSNRFSGSKSGNTATLTISGLQGDD EADYYCSSYGGSRSYVFGTGTKVTVLE SKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE	抗BMCA CAR

	SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSLGKMFWVLVVVGGVLACY SLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPF MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLG RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE RRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR	
758	EVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGF TFGDYAMSWFKQAPGKGLEWVGFIRS KAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIA YLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPAFLSASVGDRVTVTCRASQ GISNYLAWYQQKPGNAPRLLIYSASTL QSGVPSRFRGTGYGTEFSLTIDSLQPED FATYYCQQSYTSRQTFGPGTRLDIKESK YGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLGKMFWVLVVVGGVLACYSLL VTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPFMRP VQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVK	抗BMCA CAR

	FSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA LPPR	
759	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSS GSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIW GQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSS YVLTQPPSVSVAPGQTARITCGANNIGS KSVHWYQQKPGQAPMLVVYDDDDRP SGIPERFSGSNSGNTATLTISGVEAGDEA DYFCHLWDRSRDHYVFGTGTKLTVLES KYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLGKMFWVLVVVGGVLACYSL LVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPFMR PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRV KFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRR EEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR	抗BMCA CAR

760	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSN IGSHSVNWYQQLPGTAPKLLIYTNNQR PSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSED EADYYCAAWDGSLNGLVFGGGTKLTV LGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQ LVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTS YWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSD TRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWSS LKASDTAMYYCARYSGSFDNWGQGTL VTVSSESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF QSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLGKMFWVLVVVGG VLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYI FKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE GGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR	抗BMCA CAR
761	QSALTQPASVSASPGQSIAISCTGTSSDV GWYQQHPGKAPKLMIYEDSKRPSGVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYY CSSNTRSSTLVFGGGTKLTVLGSRGGG GSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAE	抗BMCA CAR

	MKKPGASLKLSCKASGYTFIDYYVYW MRQAPGQGLESMGWINPNSGGTNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSD DTAMYYCARSQRDGYMDYWGQGTLV TVSSESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQ STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGKMFWVLVVVGGV LACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIF KQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEG GCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTY DALHMQALPPR	
762	QSALTQPASVSASPGQSIAISCTGTSSDV GWYQQHPGKAPKLMIYEDSKRPSGVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYY CSSNTRSSTLVFGGGTKLTVLGSRGGG GSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAE MKKPGASLKLSCKASGYTFIDYYVYW MRQAPGQGLESMGWINPNSGGTNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSD DTAMYYCARSQRDGYMDYWGQGTLV TVSSESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFP	抗BMCA CAR

	PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQ STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGKMFWVLVVVGGV LACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSD YMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFA AYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTY DALHMQALPPR	
763	ctttttcgcaacgggtttgc	EF1a/HTLV启动子正向引物
764	gatatcgaattcctgcagcc	恰处于WPRE 5'位的反向引物
765	cgccttgtcctccttgtccagctcctcctgttgccggacct	所预测的剪接受体位点
766	cgccttgtcctccttgtcccgctcctcctgttgccggacct	经优化的剪接受体位点
767	cagtttcttcctgtatagtagactcaccgtggataaatcaa	所预测的剪接受体位点
768	accggattcctcctgattcaggcctggccagagaacagaac	所预测的剪接受体位点
769	LPVLTQPPSTSGTPGQRVTVSCSGSSSNI GSNVVFWYQQLPGTAPKLVIYRNNQRP SGVPDRFSVSKSGTSASLAISGLRSEDE ADYYCAAWDDSLSGYVFGTGTKVTVL GSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQL VQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIAN	抗BMCA scFv

	YAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSL RSEDTAVYYCARSGYSKSIVSYMDYW GQGTLVTVSS	
770	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNI GSNYVFWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRP SGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDE ADYYCAAWDDSLSASYVFGTGTKVTV LGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQ LVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS SYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGTA NYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCARSGYGSYRWEDSWGQ GTLVTVSS	抗BCMA scFV
771	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNI GAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSN RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE DEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVT VLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQV QLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYYMHWVRQAPGQRLEWMGWINP NSGGTNYAQKFQDRITVTRDTSSNTGY MELTRLRSDDTAVYYCARSPYSGVLDK WGQGTLVTVSS	抗BCMA scFV
772	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG GTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPI LGIANYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARSGYSKSIVSYM DYWGQGTLVTVSS	抗BMCA VH
773	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG	抗BMCA VH

	GTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPI LGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARSGYGSYRWED SWGQGTLVTVSS	
774	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG YTFTDYYMHWVRQAPGQRLEWMGWI NPNSGGTNYAQKFQDRITVTRDTSSNT GYMELTRLRSDDTAVYYCARSPYSGVL DKWGQGTLVTVSS	抗BMCA VH
775	LPVLTQPPSTSGTPGQRVTVSCSGSSSNI GSNVVFWYQQLPGTAPKLVIYRNNQRP SGVPDRFSVSKSGTSASLAISGLRSEDE ADYYCAAWDDSLSGYVFGTGTKVTVL G	抗BCMA VL
776	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNI GSNYVFWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRP SGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDE ADYYCAAWDDSLSASYVFGTGTKVTV LG	抗BMCA VL
777	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNI GAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSN RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE DEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVT VLG	抗BMCA VL
778	SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA	连接符
779	YFDSL	BCMA表位
780	QNEYFDSLL	BMCA表位
781	LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGRSSNI	抗BCMA scFv

	GSNSVNWYRQLPGAAPKLLIYSNNQRP PGVPVRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDE ATYYCATWDDNLNVHYVFGTGTKVTV LGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQ LVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS SYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIA NYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCARGGYYSHDMWSEDW GQGTLVTVSS	
782	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS GGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARAEMGAVFDI WGQGTMVTVSSGSTSGSGKPGSGEGS TKGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS QSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDF AVYYCQQRISWPFTFGGGTKVEIK	抗BCMA scFv
783	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSV SRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAT GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAV YYCQQRISWPFTFGGGTKVEIKRGSTS GSGKPGSGEGSTKGEVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARAEMGAVFDIWGQGTMVTVSS	抗BCMA scFv
784	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY	抗BCMA scFv

	DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARDGTYLGGL WYFDLWGRGTLVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSTKGDIVMTQSPLSLPVTPGEPASI SCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQ SPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLGLPLT FGGGTKVEIK	
785	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSL LHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYL GSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRV EAEDVGVYYCMQGLGLPLTFGGGTKV EIKRGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLV ESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSY GMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSN KYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDGTYLGGLWYFD LWGRGTLVTVSS	抗BCMA scFv
786	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG YTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIIN PGGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCARESWPMDV WGQGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGEGST KGEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRAS QSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDF AVYYCQQYAAYPTFGGGTKVEIK	抗BCMA scFv
787	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQS VSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRA	抗BCMA scFv

	TGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQYAAYPTFGGGTKVEIKRGSTSG SGKPGSGEGSTKGQVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQ APGQGLEWMGIINPGGGSTSYAQKFQG RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAV YYCARESWPMDVWGQGTTVTVSS	
788	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGS ISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSISYS GSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARGRGYATSLAFDI WGQGTMVTVSSGSTSGSGKPGSGEGS TKGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS QSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDF AVYYCQQRHVWPPTFGGGTKVEIK	抗BCMA scFv
789	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSV SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAT GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAV YYCQQRHVWPPTFGGGTKVEIKRGSTS GSGKPGSGEGSTKGQLQLQESGPGLVK PSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQ PPGKGLEWIGSISYSGSTYYNPSLKSRV TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGRGYATSLAFDIWGQGTMVTVSS	抗BCMA scFv
790	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSTISSS SSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGSQEHLIFDY	抗BCMA scFv

	WGQGTLVTVSSGSTSGSGKPGSGEGST KGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ SVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNR ATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFA VYYCQQRFYYPWTFGGGTKVEIK	
791	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSV SRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAT GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAV YYCQQRFYYPWTFGGGTKVEIKRGSTS GSGKPGSGEGSTKGEVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQA PGKGLEWVSTISSSSSTIYYADSVKGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYY CARGSQEHLIFDYWGQGTLVTVSS	抗BCMA scFv
792	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARTDFWSGSPP GLDYWGQGTLVTVSSGSTSGSGKPGSG EGSTKGDIQLTQSPSSVSASVGDRVTIT CRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIY GASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQIYTFPFTFGGGTKVEI K	抗BCMA scFv
793	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGI SSWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQIYTFPFTFGGGTKVEIKRGSTSG SGKPGSGEGSTKGQVQLVESGGGVVQ	抗BCMA scFv

	PGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQ APGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARTDFWSGSPPGLDYWGQGTLV TVSS	
794	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG GTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPI FGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARTPEYSSSIWHY YYGMDVWGQGTTVTVSSGSTSGSGKP GSGEGSTKGDIVMTQSPDSLAVSLGER ATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQK PGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGS GTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQFAHTP FTFGGGTKVEIK	抗BCMA scFv
795	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQS VLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIY WASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYCQQFAHTPFTFGGGTKV EIKRGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLV QSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSY AISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTAN YAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARTPEYSSSIWHYYYGMD VWGQGTTVTVSS	抗BCMA scFv
796	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCVKGPLQEPPY	抗BCMA scFv

	DYGMDVWGQGTTVTVSSGSTSGSGKP GSGEGSTKGEIVMTQSPATLSVSPGERA TLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRL LIYSASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQHHVWPLTFGGGT KVEIK	
797	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQS VSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYSASTRA TGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQHHVWPLTFGGGTKVEIKRGSTS GSGKPGSGEGSTKGQVQLVESGGGVV QPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCVKGPLQEPPYDYGMDVWGQG TTVTVSS	抗BCMA scFv
798	DIVLTQSPASLAVSLGERATINCRASESV SVIGAHLIHWYQQKPGQPPKLLIYLAS NLETGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLQA EDAAIYYCLQSRIFPRTFGQGTKLEIKG STSGSGKPGSGEGSTKGQVQLVQSGSE LKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSINWV RQAPGQGLEWMGWINTETREPAYAYD FRGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDT AVYYCARDYSYAMDYWGQGTLVTVSS	抗BCMA scFv
799	DIVLTQSPASLAVSLGERATINCRASESV SVIGAHLIHWYQQKPGQPPKLLIYLAS NLETGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLQA EDAAIYYCLQSRIFPRTFGQGTKLEIKG	抗BCMA scFv

	STSGSGKPGSGEGSTKGQVQLVQSGSE LKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSINWV RQAPGQGLEWMGWINTETREPAYAYD FRGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDT AVYYCARDYSYAMDYWGQGTLVTVSS	
800	DIVLTQSPASLAVSLGERATINCRASESV SVIGAHLIHWYQQKPGQPPKLLIYLAS NLETGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLQA EDAAIYYCLQSRIFPRTFGQGTKLEIKG STSGSGKPGSGEGSTKGQVQLVQSGSE LKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSINWV RQAPGQGLEWMGWINTETREPAYAYD FRGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDT AVYYCARDYSYAMDYWGQGTLVTVSS	抗BCMA scFv
801	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGF ALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVY SGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQ GTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDI QLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISS YLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSYSTPYTFGQGTKVEIK	抗BCMA scFv
802	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFSNYAMSWVRQAPGKGLGWVSGISR SGENTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRDEDTAVYYCARSPAHYYGG MDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRAS GGGGSDIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC	抗BCMA scFv

	RASQSISSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYG ASRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKLE IK	
803	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGF ALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVY SGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQ GTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDI RLTQSPSPLSASVGDRVTITCQASEDIN KFLNWYHQTPGKAPKLLIYDASTLQTG VPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTY YCQQYESLPLTFGGGTKVEIK	抗BCMA scFv
804	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGF ALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVY SGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQ GTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEI VLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGS SSLAWYQQKPGQAPRLLMYGASSRAS GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQYAGSPPFTFGQGTKVEIK	抗BCMA scFv
805	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYT FTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTE TREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQI NNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQ GTSVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVL TQSPASLAMSLGKRATISCRASESVSVI GAHLIHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLE	抗BCMA scFv

	TGVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEEDDV AIYSCLQSRIFPRTFGGGTKLEIK	
806	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYT FRHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINT ESGVPIYADDFKGRFAFSVETSASTAYL VINNLKDEDTASYFCSNDYLYSLDFWG QGTALTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIV LTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTIL GSHLIYWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQ TGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDV AVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	抗BCMA scFv
807	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYT FTHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINT ETGEPLYADDFKGRFAFSLETSASTAYL VINNLKNEDTATFFCSNDYLYSCDYWG QGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIV LTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTIL GSHLIYWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQ TGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDV AVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	抗BCMA scFv
808	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG YSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIY FASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSINTA YMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYF DVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKS SQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQL LIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGIYYCSQSSIYPWTFGQGT	抗BCMA scFv

	KLEIK	
809	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG YSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIY FASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSINTA YMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYF DVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKS SQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQL LIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGIYYCSQSSIYPWTFGQGT KLEIK	抗BCMA scFv
810	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG YSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIY FASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSINTA YMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYF DVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKS SQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQL LIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGIYYCSQSSIYPWTFGQGT KLEIK	抗BCMA scFv
811	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG YSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIY FASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTA YMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYF DVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSDIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSS QSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLI YKVSNRFSGVPDRFSGSGSGADFTLKIS	抗BCMA scFv

	RVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGT KLEIK	
812	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG YSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIY FASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTA YMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYF DVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSDIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSS QSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLI YKVSNRFSGVPDRFSGSGSGADFTLKIS RVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGT KLEIK	抗BCMA scFv
813	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG YSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIY FASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTA YMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYF DVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSDIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSS QSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLI YKVSNRFSGVPDRFSGSGSGADFTLKIS RVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGT KLEIK	抗BCMA scFv
814	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCEASGF TLDYYAIGWFRQAPGKEREGVICISRSD GSTYYADSVKGRFTISRDNAKKTVYLQ MISLKPEDTAAYYCAAGADCSGYLRD YEFRGQGTQVTVSS	抗BCMA VH
815	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG GTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPI	抗BMCA VH

	LGIANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARGGYYSHDMWS EDWGQGTLVTVSS	
816	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS GGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARAEMGAVFDI WGQGTMVTVSS	抗BMCA VH
817	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARDGTYLGGL WYFDLWGRGTLVTVSS	抗BMCA VH
818	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG YTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIIN PGGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCARESWPMDV WGQGTTVTVSS	抗BMCA VH
819	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGS ISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSISYS GSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARGRGYATSLAFDI WGQGTMVTVSS	抗BMCA VH
820	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSTISSS SSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGSQEHLIFDY WGQGTLVTVSS	抗BMCA VH
821	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF	抗BMCA VH

	TFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARTDFWSGSPP GLDYWGQGTLVTVSS	
822	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG GTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPI FGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARTPEYSSSIWHY YYGMDVWGQGTTVTVSS	抗BMCA VH
823	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCVKGPLQEPPY DYGMDVWGQGTTVTVSS	抗BMCA VH
824	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASG YTFTDYSINWVRQAPGQGLEWMGWIN TETREPAYAYDFRGRFVFSLDTSVSTAY LQISSLKAEDTAVYYCARDYSYAMDY WGQGTLVTVSS	抗BMCA VH
825	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGF ALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVY SGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQ GTTVTVSS	抗BMCA VH
826	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFSNYAMSWVRQAPGKGLGWVSGISR SGENTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRDEDTAVYYCARSPAHYYGG MDVWGQGTTVTVSS	抗BMCA VH

827	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGF ALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVY SGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQ GTTVTVSS	抗BMCA VH
828	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGF ALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVY SGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQ GTTVTVSS	抗BMCA VH
829	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYT FRHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINT ESGVPIYADDFKGRFAFSVETSASTAYL VINNLKDEDTASYFCSNDYLYSLDFWG QGTALTVSS	抗BMCA VH
830	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYT FTHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINT ETGEPLYADDFKGRFAFSLETSASTAYL VINNLKNEDTATFFCSNDYLYSCDYWG QGTTLTVSS	抗BMCA VH
831	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG YSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIY FASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSINTA YMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYF DVWGQGTMVTVSS	抗BMCA VH
832	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG YSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIY FASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTA YMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYF	抗BMCA VH

	DVWGQGTMVTVSS	
833	LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGRSSNIGSNSVNWYRQLPGAAPKLLIYSNNQRPPGVPVRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEATYYCATWDDNLNVHYVFGTGTKVTVLG	抗BCMA VL
834	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRISWPFTFGGGTKVEIK	抗BCMA VL
835	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLGLPLTFGGGTKVEIK	抗BCMA VL
836	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYAAYPTFGGGTKVEIK	抗BCMA VL
837	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRHVWPPTFGGGTKVEIK	抗BCMA VL
838	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRFYYPWTFGGGTKVEIK	抗BCMA VL
839	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGI	抗BCMA VL

	SSWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQIYTFPFTFGGGTKVEIK	
840	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQS VLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIY WASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYCQQFAHTPFTFGGGTKV EIK	抗BCMA VL
841	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQS VSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYSASTRA TGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQHHVWPLTFGGGTKVEIK	抗BCMA VL
842	DIVLTQSPASLAVSLGERATINCRASESV SVIGAHLIHWYQQKPGQPPKLLIYLAS NLETGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLQA EDAAIYYCLQSRIFPRTFGQGTKLEIK	抗BCMA VL
843	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI SSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIK	抗BCMA VL
844	DIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSI SSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRRA TGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSA VYYCQQYHSSPSWTFGQGTKLEIK	抗BCMA VL
845	DIRLTQSPSPLSASVGDRVTITCQASEDI NKFLNWYHQTPGKAPKLLIYDASTLQT GVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGT YYCQQYESLPLTFGGGTKVEIK	抗BCMA VL

846	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSI GSSSLAWYQQKPGQAPRLLMYGASSR ASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQYAGSPPFTFGQGTKVEIK	抗BCMA VL
847	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASES VTILGSHLIYWYQQKPGQPPTLLIQLAS NVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEE DDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	抗BCMA VL
848	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSL VHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYK VSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRV EAEDVGIYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEI K	抗BCMA VL
849	DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSL VHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYK VSNRFSGVPDRFSGSGSGADFTLKISRV EAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKL EIK	抗BCMA VL
850	atgcttctcctggtgacaagccttctgctctgtgagttaccaca cccagcattcctcctgatccca	GMCSFRα链信号序列
851	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP	GMCSFRα链信号肽
852	MALPVTALLLPLALLLHA	CD8α信号肽
853	MPLLLLLPLLWAGALA	CD33信号肽
854	aagtttctttctgtattccagactgaccgtggataaatctc	经优化的剪接受体位点
855	GAGTCTAAATACGGACCGCCTTGTCC TCCTTGTCCAGCTCCTCCTGTTGCCGG ACCTTCCGTGTTCCTGTTTCCTCCAAA GCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCA	经密码子优化的间隔子(nt)

	GGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTG GTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGA GGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACG GCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGAC CAAGCCTAGAGAGGAACAGTTCCAG AGCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCT GACAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGA ACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGT GTCCAACAAGGGCCTGCCTAGCAGCA TCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAG GGCCAGCCAAGAGAGCCCCAGGTTTA CACACTGCCTCCAAGCCAAGAGGAA ATGACCAAGAATCAGGTGTCCCTGAC ATGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCCT CCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGC AATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAA GACCACACCTCCTGTGCTGGACAGCG ACGGCAGTTTCTTCCTGTATAGTAGAC TCACCGTGGATAAATCAAGATGGCAA GAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGT GATGCACGAGGCCCTGCACAACCACT ACACCCAGAAAAGCCTGAGCCTGTCT CTGGGCAAA	
856	gaatctaagtacggaccgccttgtcctccttgtcccgctcctc ctgttgccggaccttccgtgttcctgtttcctccaaagcctaag gacaccctgatgatcagcaggacccctgaagtgacctgcgt ggtggtggatgtgtcccaagaggatcccgaggtgcagttca actggtatgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagac caagcctagagaggaacagttccagagcacctacagagtg gtgtccgtgctgacagtgctgcaccaggattggctgaacgg	替代性CO/SSE间隔子(nt)

	caaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgccta gcagcatcgagaaaaccatctccaaggccaagggccagcc aagagagccccaggtttacacactgcctccaagccaagagg aaatgaccaagaatcaggtgtccctgacatgcctggtcaagg gcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaatg gccagcctgagaacaactacaagaccacacctcctgtgctg gacagcgacggcagtttcttcctgtatagtagactcaccgtgg ataaatcaagatggcaagagggcaacgtgttcagctgcagc gtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaaaa gcctgagcctgtctctgggcaag	

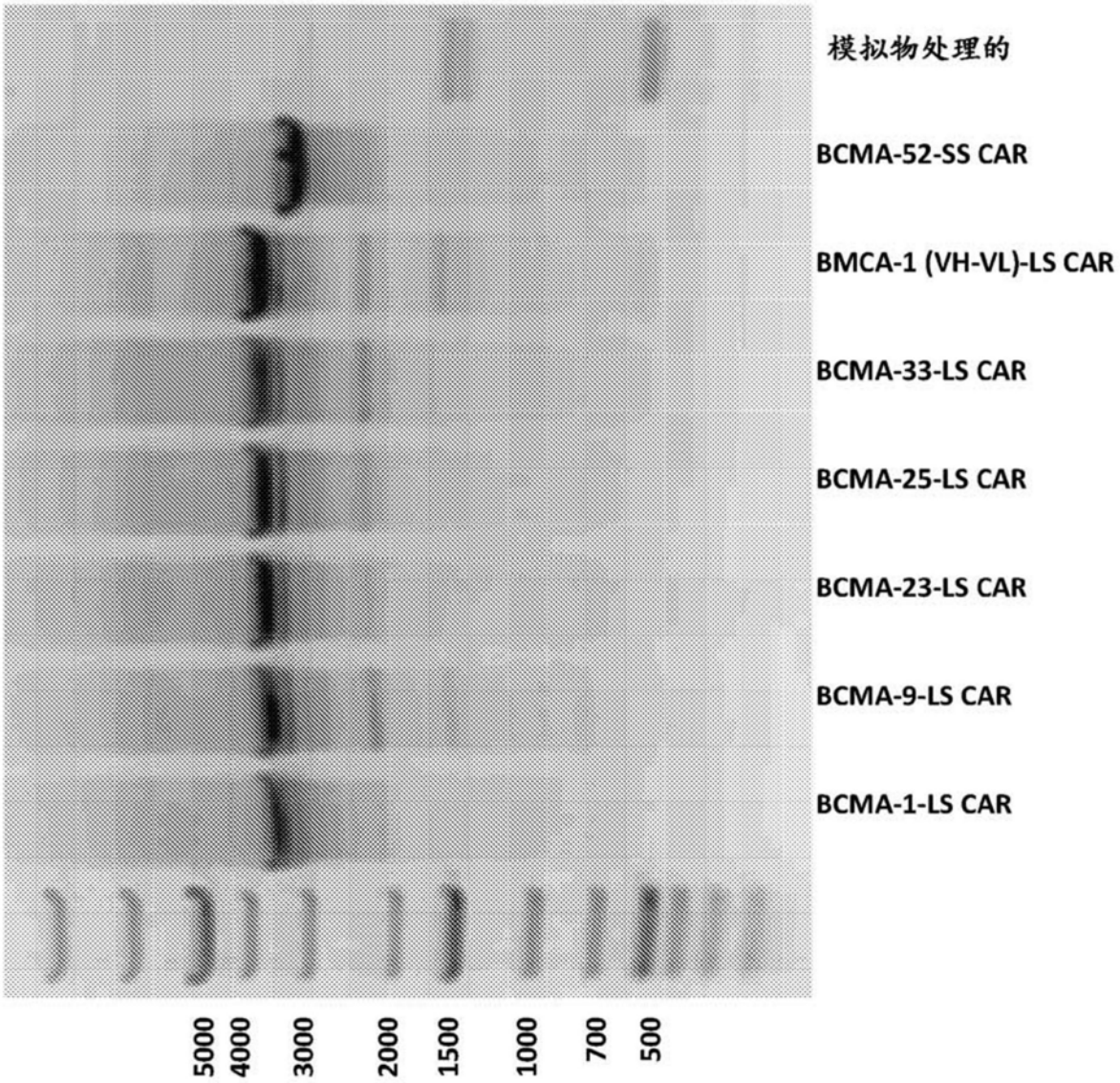

模拟物处理的
BCMA-52-SS CAR
BMCA-1 (VH-VL)-LS CAR
BCMA-33-LS CAR
BCMA-25-LS CAR
BCMA-23-LS CAR
BCMA-9-LS CAR
BCMA-1-LS CAR
5000
4000
3000
2000
1500
1000
700
500

图1A

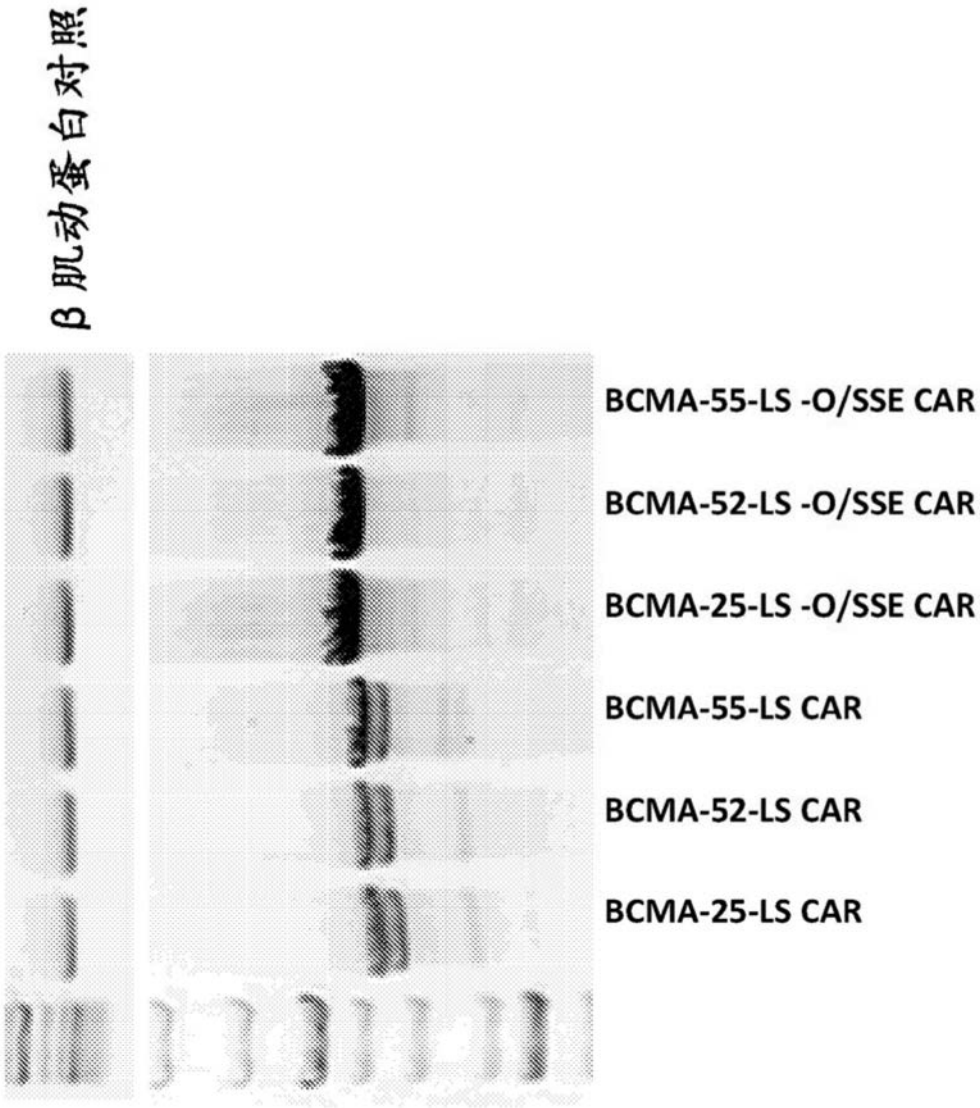

β肌动蛋白对照
BCMA-55-LS -O/SSE CAR
BCMA-52-LS -O/SSE CAR
BCMA-25-LS -O/SSE CAR
BCMA-55-LS CAR
BCMA-52-LS CAR
BCMA-25-LS CAR

图1B

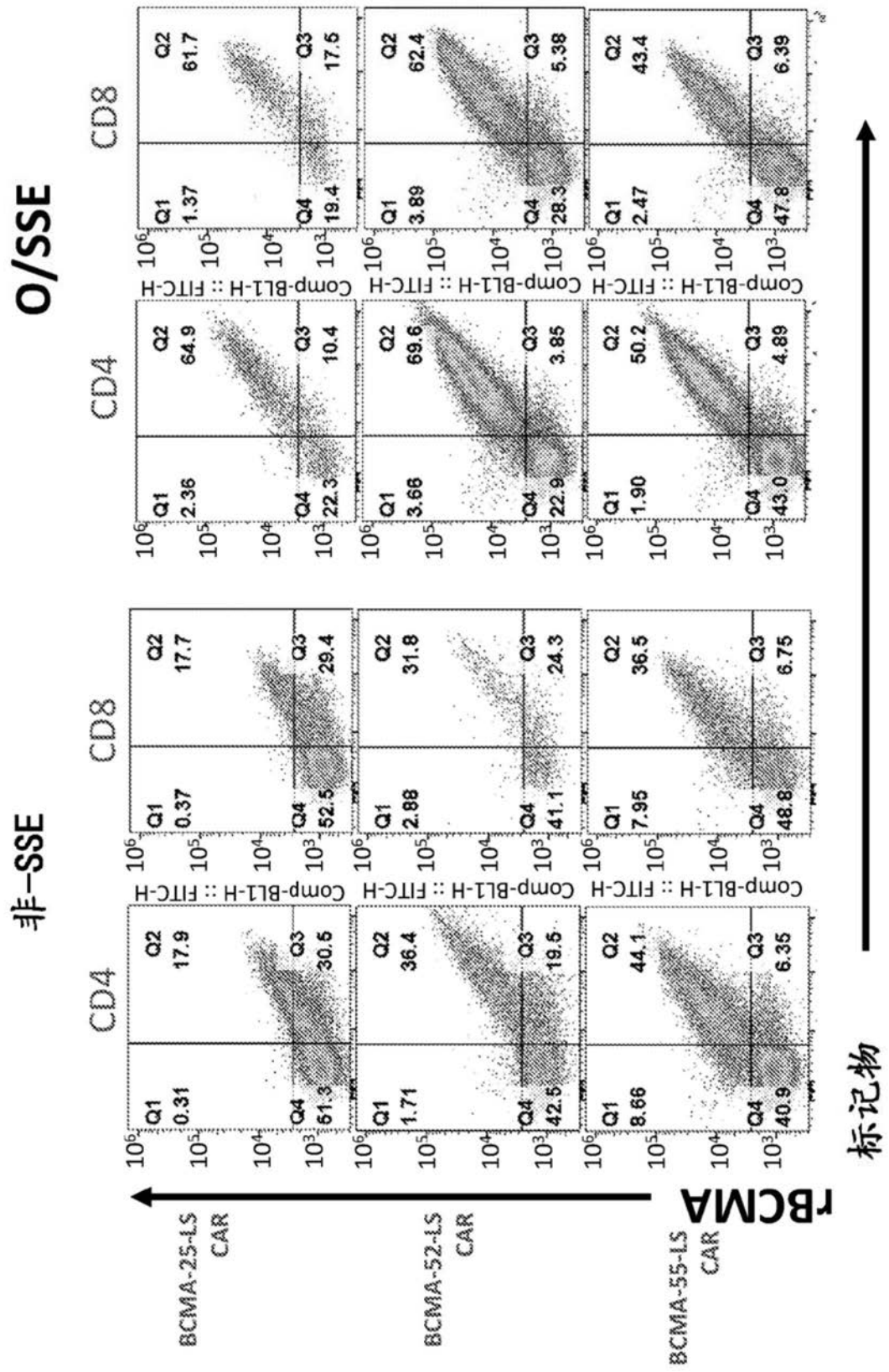

非-SSE
O/SSE
CD4
CD8
rBCMA
标记物
BCMA-25-LS CAR
BCMA-52-LS CAR
BCMA-55-LS CAR
Comp-BL1-H :: FITC-H

图2

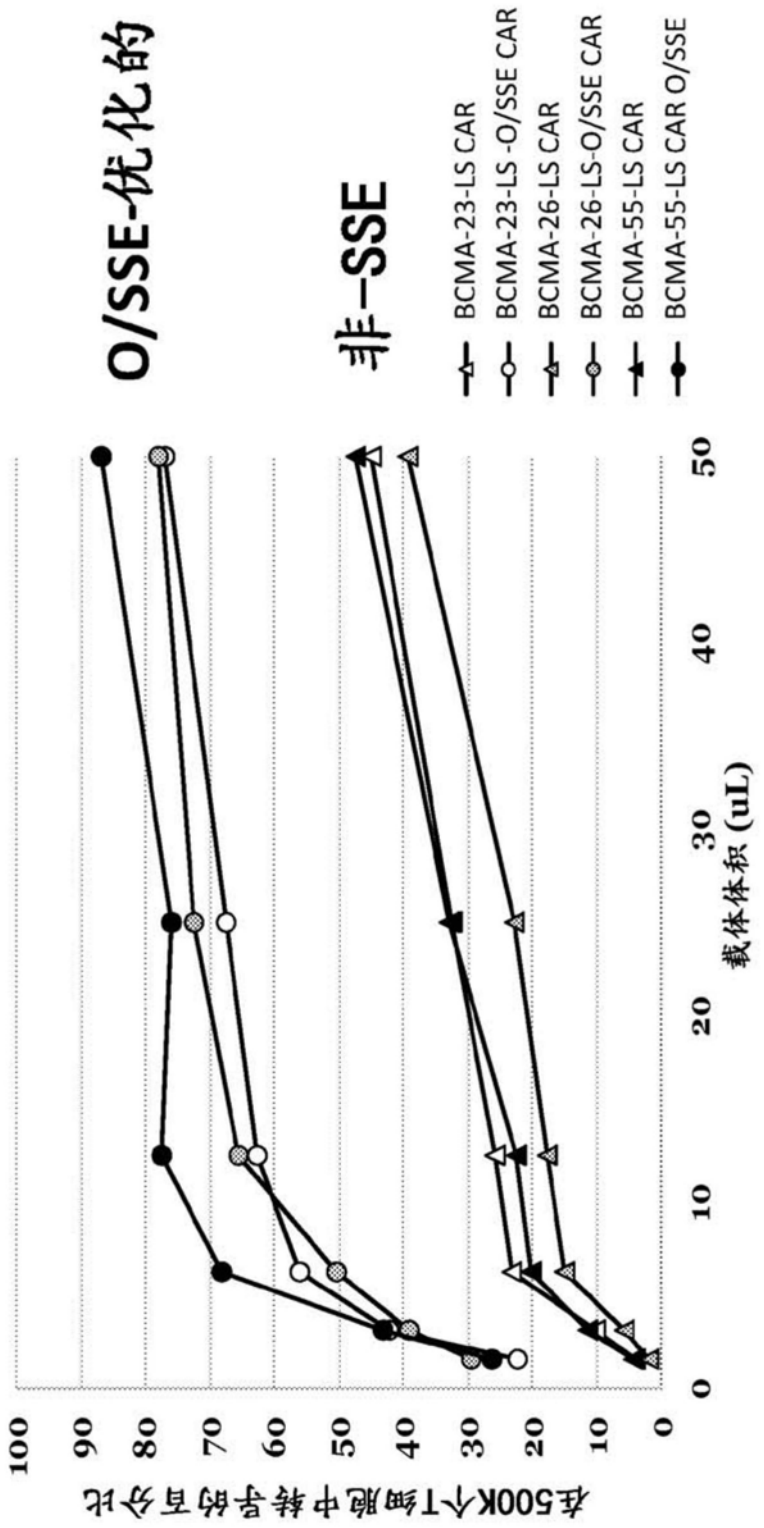

O/SSE-优化的
非-SSE
BCMA-23-LS CAR
BCMA-23-LS -O/SSE CAR
BCMA-26-LS CAR
BCMA-26-LS-O/SSE CAR
BCMA-55-LS CAR
BCMA-55-LS CAR O/SSE
在500K个T细胞中转导的百分比
载体体积 (uL)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

图3

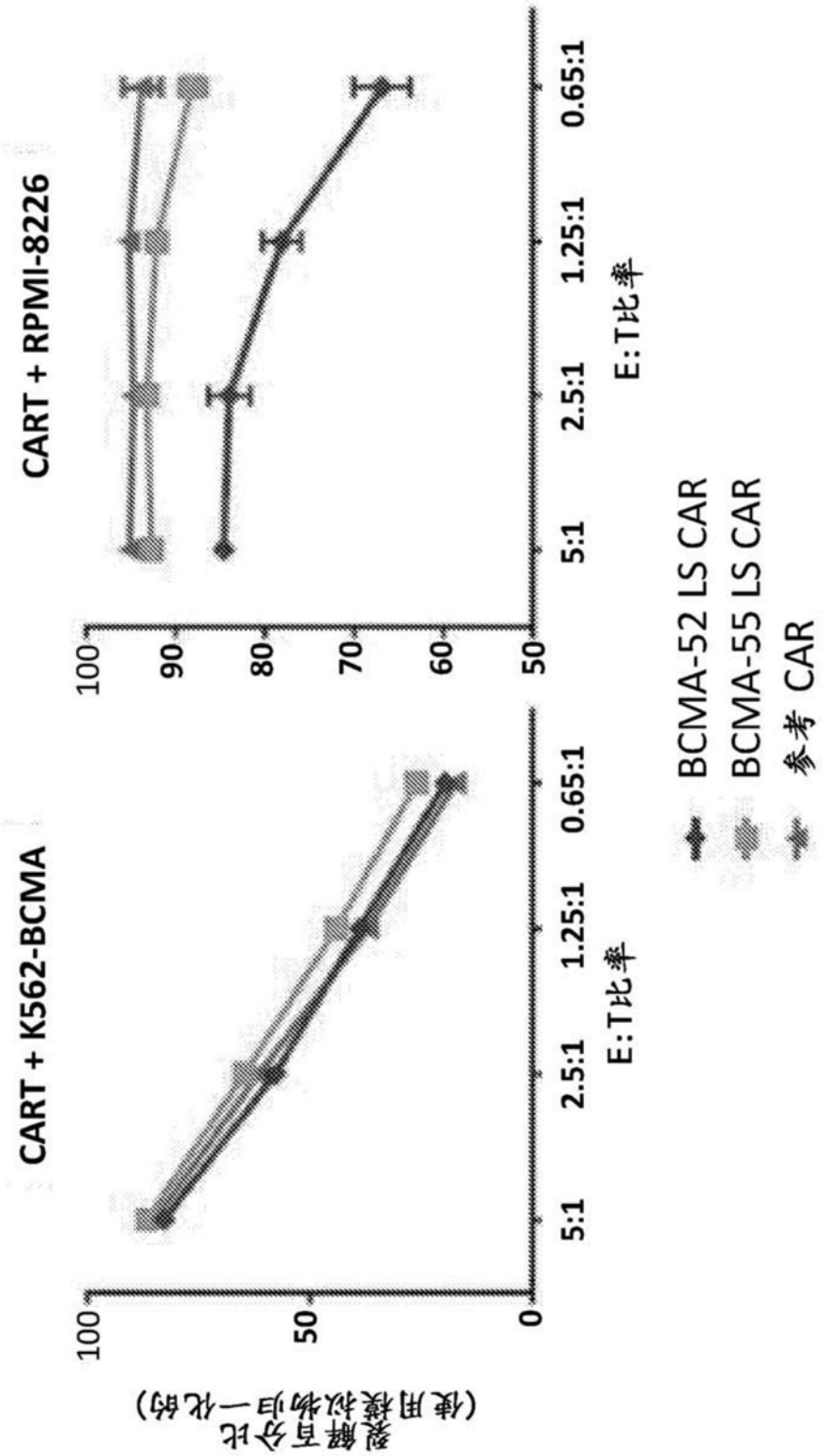

CART + K562-BCMA
CART + RPMI-8226
裂解百分比
(使用模拟物归一化的)
100
50
0
100
90
80
70
60
50
5:1
2.5:1
1.25:1
0.65:1
E:T比率
BCMA-52 LS CAR
BCMA-55 LS CAR
参考 CAR

图4A

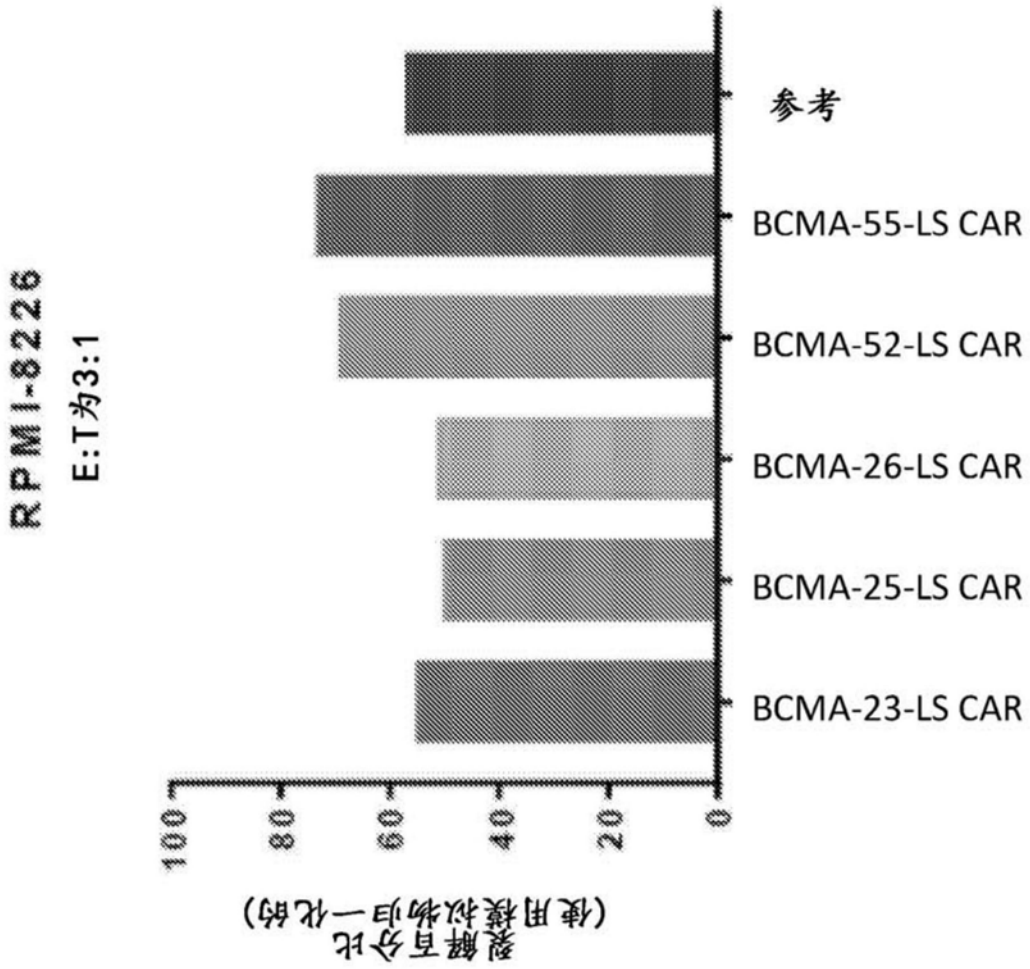

RPMI-8226
E:T为3:1
参考
BCMA-55-LS CAR
BCMA-52-LS CAR
BCMA-26-LS CAR
BCMA-25-LS CAR
BCMA-23-LS CAR
100
80
60
40
20
0
裂解百分比
(使用模拟物归一化的)

图4B

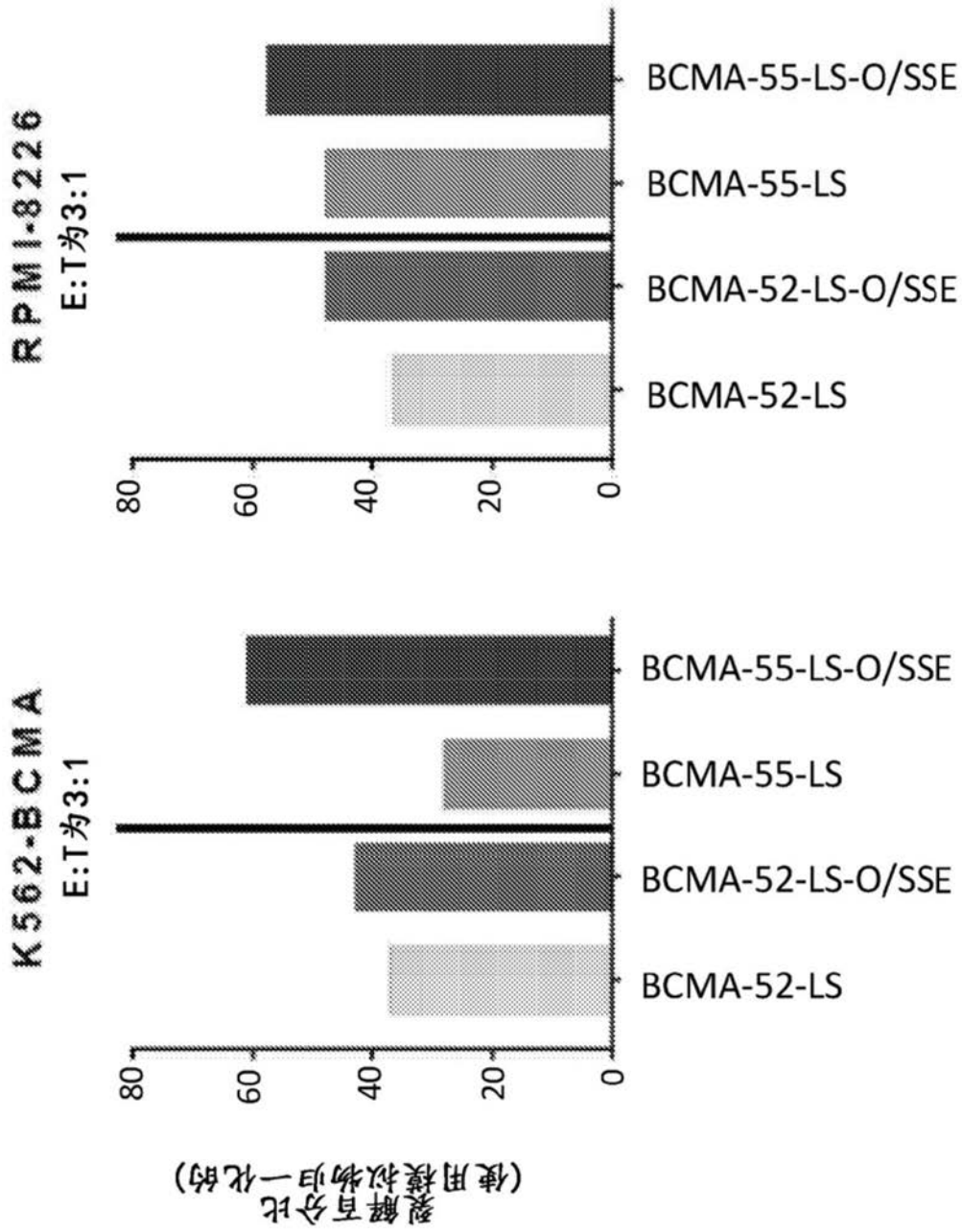

RPMI-8226
E:T为3:1
BCMA-55-LS-O/SSE
BCMA-55-LS
BCMA-52-LS-O/SSE
BCMA-52-LS
80
60
40
20
0
K562-BCMA
E:T为3:1
BCMA-55-LS-O/SSE
BCMA-55-LS
BCMA-52-LS-O/SSE
BCMA-52-LS
80
60
40
20
0
裂解百分比
(使用模拟物归一化的)

图4C

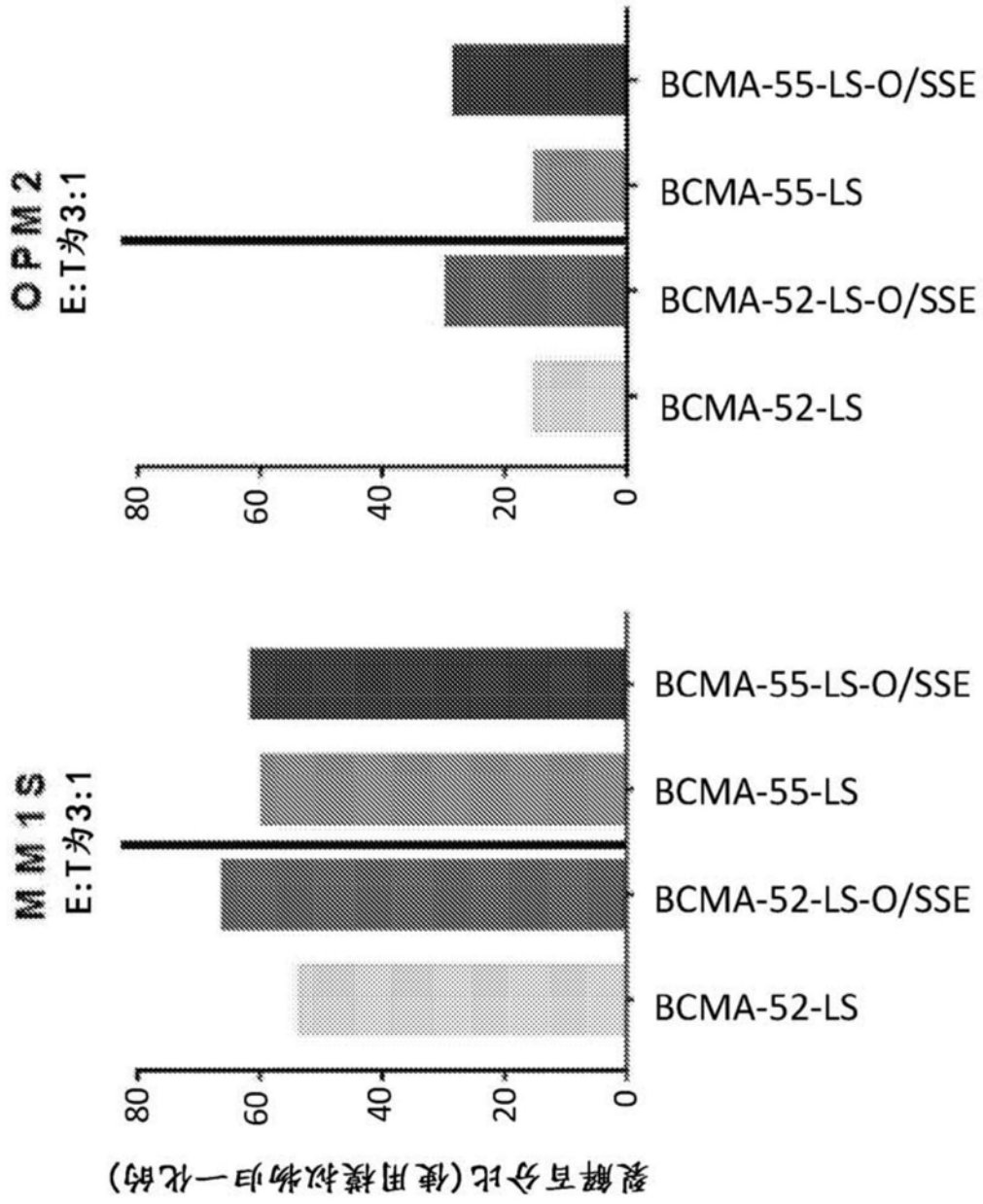

OPM2
E:T为3:1
BCMA-55-LS-O/SSE
BCMA-55-LS
BCMA-52-LS-O/SSE
BCMA-52-LS
80
60
40
20
0
MM1S
E:T为3:1
BCMA-55-LS-O/SSE
BCMA-55-LS
BCMA-52-LS-O/SSE
BCMA-52-LS
80
60
40
20
0
裂解百分比(使用模拟物归一化的)

图4D

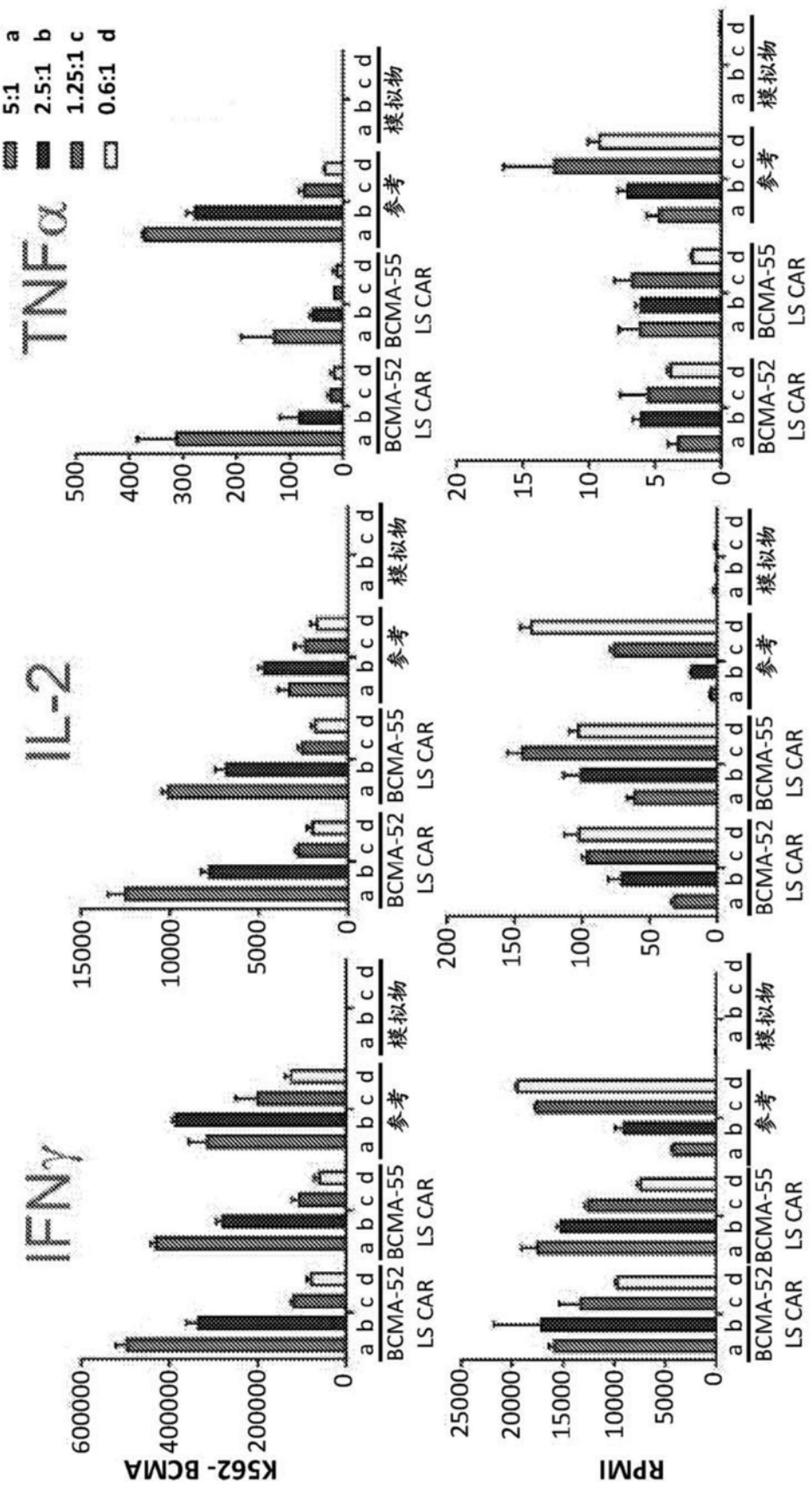

5:1 a
2.5:1 b
1.25:1 c
0.6:1 d
IFNγ
IL-2
TNFα
K562- BCMA
RPMI
BCMA-52
BCMA-55
参考
模拟物
LS CAR

图5A

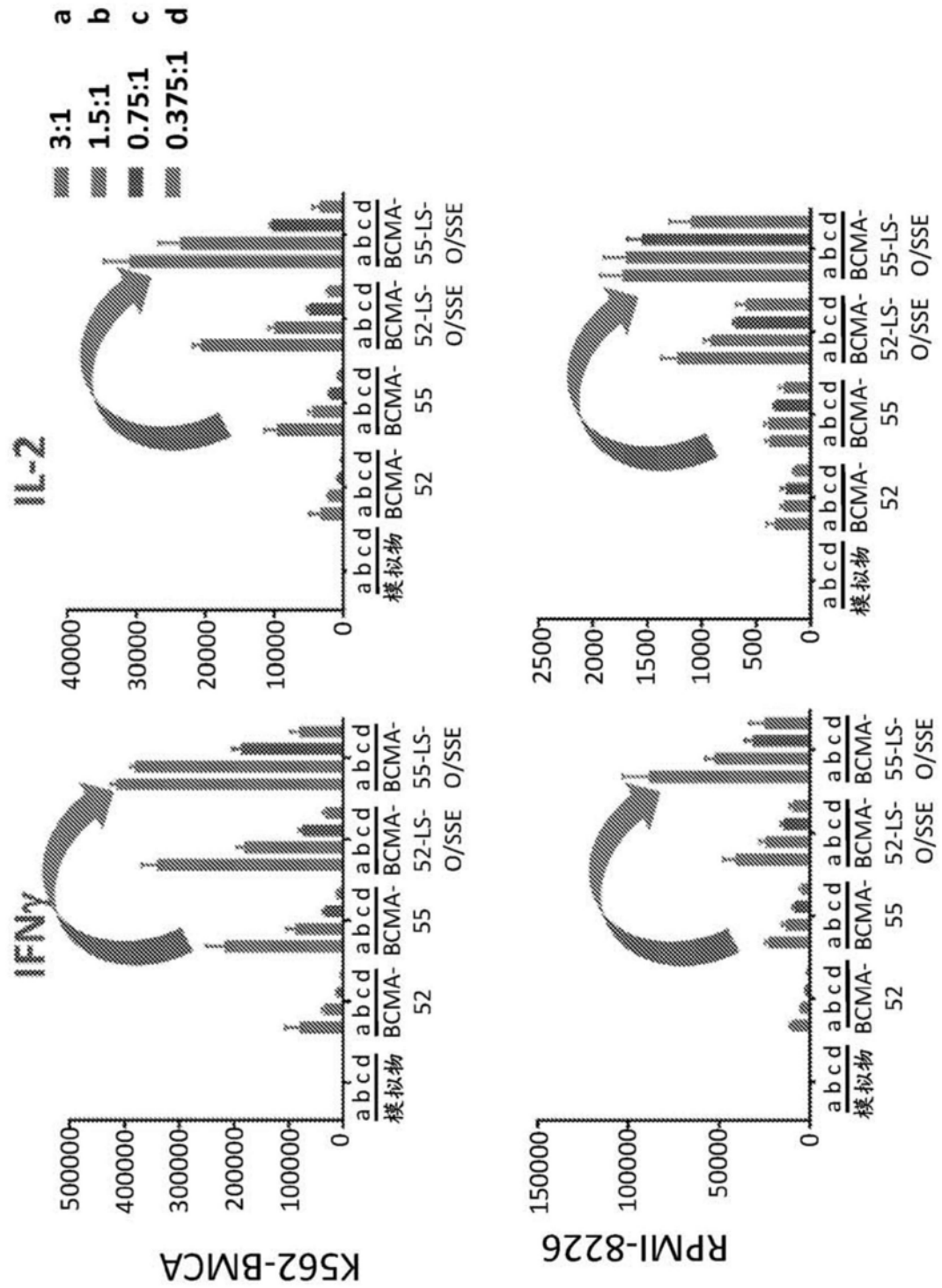

3:1 a
1.5:1 b
0.75:1 c
0.375:1 d
IL-2
IFNγ
K562-BMCA
RPMI-8226
模拟物
BCMA-52
BCMA-55
52-LS-O/SSE
55-LS-O/SSE

图5B

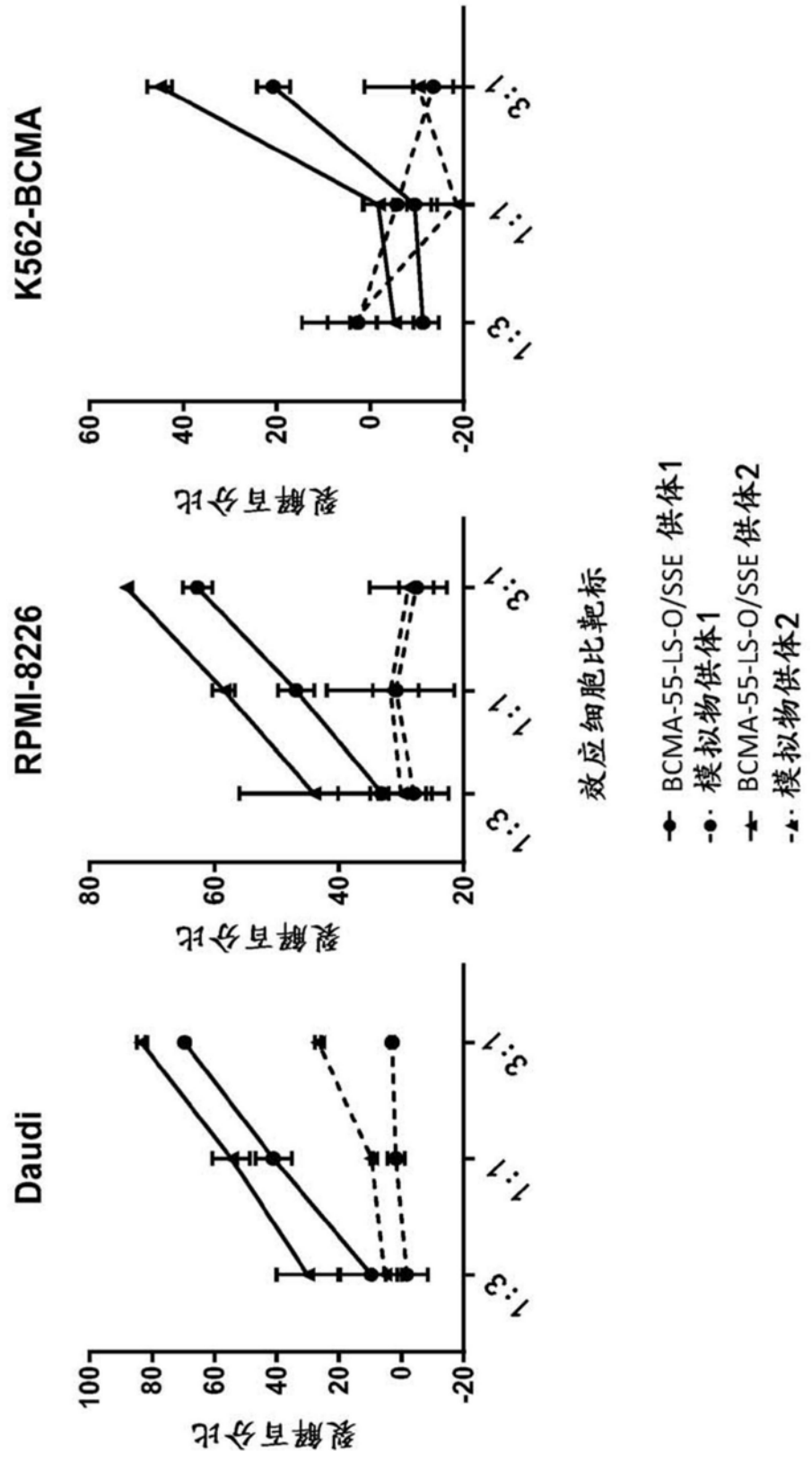

Daudi
RPMI-8226
K562-BCMA
裂解百分比
效应细胞比靶标
BCMA-55-LS-O/SSE 供体1
模拟物供体1
BCMA-55-LS-O/SSE 供体2
模拟物供体2

图6

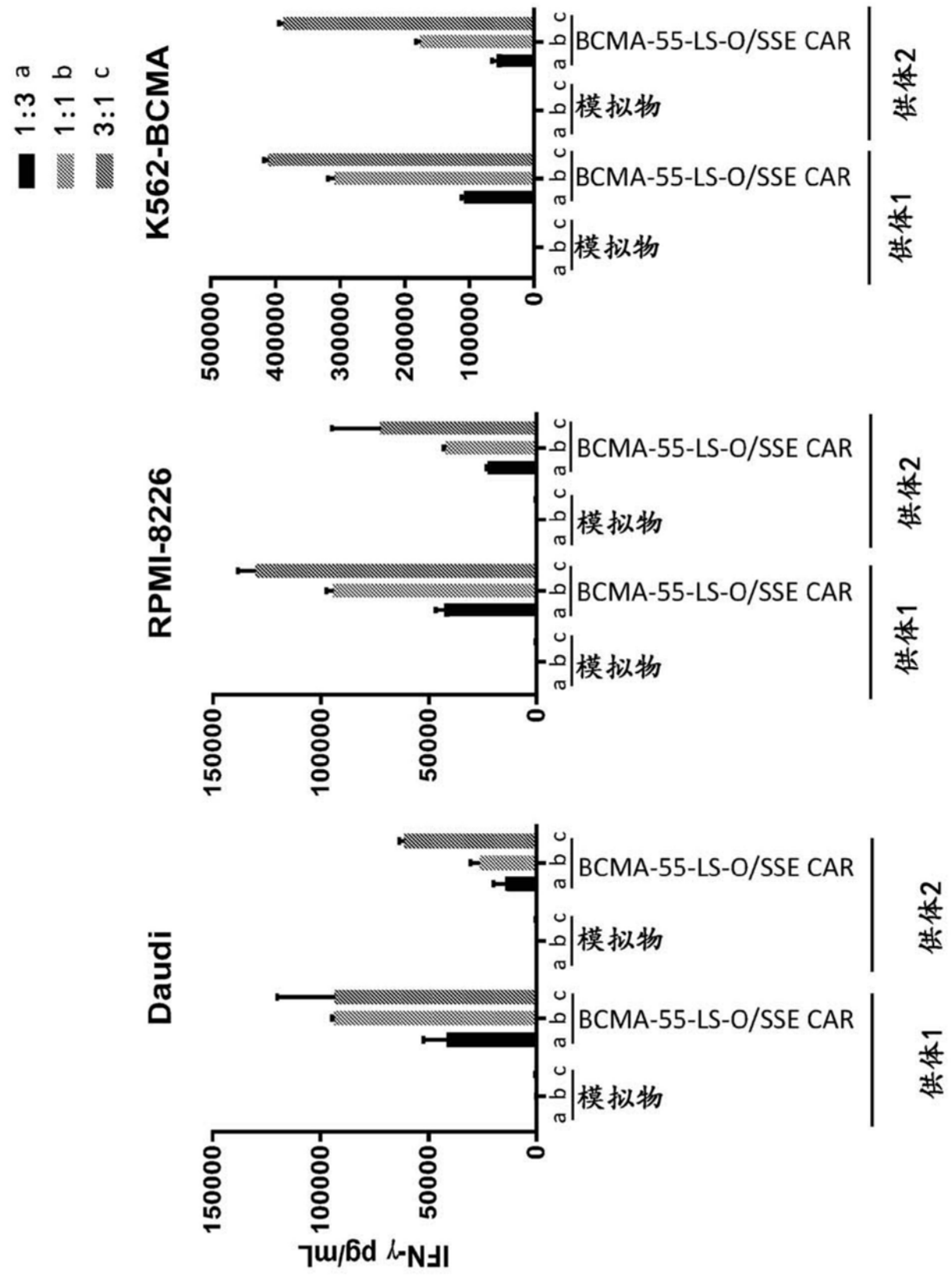

1:3 a
1:1 b
3:1 c
K562-BCMA
RPMI-8226
Daudi
IFN-γ pg/mL
0
50000
100000
150000
200000
300000
400000
500000
a b c a b c a b c a b c
模拟物
BCMA-55-LS-O/SSE CAR
供体1
供体2

图7

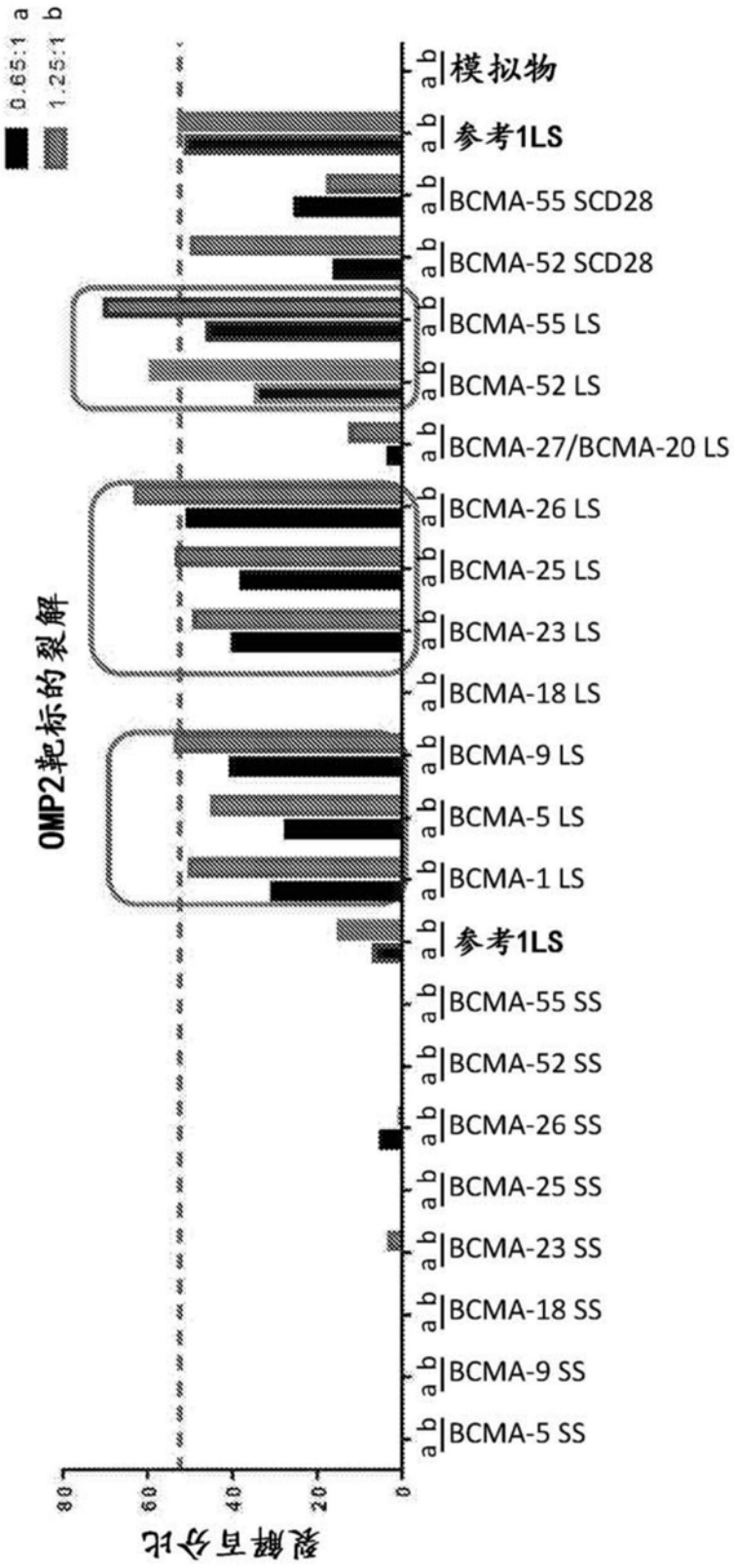

0.65:1 a
1.25:1 b
OMP2靶标的裂解
裂解百分比
0
20
40
60
80
模拟物
参考1LS
BCMA-55 SCD28
BCMA-52 SCD28
BCMA-55 LS
BCMA-52 LS
BCMA-27/BCMA-20 LS
BCMA-26 LS
BCMA-25 LS
BCMA-23 LS
BCMA-18 LS
BCMA-9 LS
BCMA-5 LS
BCMA-1 LS
参考1LS
BCMA-55 SS
BCMA-52 SS
BCMA-26 SS
BCMA-25 SS
BCMA-23 SS
BCMA-18 SS
BCMA-9 SS
BCMA-5 SS

图8

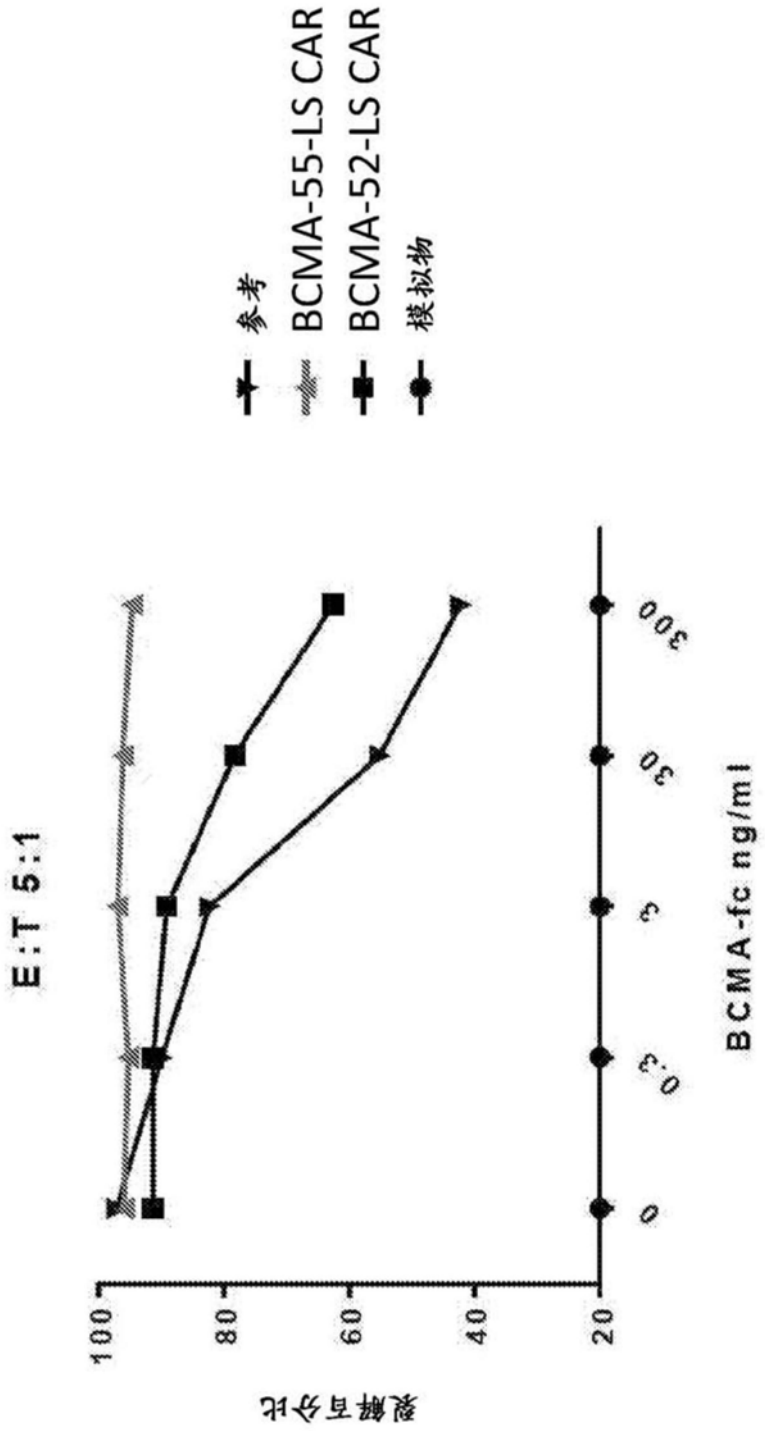

参考
BCMA-55-LS CAR
BCMA-52-LS CAR
模拟物
E:T 5:1
裂解百分比
100
80
60
40
20
0
0.3
3
30
300
BCMA-fc ng/ml

图9A

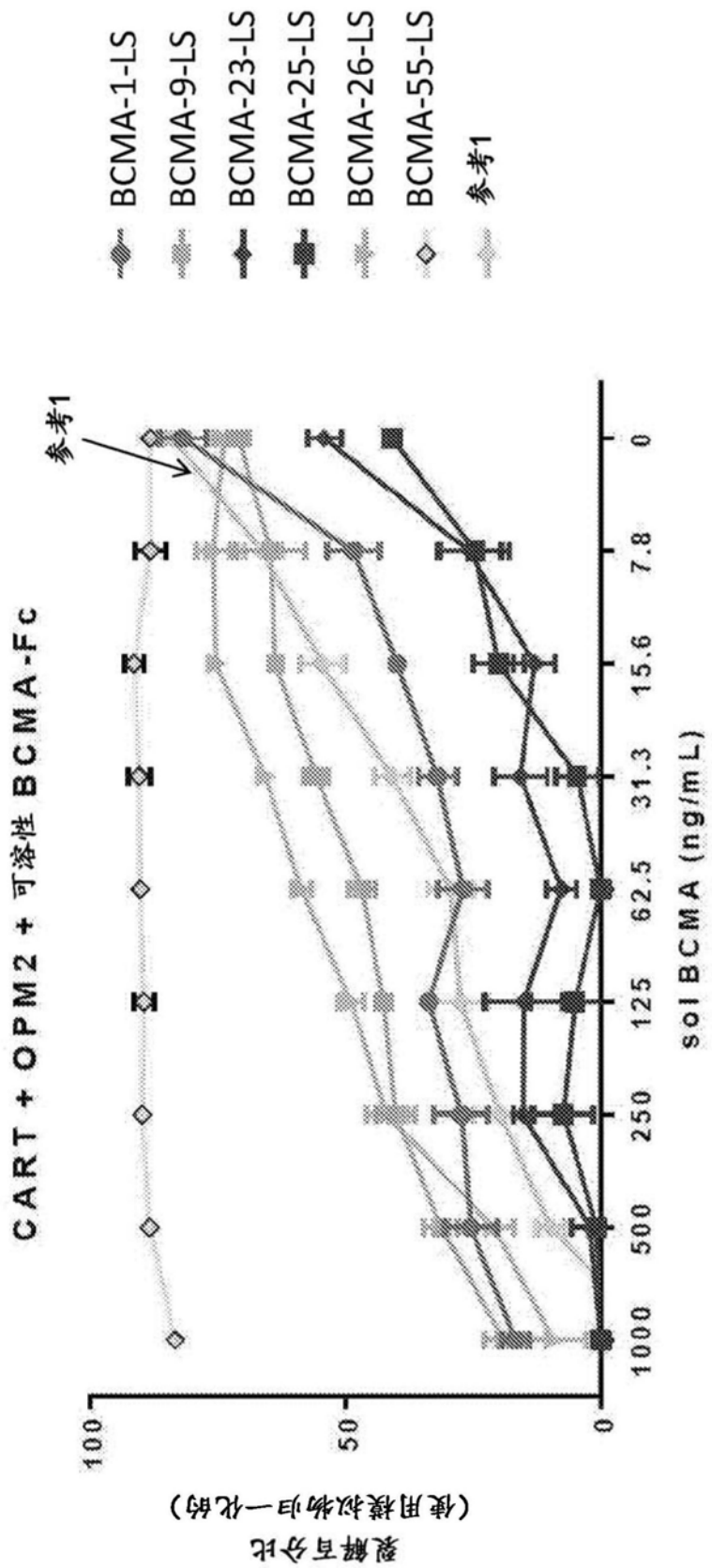

BCMA-1-LS
BCMA-9-LS
BCMA-23-LS
BCMA-25-LS
BCMA-26-LS
BCMA-55-LS
参考1
CART + OPM2 + 可溶性 BCMA-Fc
参考1
100
50
0
裂解百分比
(使用模拟物归一化的)
1000
500
250
125
62.5
31.3
15.6
7.8
0
sol BCMA (ng/mL)

图9B

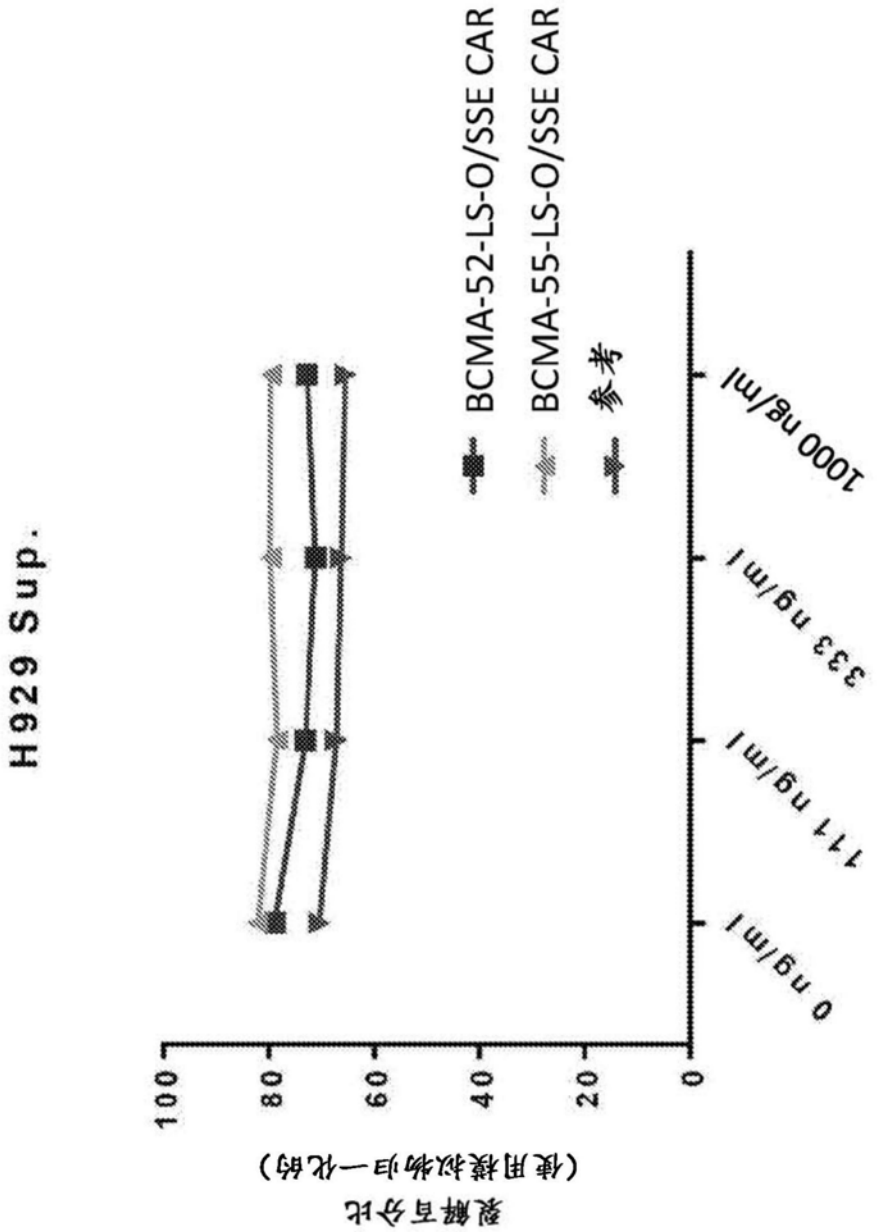

H929 Sup.
BCMA-52-LS-O/SSE CAR
BCMA-55-LS-O/SSE CAR
参考
100
80
60
40
20
0
0 ng/ml
111 ng/ml
333 ng/ml
1000 ng/ml
裂解百分比
(使用模拟物归一化的)

图10A

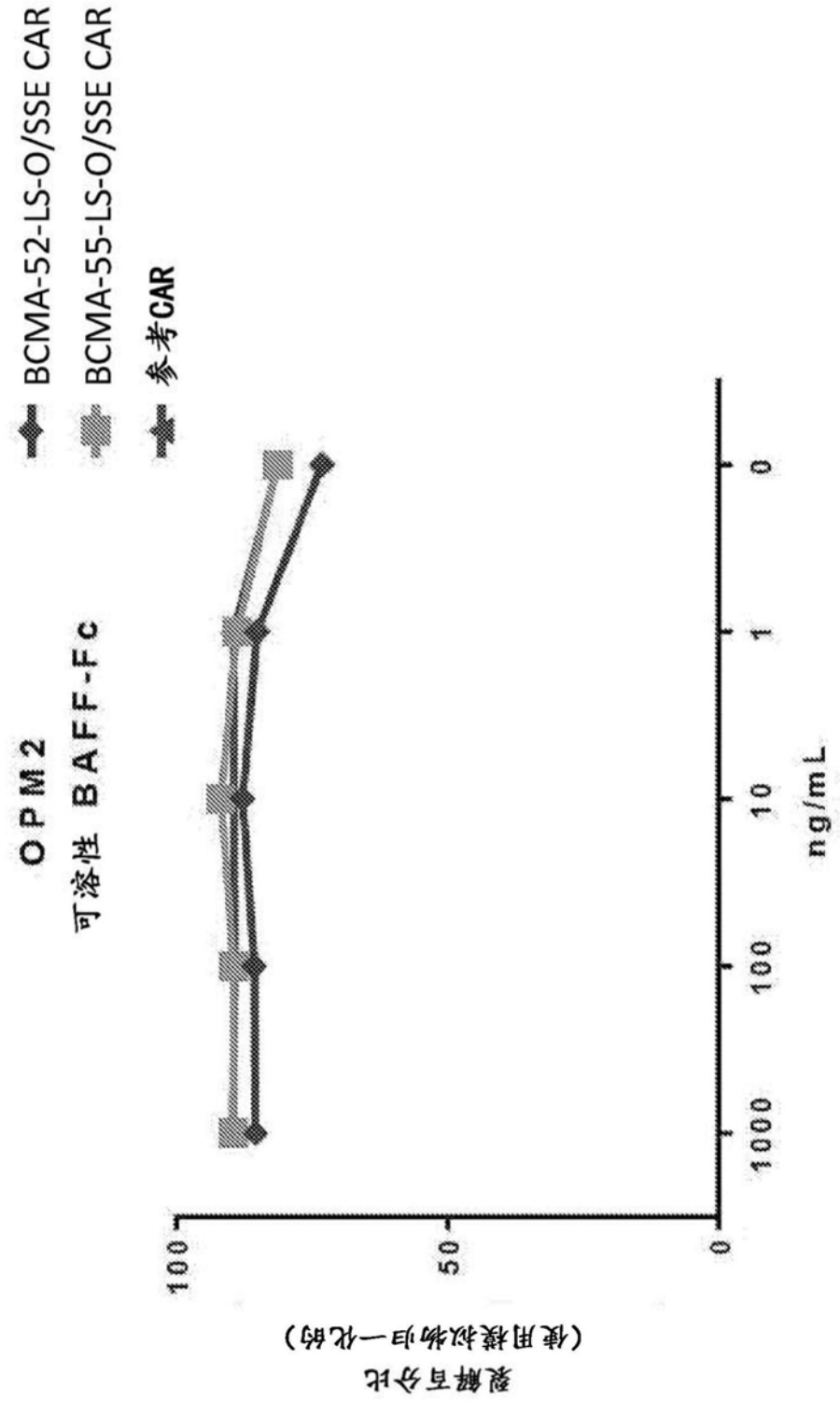

BCMA-52-LS-O/SSE CAR
BCMA-55-LS-O/SSE CAR
参考CAR
OPM2
可溶性 BAFF-Fc
裂解百分比
(使用模拟物归一化的)
100
50
0
0
1
10
100
1000
ng/mL

图10B

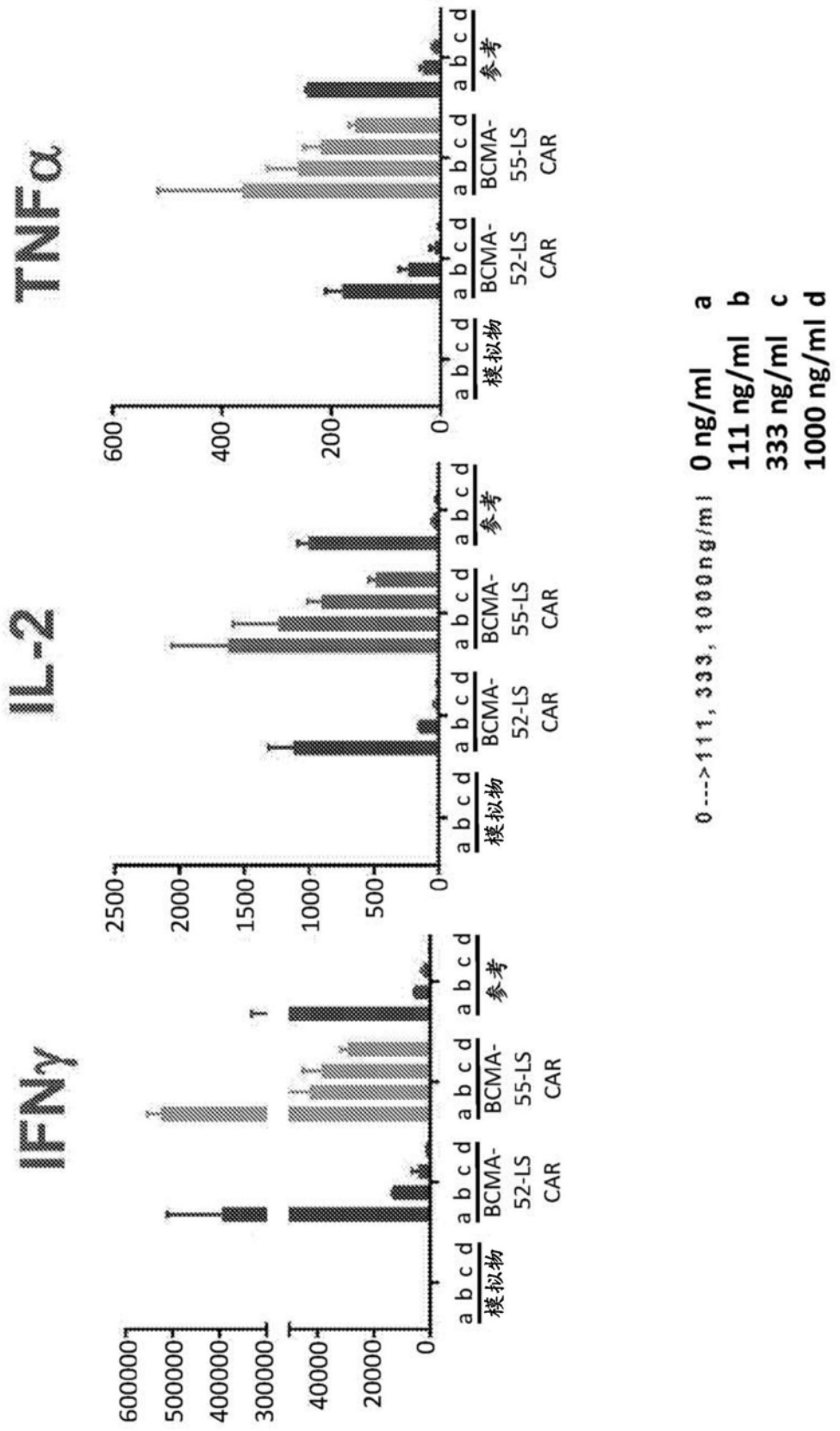

IFNγ
IL-2
TNFα
600000
500000
400000
300000
40000
20000
0
2500
2000
1500
1000
500
600
400
200
a b c d
模拟物
BCMA-52-LS CAR
BCMA-55-LS CAR
参考
0--->111,333,1000ng/ml
0 ng/ml a
111 ng/ml b
333 ng/ml c
1000 ng/ml d

图11A

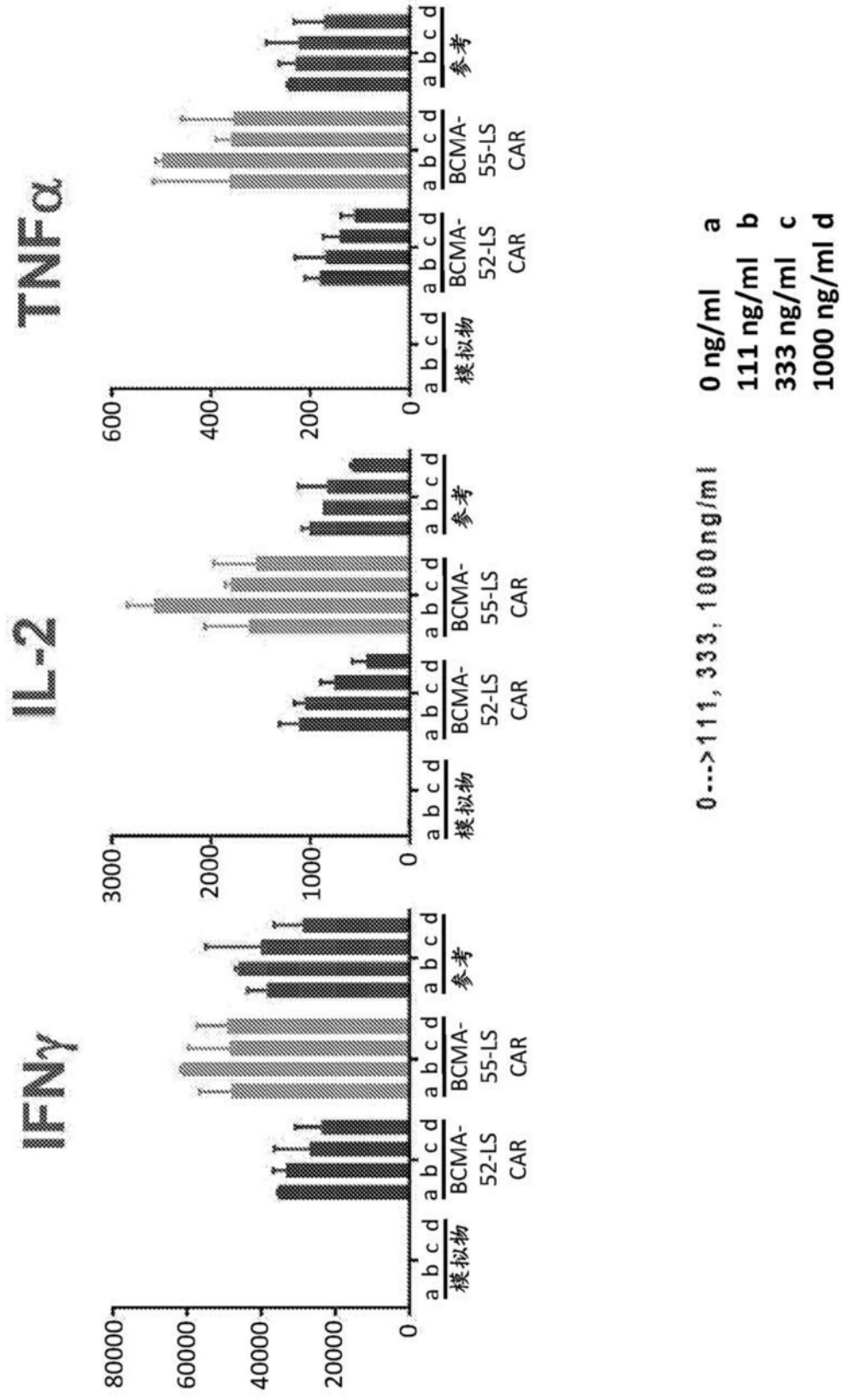

IFNγ
IL-2
TNFα
80000
60000
40000
20000
0
3000
2000
1000
600
400
200
a b c d
模拟物
BCMA-52-LS CAR
BCMA-55-LS CAR
参考
0--->111, 333, 1000ng/ml
0 ng/ml a
111 ng/ml b
333 ng/ml c
1000 ng/ml d

图11B

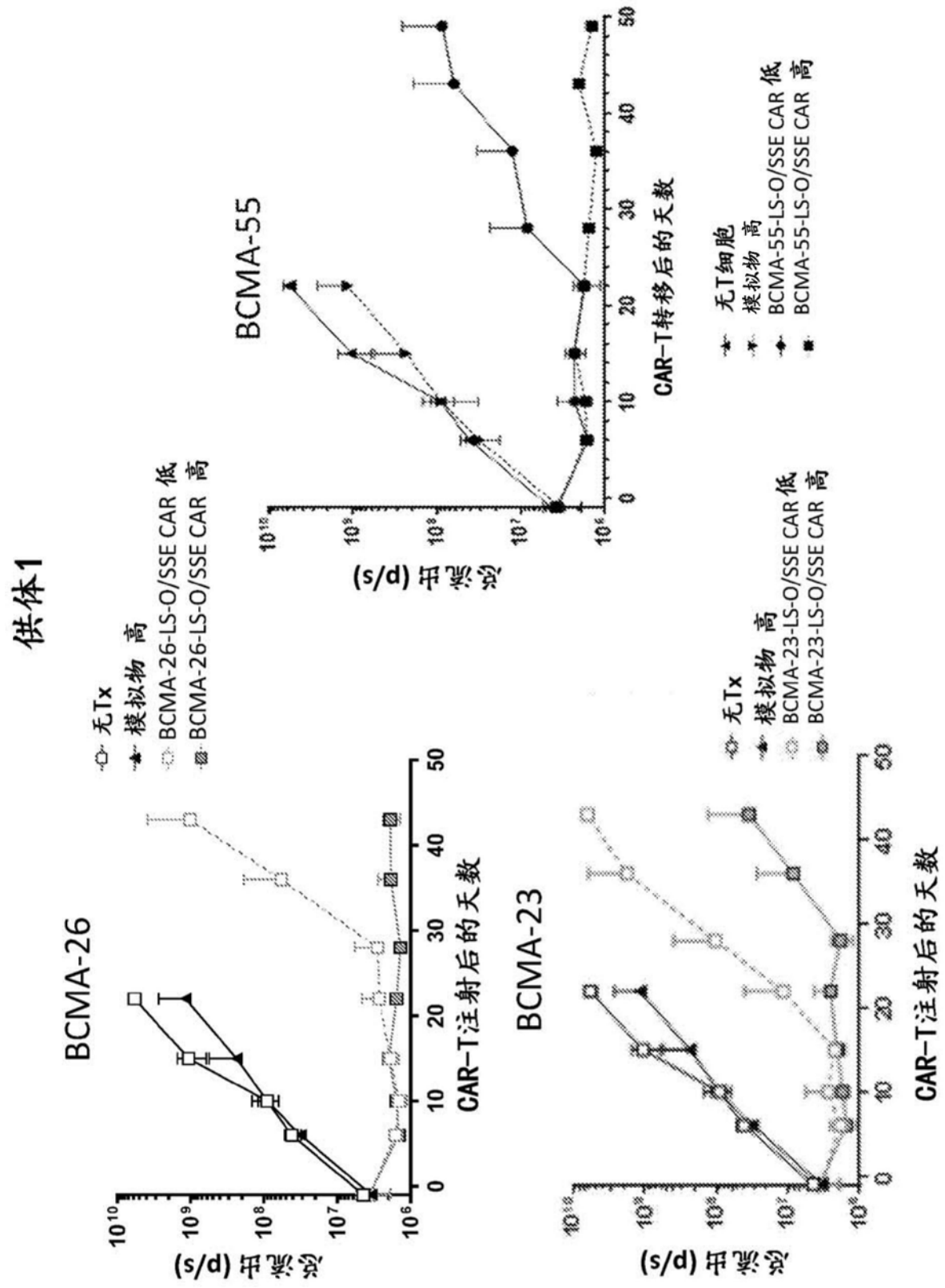

供体1
BCMA-26
BCMA-55
BCMA-23
无Tx
模拟物 高
BCMA-26-LS-O/SSE CAR 低
BCMA-26-LS-O/SSE CAR 高
无T细胞
BCMA-55-LS-O/SSE CAR 低
BCMA-55-LS-O/SSE CAR 高
BCMA-23-LS-O/SSE CAR 低
BCMA-23-LS-O/SSE CAR 高
CAR-T注射后的天数
CAR-T转移后的天数
总流量 (p/s)

图12A

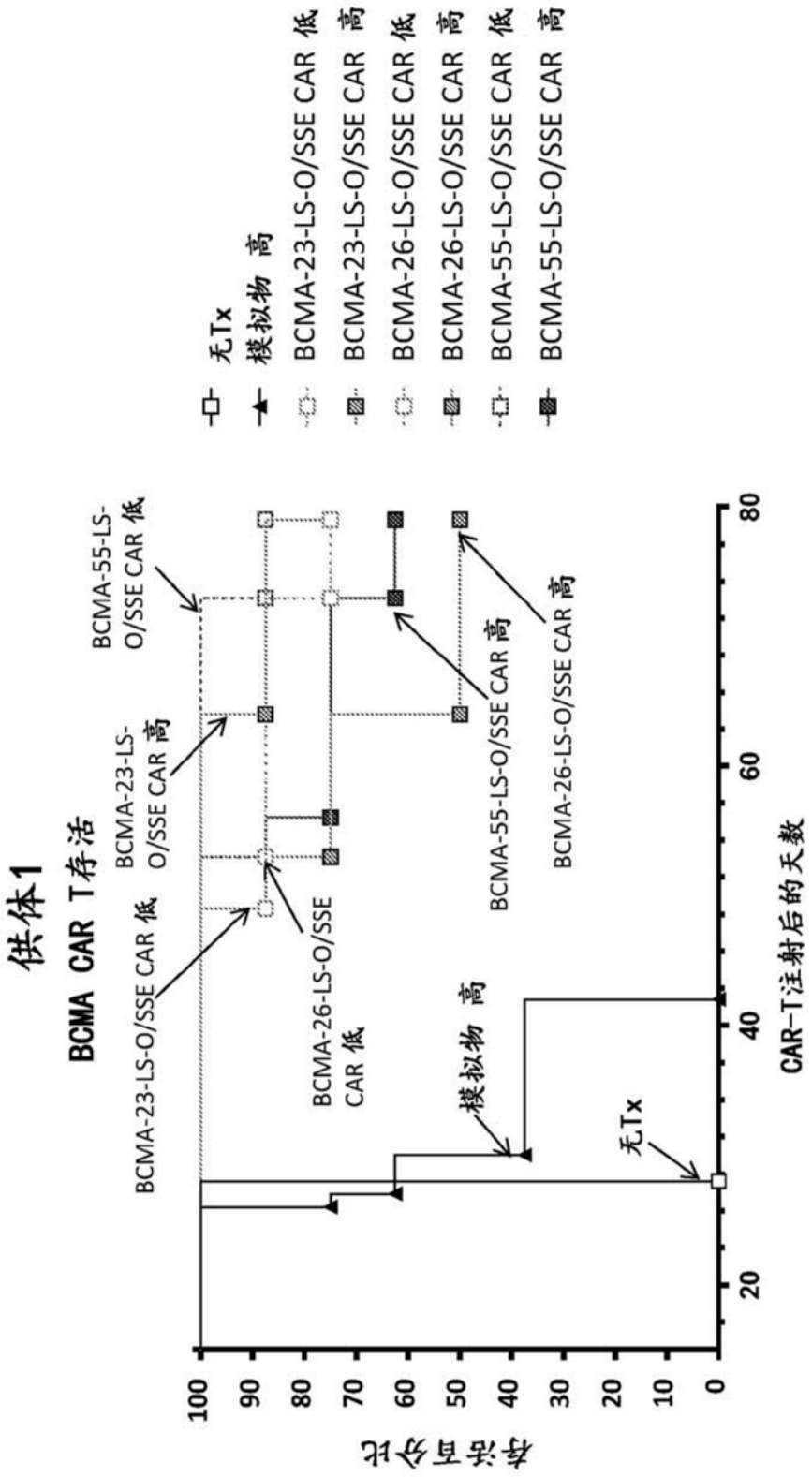

供体1
BCMA CAR T存活
存活百分比
CAR-T注射后的天数
无Tx
模拟物 高
BCMA-23-LS-O/SSE CAR 低
BCMA-23-LS-O/SSE CAR 高
BCMA-26-LS-O/SSE CAR 低
BCMA-26-LS-O/SSE CAR 高
BCMA-55-LS-O/SSE CAR 低
BCMA-55-LS-O/SSE CAR 高
BCMA-55-LS-O/SSE CAR 低
BCMA-23-LS-O/SSE CAR 高
BCMA-26-LS-O/SSE CAR 低
BCMA-55-LS-O/SSE CAR 高
BCMA-26-LS-O/SSE CAR 高
模拟物 高
无Tx
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
20
40
60
80

图12B

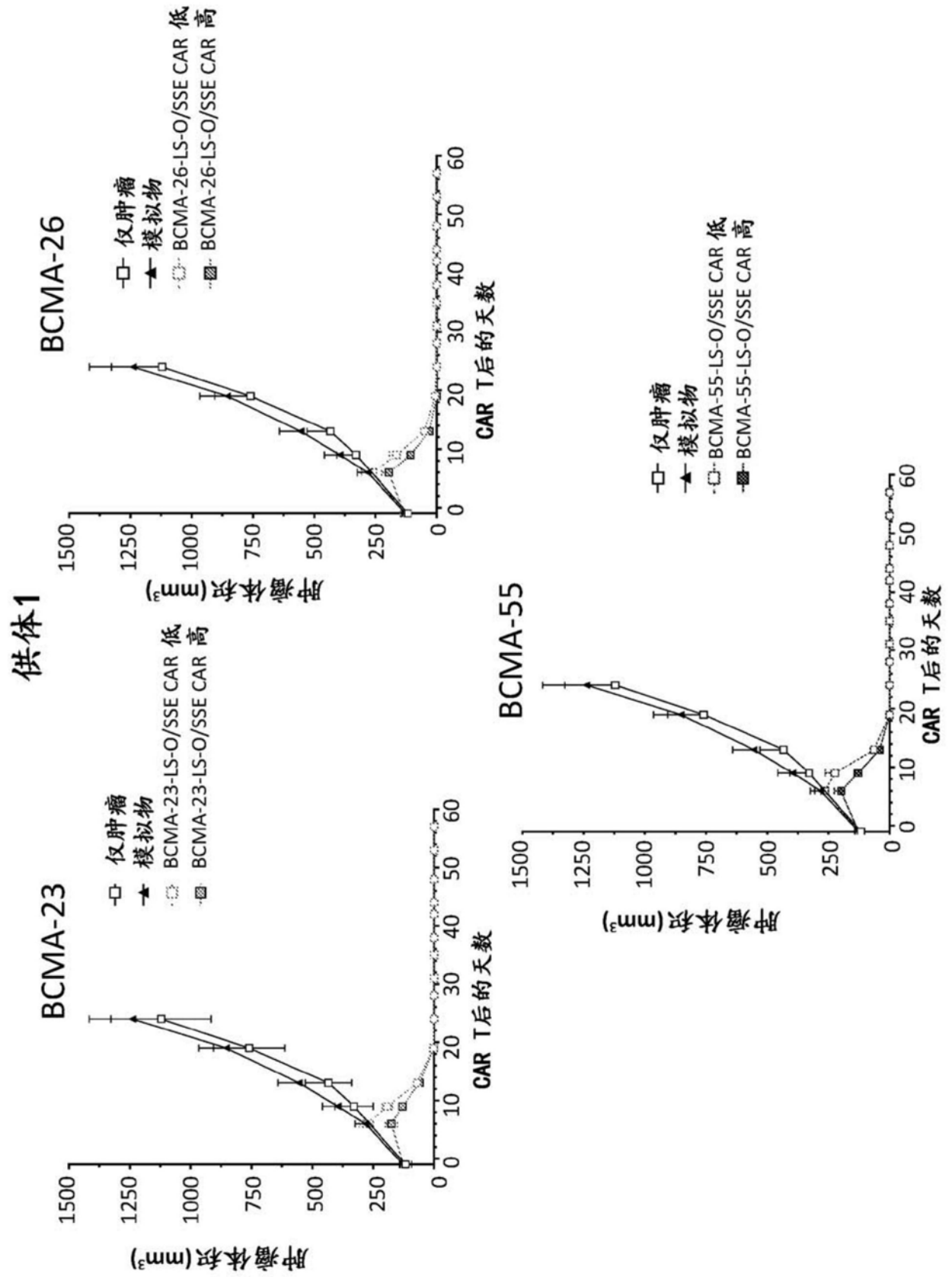

供体1
BCMA-23
BCMA-26
BCMA-55
仅肿瘤
模拟物
BCMA-23-LS-O/SSE CAR 低
BCMA-23-LS-O/SSE CAR 高
BCMA-26-LS-O/SSE CAR 低
BCMA-26-LS-O/SSE CAR 高
BCMA-55-LS-O/SSE CAR 低
BCMA-55-LS-O/SSE CAR 高
肿瘤体积(mm³)
CAR T后的天数
0
10
20
30
40
50
60
250
500
750
1000
1250
1500

图13A

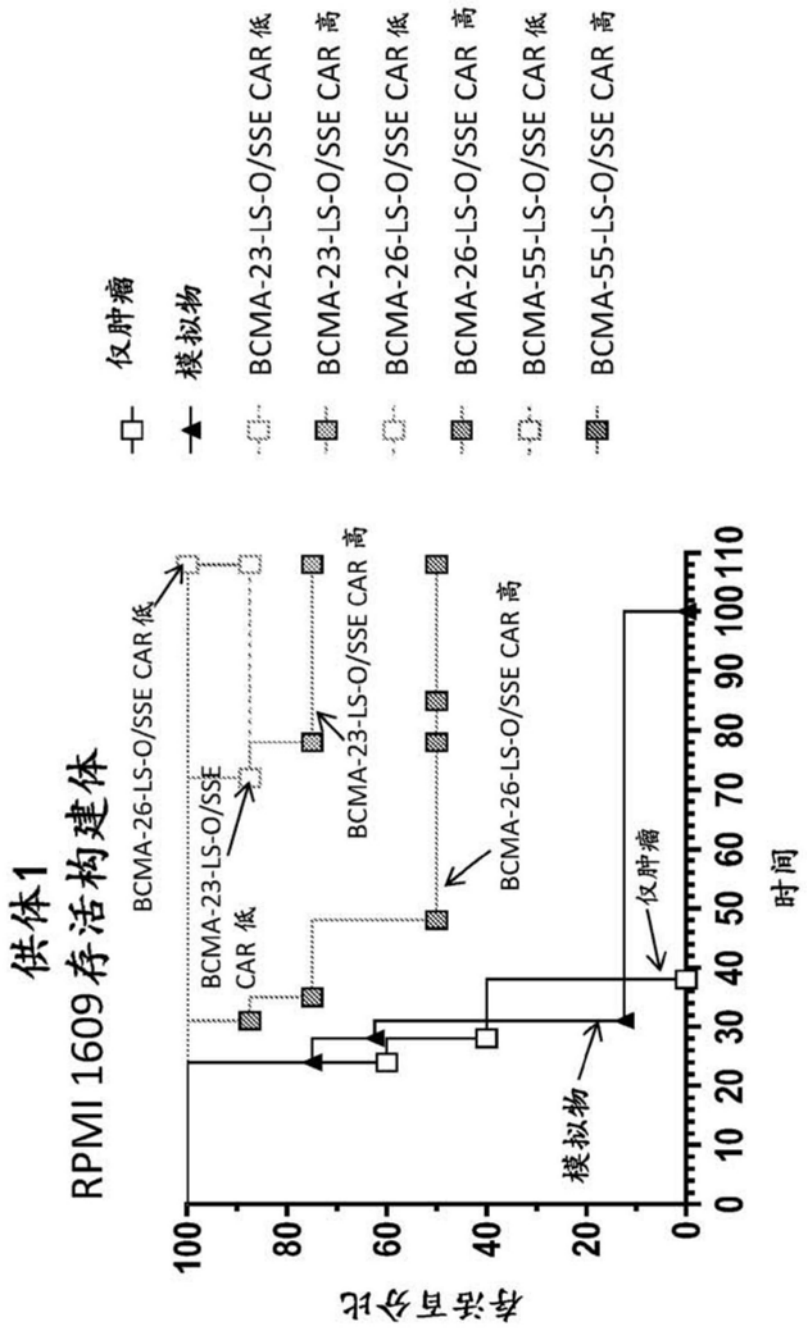

供体1
RPMI 1609存活构建体
仅肿瘤
模拟物
BCMA-23-LS-O/SSE CAR 低
BCMA-23-LS-O/SSE CAR 高
BCMA-26-LS-O/SSE CAR 低
BCMA-26-LS-O/SSE CAR 高
BCMA-55-LS-O/SSE CAR 低
BCMA-55-LS-O/SSE CAR 高
BCMA-26-LS-O/SSE CAR 低
BCMA-23-LS-O/SSE CAR 低
BCMA-23-LS-O/SSE CAR 高
BCMA-26-LS-O/SSE CAR 高
仅肿瘤
模拟物
存活百分比
100
80
60
40
20
0
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110
时间

图13B

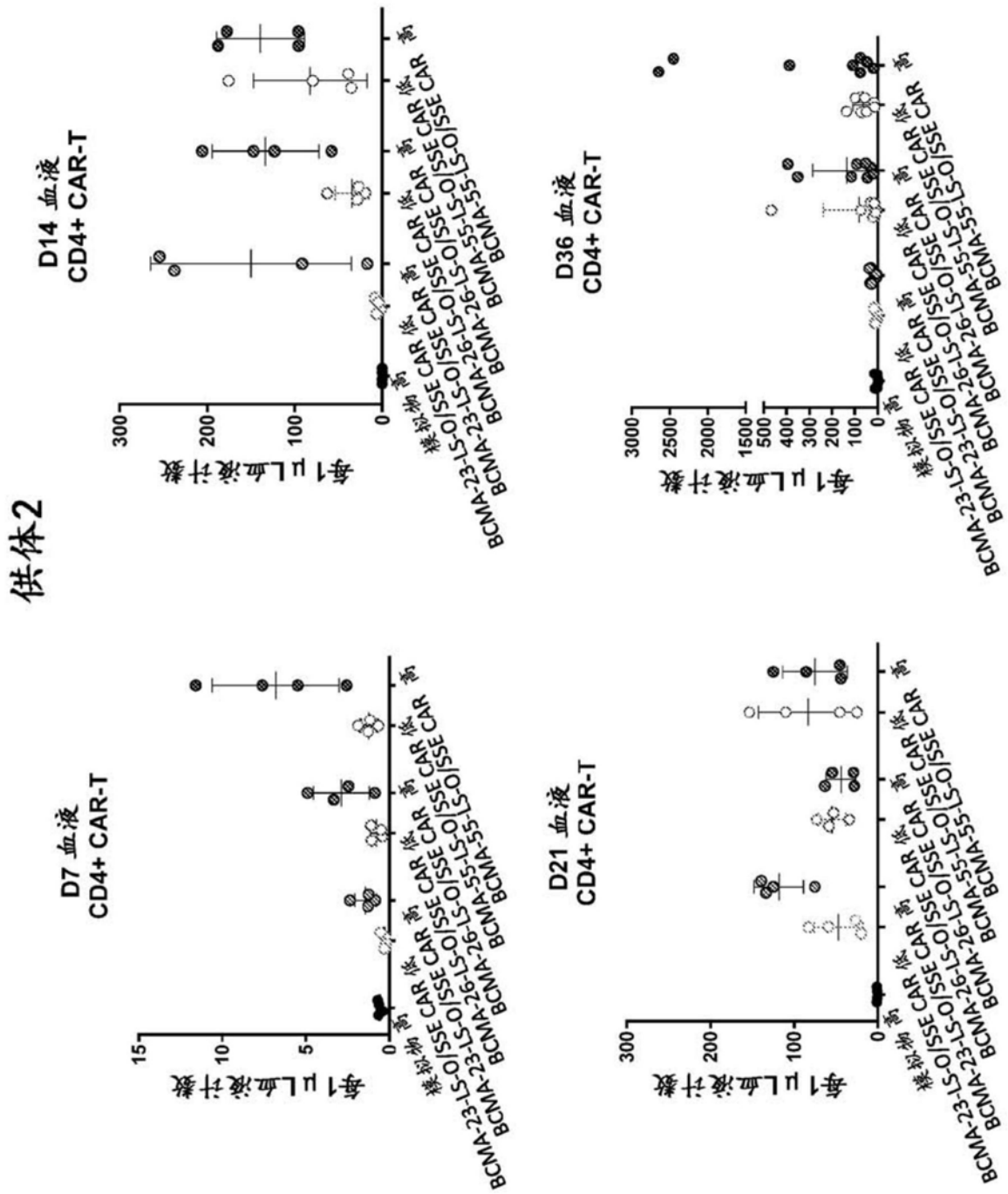

供体2
D14 血液
CD4+ CAR-T
D36 血液
CD4+ CAR-T
D7 血液
CD4+ CAR-T
D21 血液
CD4+ CAR-T
每1 μ L 血液计数
模拟物
高 低 CAR
BCMA-23-LS-O/SSE CAR
BCMA-26-LS-O/SSE CAR
BCMA-55-LS-O/SSE CAR

图14A

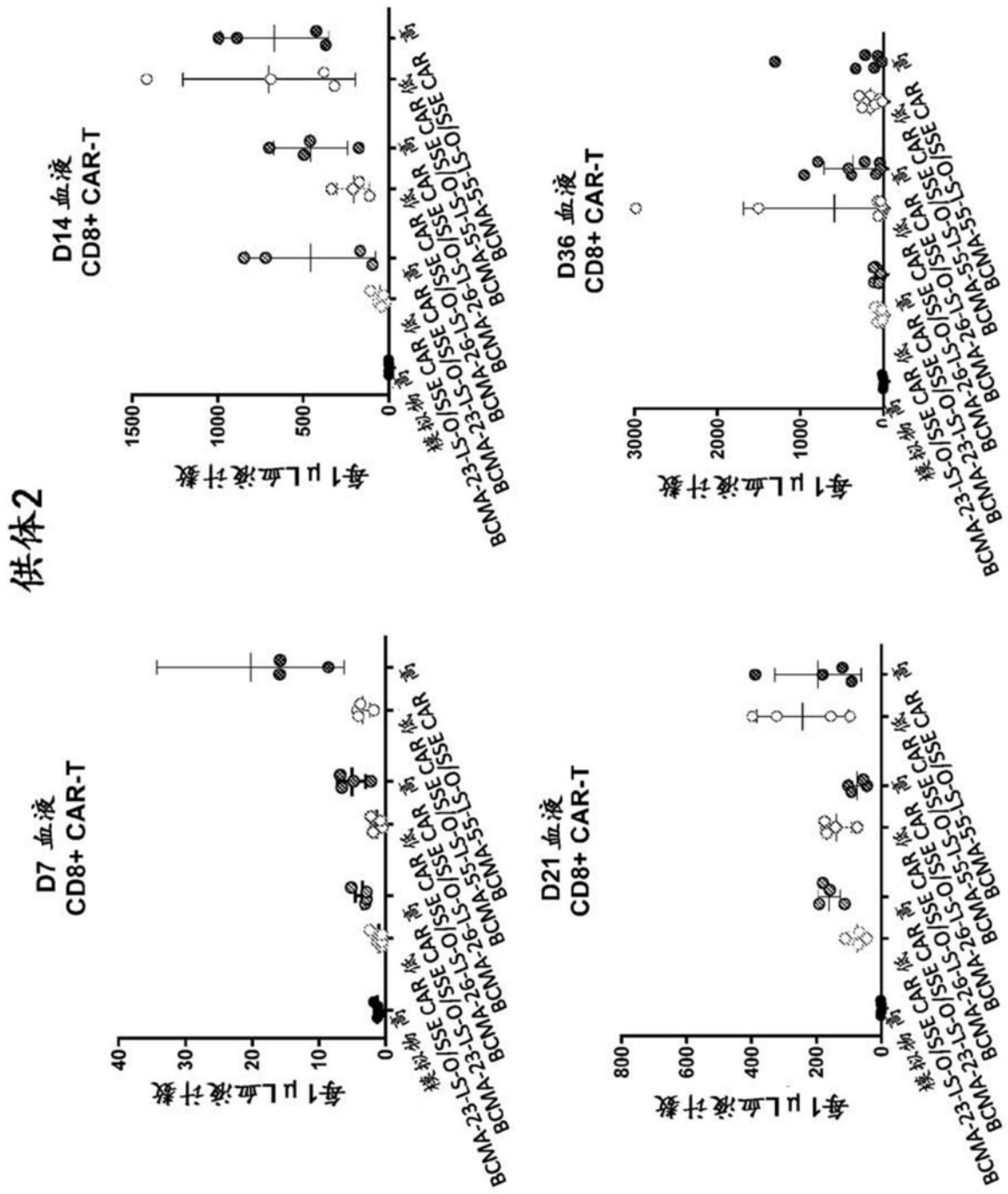

供体2
D14 血液
CD8+ CAR-T
D36 血液
CD8+ CAR-T
D7 血液
CD8+ CAR-T
D21 血液
CD8+ CAR-T
每1 μL血液计数
模拟物
高 低 CAR
BCMA-23-LS-O|SSE CAR
BCMA-23-LS-O|SSE CAR
BCMA-26-LS-LS-O|SSE CAR
BCMA-55-LS-LS-O|SSE CAR
BCMA-55-LS-O|SSE CAR

图14B

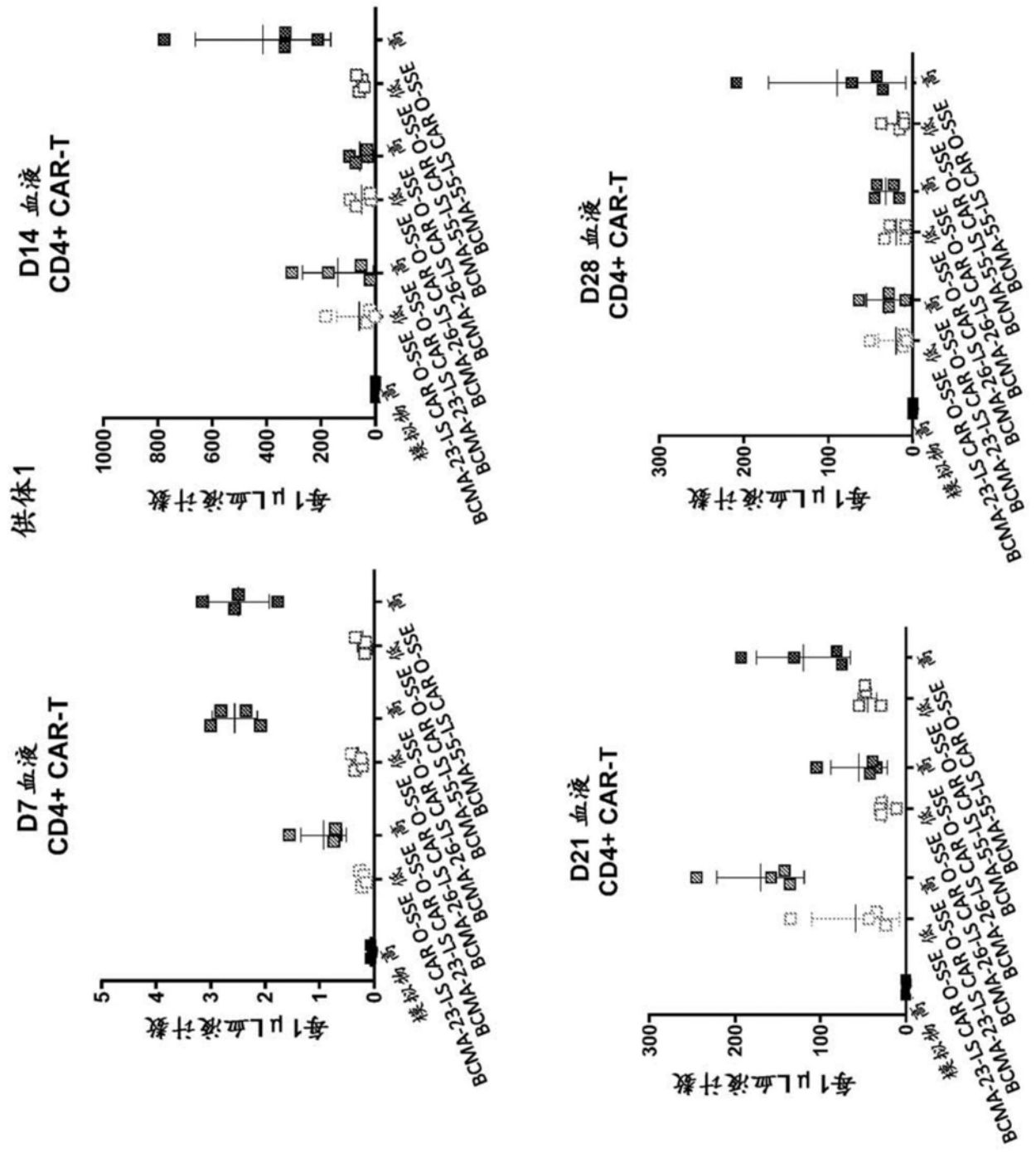

供体1
D14 血液
CD4+ CAR-T
D28 血液
CD4+ CAR-T
D7 血液
CD4+ CAR-T
D21 血液
CD4+ CAR-T
每1 μL血液计数
模拟物
高
低
BCMA-23-LS CAR O-SSE
BCMA-26-LS CAR O-SSE
BCMA-55-LS CAR O-SSE

图15A

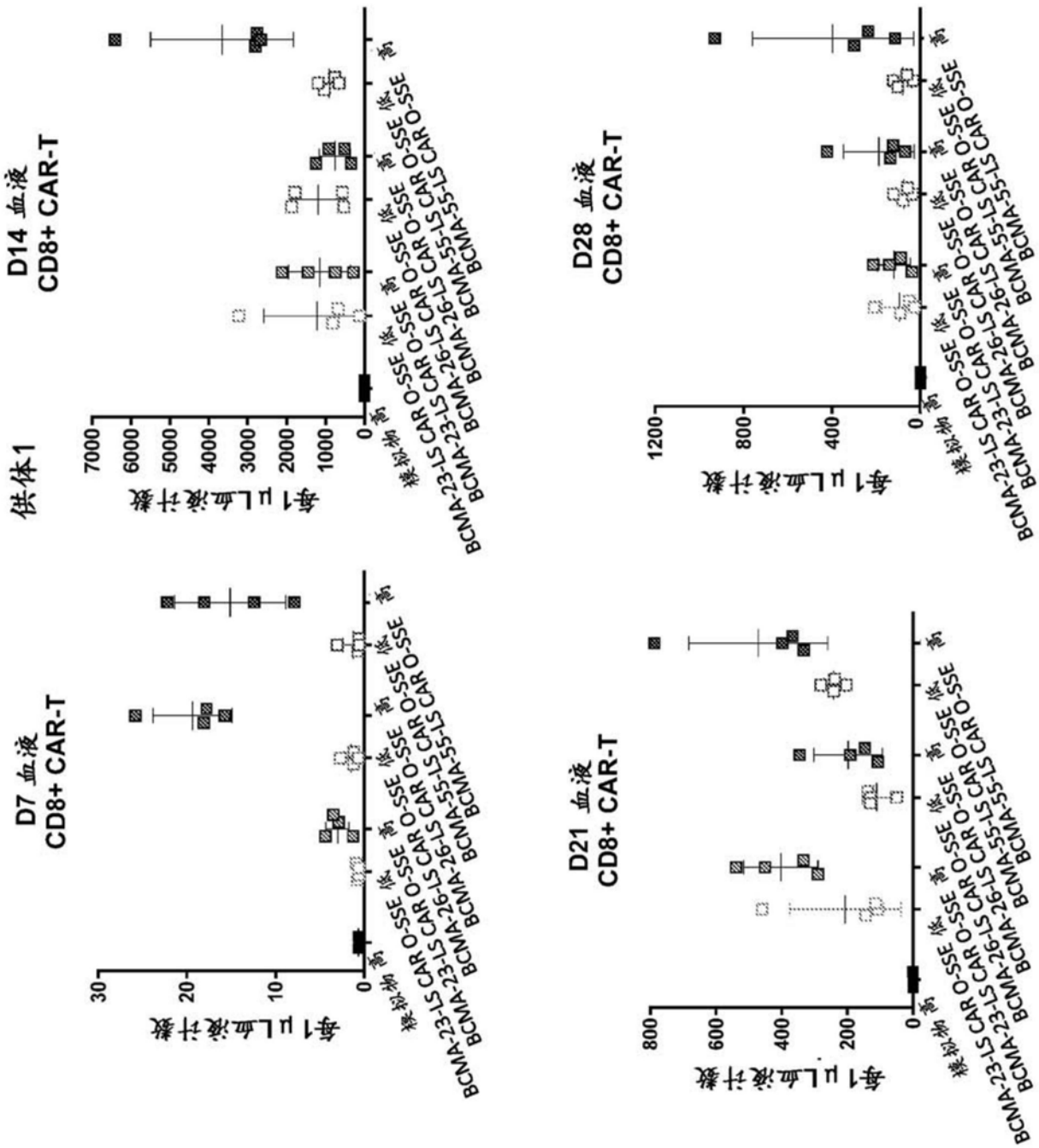

供体1
D14 血液
CD8+ CAR-T
D7 血液
CD8+ CAR-T
D28 血液
CD8+ CAR-T
D21 血液
CD8+ CAR-T
每1 μL血液计数
未转染
BCMA-23-1S CAR O-SSE
BCMA-23-1S CAR O-SSE
BCMA-26-1S CAR O-SSE
BCMA-55-1S CAR O-SSE

图15B

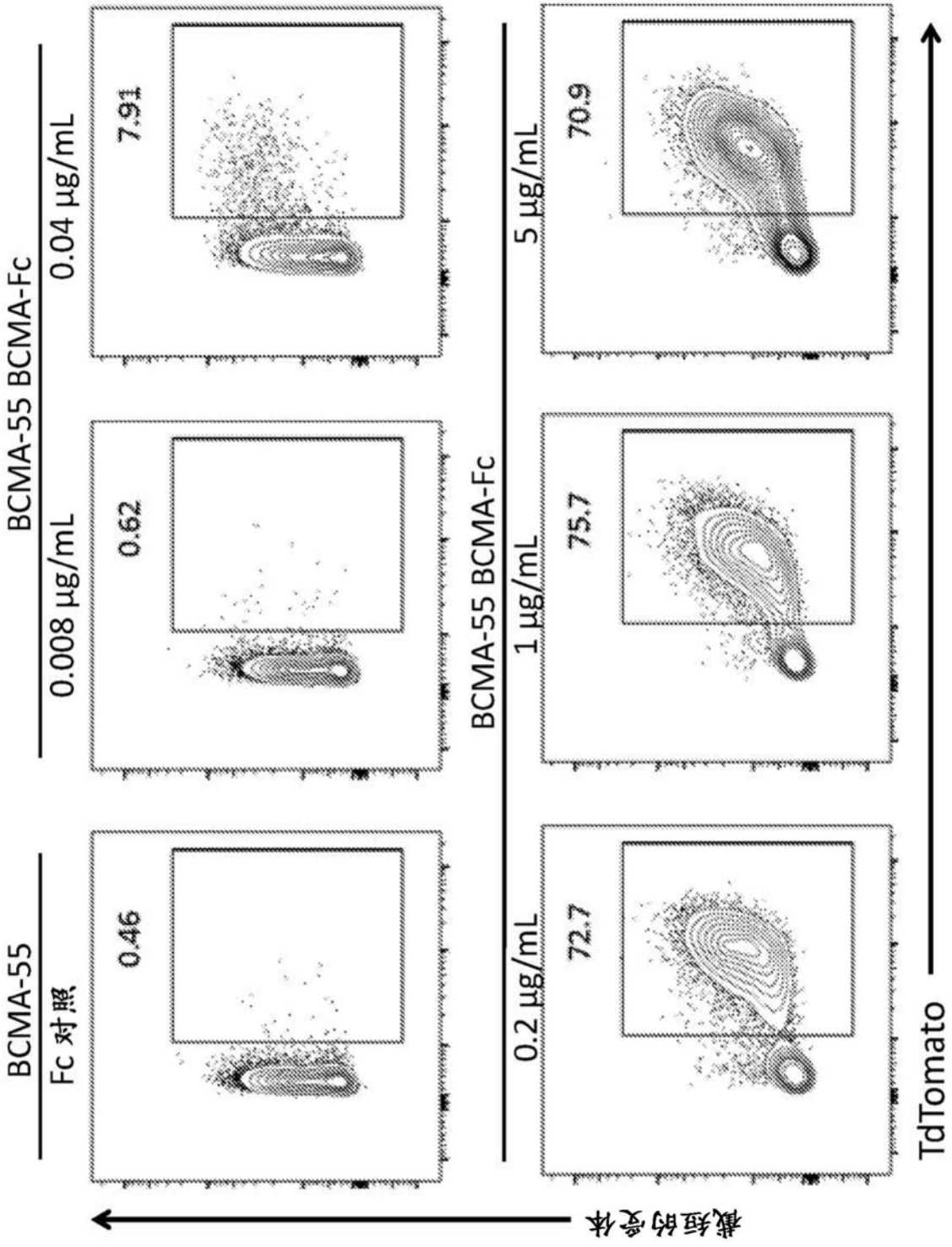

BCMA-55
Fc 对照
0.46
BCMA-55 BCMA-Fc
0.008 μg/mL
0.62
0.04 μg/mL
7.91
BCMA-55 BCMA-Fc
0.2 μg/mL
72.7
1 μg/mL
75.7
5 μg/mL
70.9
截短的受体
TdTomato

图16A

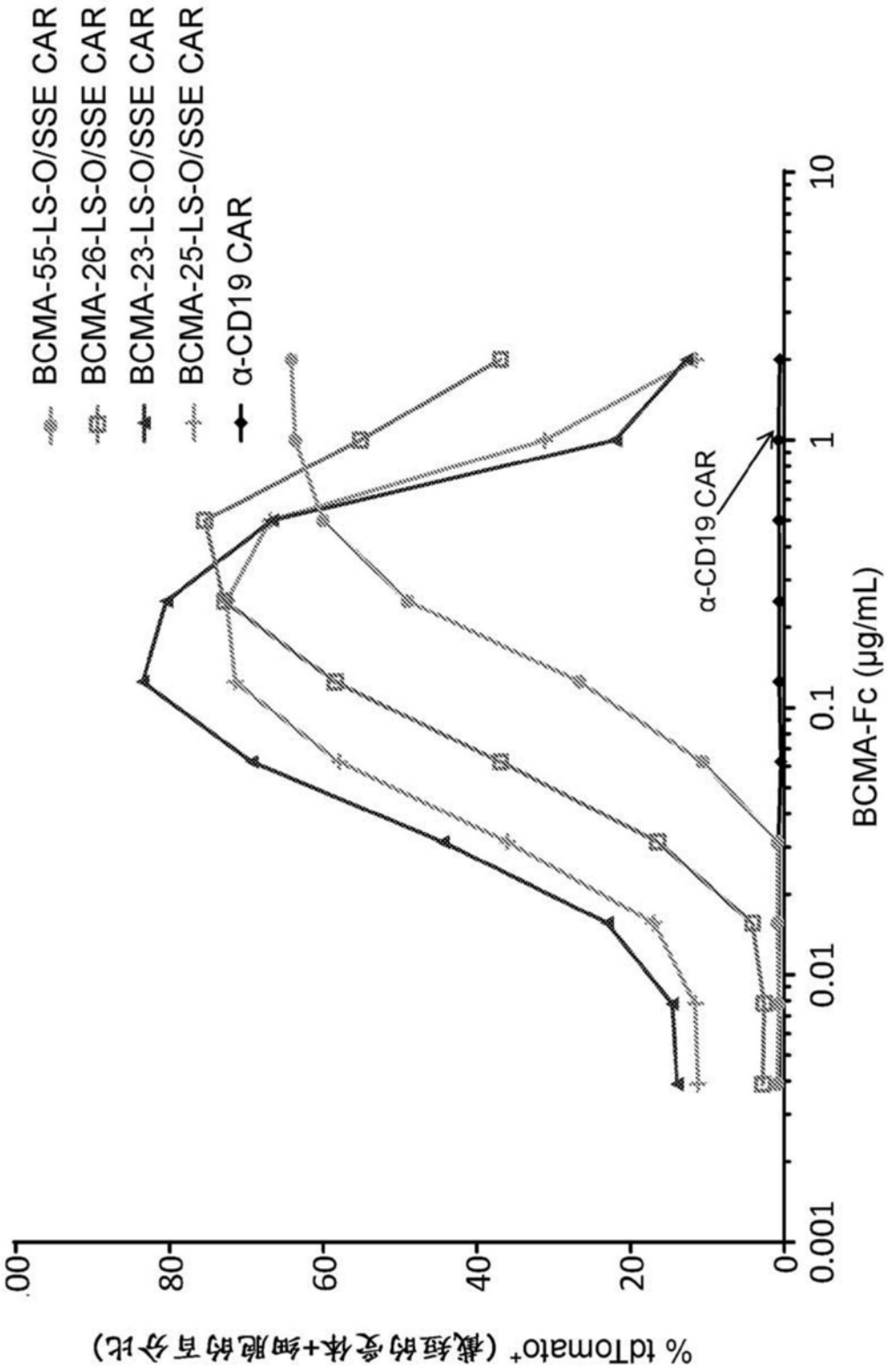

BCMA-55-LS-O/SSE CAR
BCMA-26-LS-O/SSE CAR
BCMA-23-LS-O/SSE CAR
BCMA-25-LS-O/SSE CAR
α-CD19 CAR
α-CD19 CAR
BCMA-Fc (μg/mL)
0.001
0.01
0.1
1
10
0
20
40
60
80
00
% tdTomato+ (截短的受体+细胞的百分比)

图16B

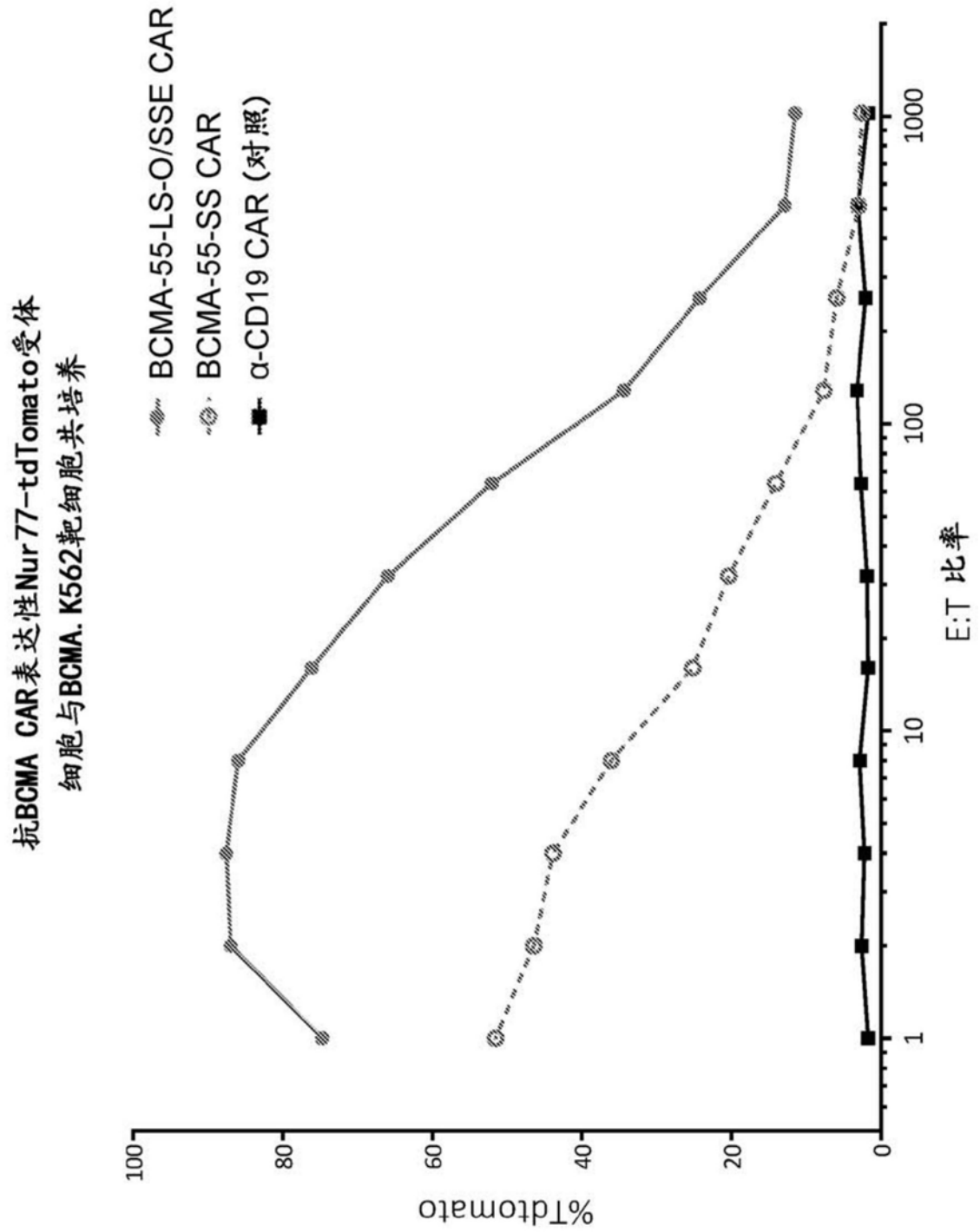

抗BCMA CAR表达性Nur77-tdTomato受体
细胞与BCMA. K562靶细胞共培养
BCMA-55-LS-O/SSE CAR
BCMA-55-SS CAR
α-CD19 CAR (对照)
%Tdtomato
100
80
60
40
20
0
1
10
100
1000
E:T 比率

图17

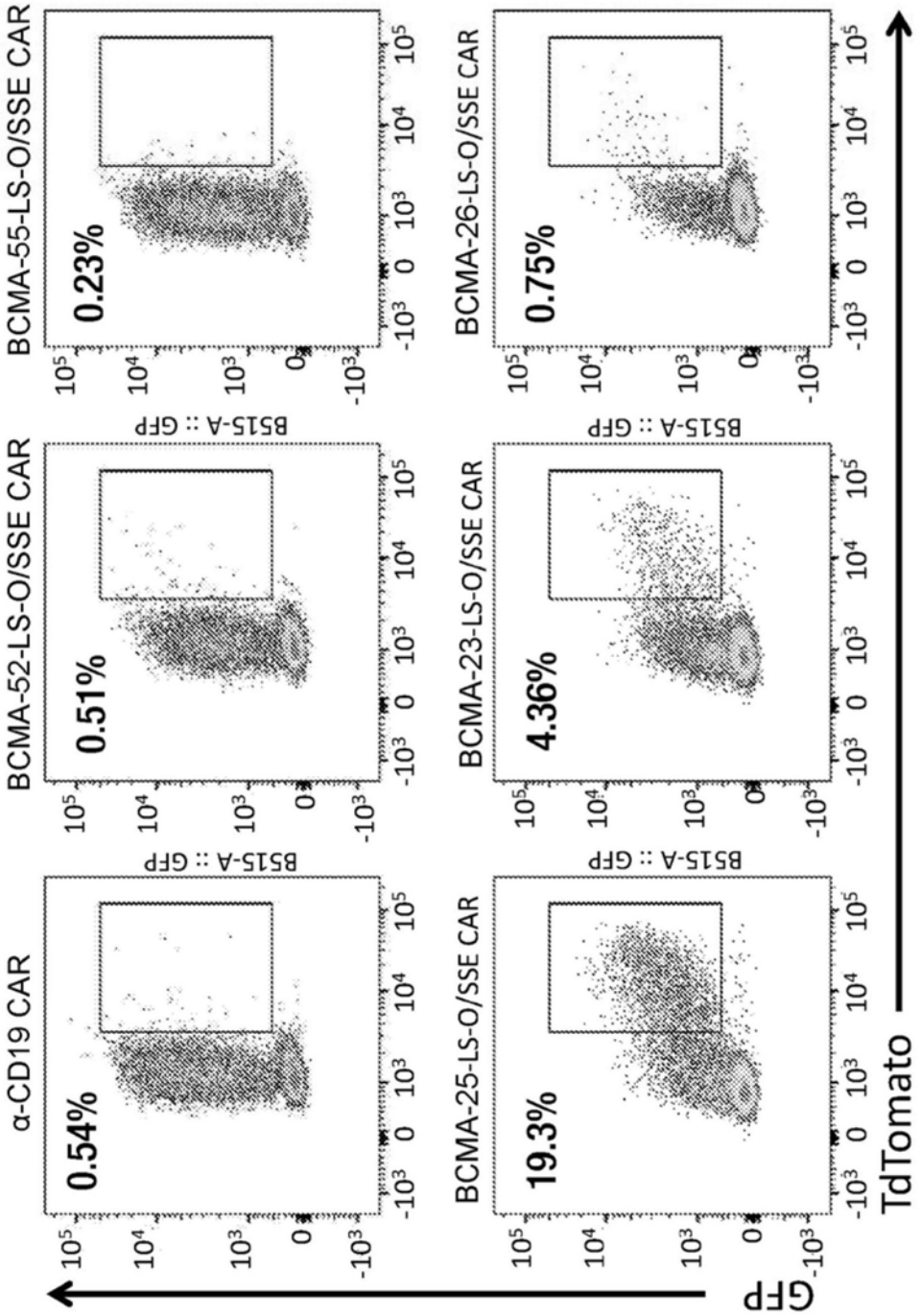

α-CD19 CAR
0.54%
BCMA-55-LS-O/SSE CAR
0.23%
BCMA-52-LS-O/SSE CAR
0.51%
BCMA-26-LS-O/SSE CAR
0.75%
BCMA-25-LS-O/SSE CAR
19.3%
BCMA-23-LS-O/SSE CAR
4.36%
B515-A :: GFP
GFP
TdTomato

图18

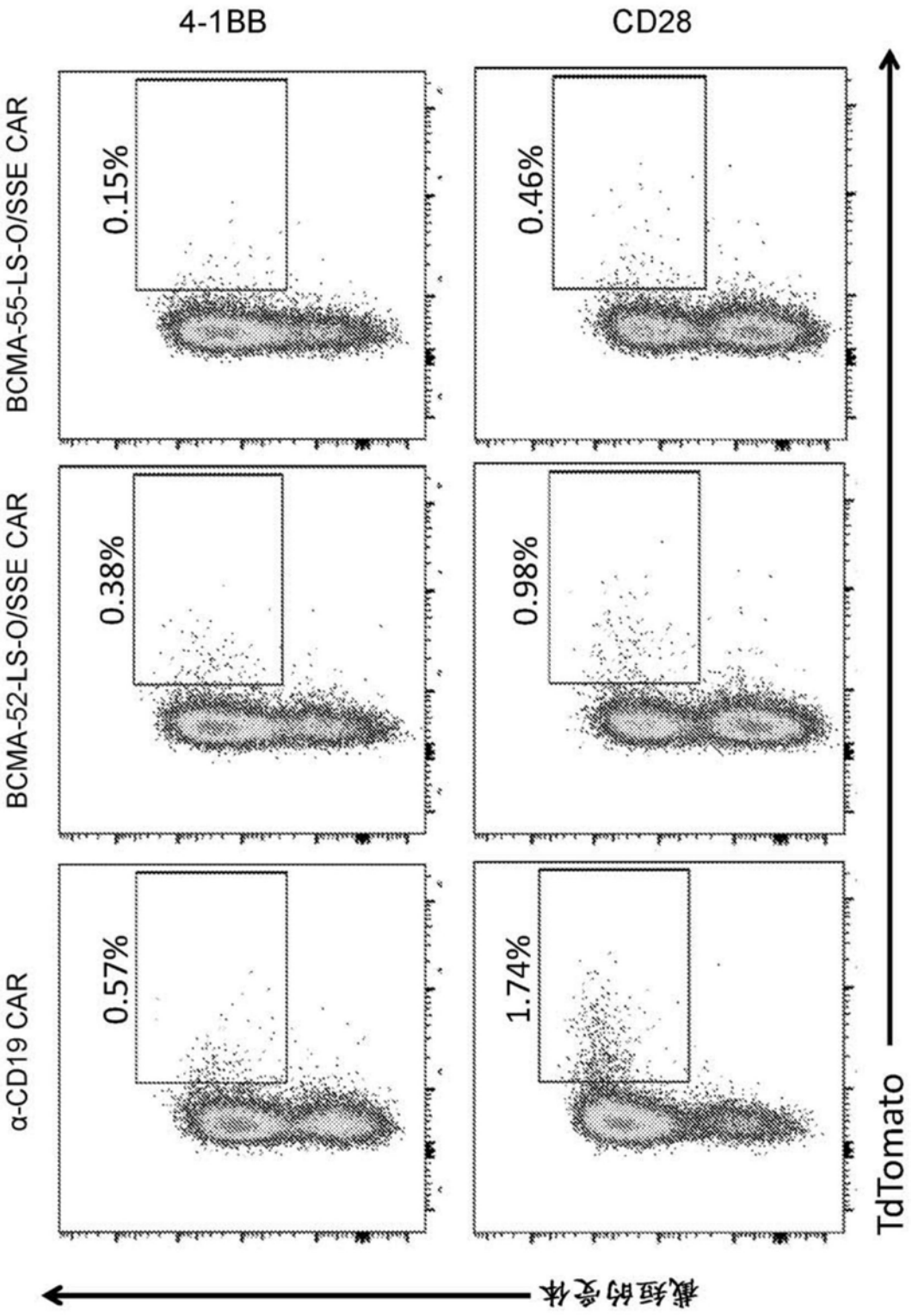

4-1BB
CD28
BCMA-55-LS-O/SSE CAR
BCMA-52-LS-O/SSE CAR
α-CD19 CAR
0.15%
0.46%
0.38%
0.98%
0.57%
1.74%
TdTomato
截短的受体

图19A

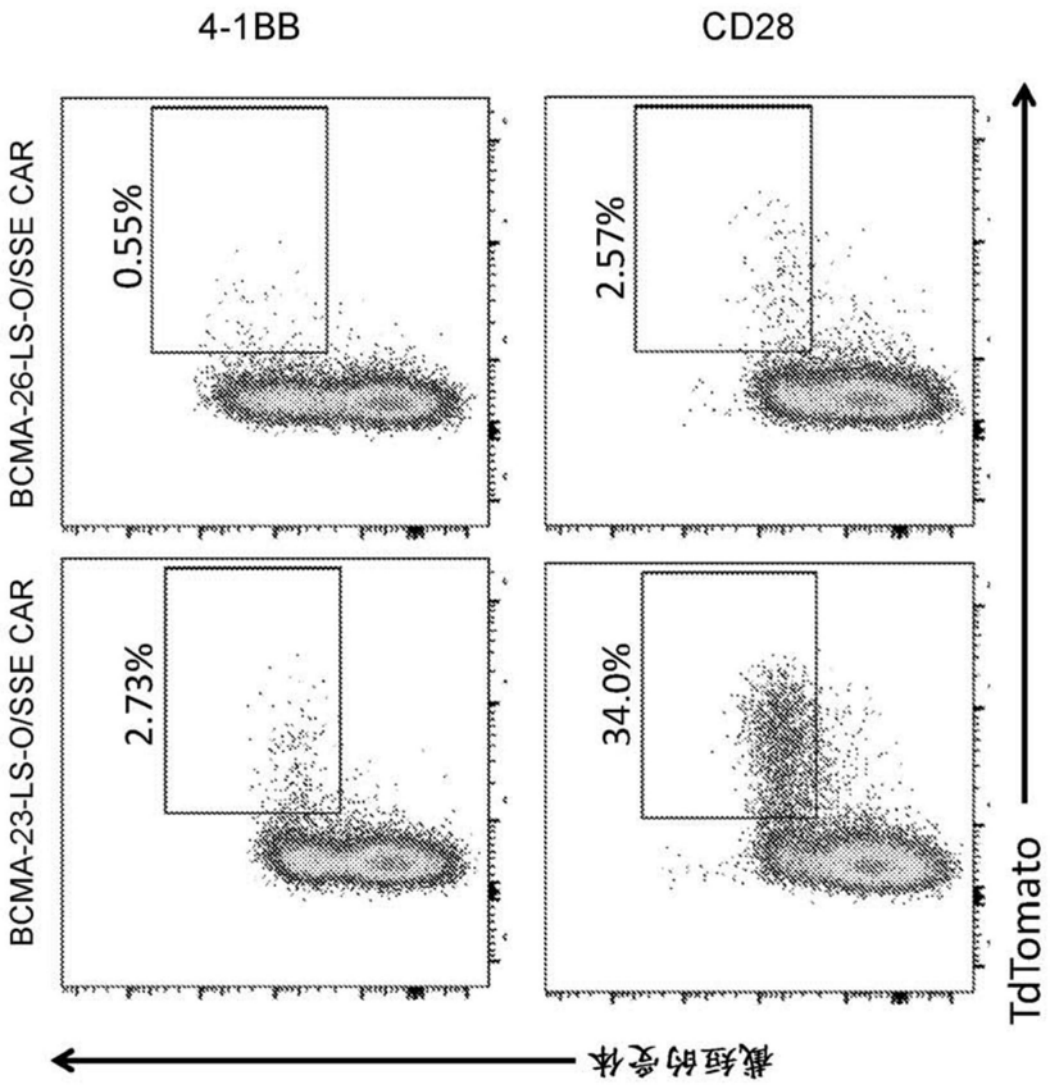

4-1BB
CD28
BCMA-26-LS-O/SSE CAR
BCMA-23-LS-O/SSE CAR
0.55%
2.57%
2.73%
34.0%
TdTomato
截短的受体

图19B

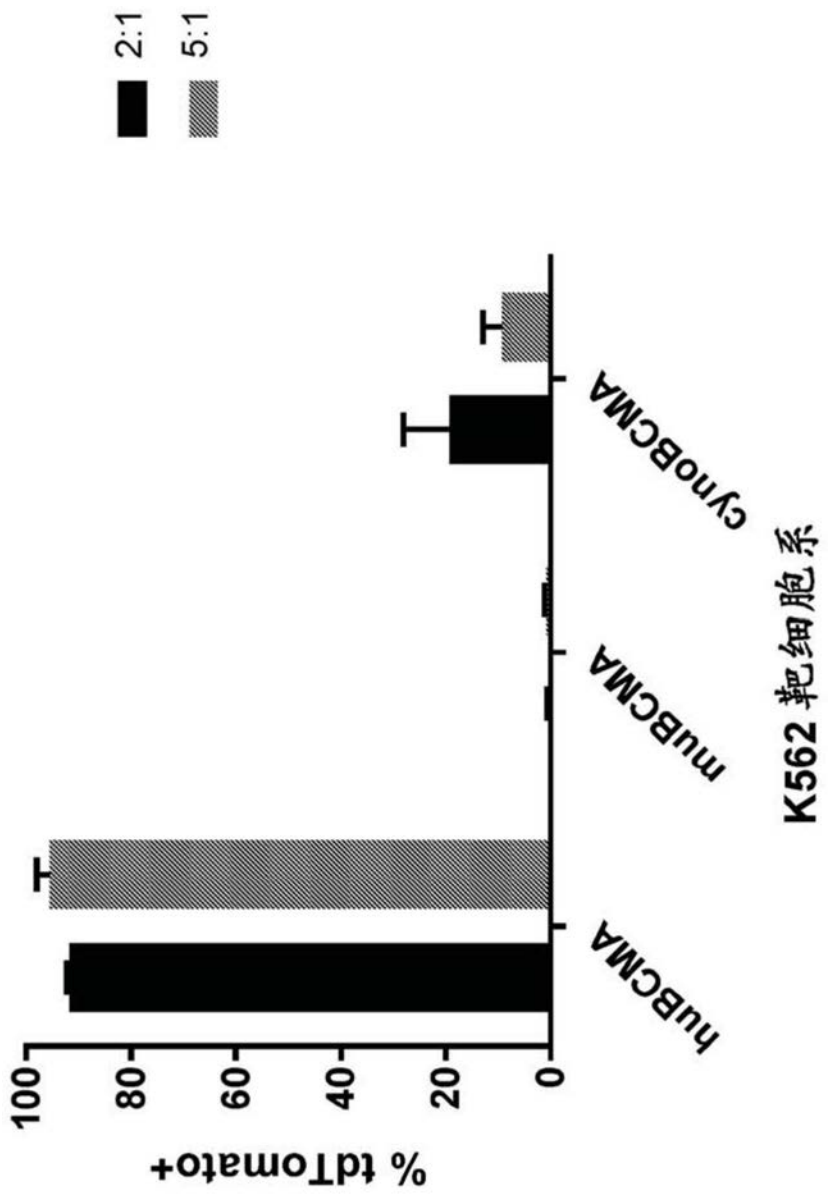

2:1
5:1
% tdTomato+
100
80
60
40
20
0
huBCMA
muBCMA
cynoBCMA
K562 靶细胞系

图20A

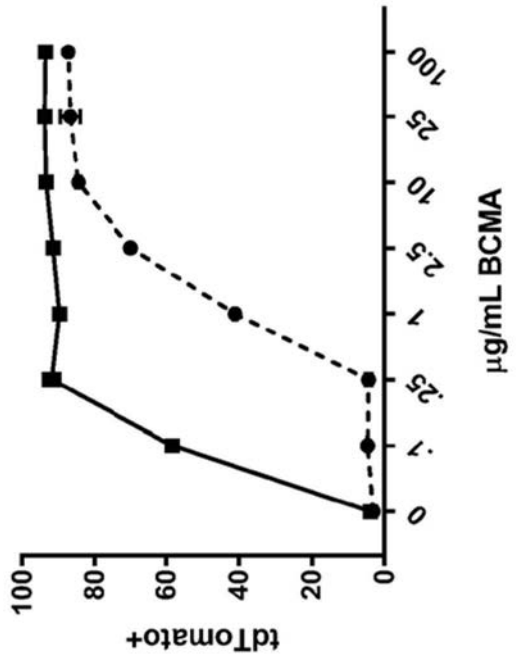

tdTomato+
0
20
40
60
80
100
0
.1
.25
1
2.5
10
25
100
μg/mL BCMA

图20B

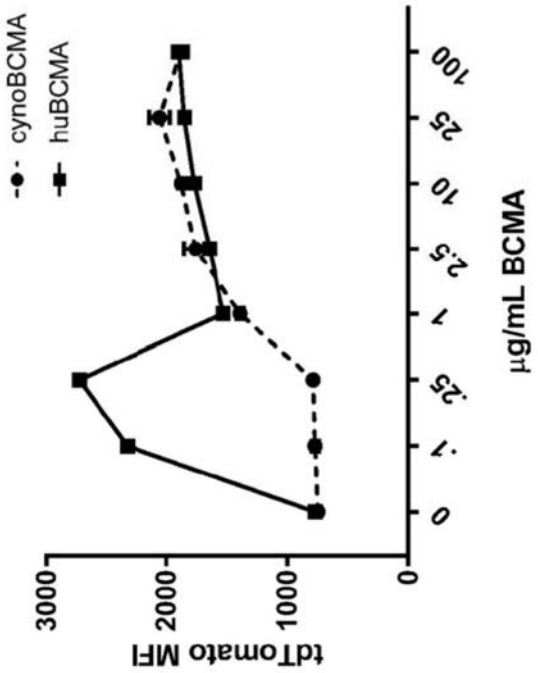

cynoBCMA
huBCMA
tdTomato MFI
0
1000
2000
3000
0
.1
.25
1
2.5
10
25
100
μg/mL BCMA

图20C

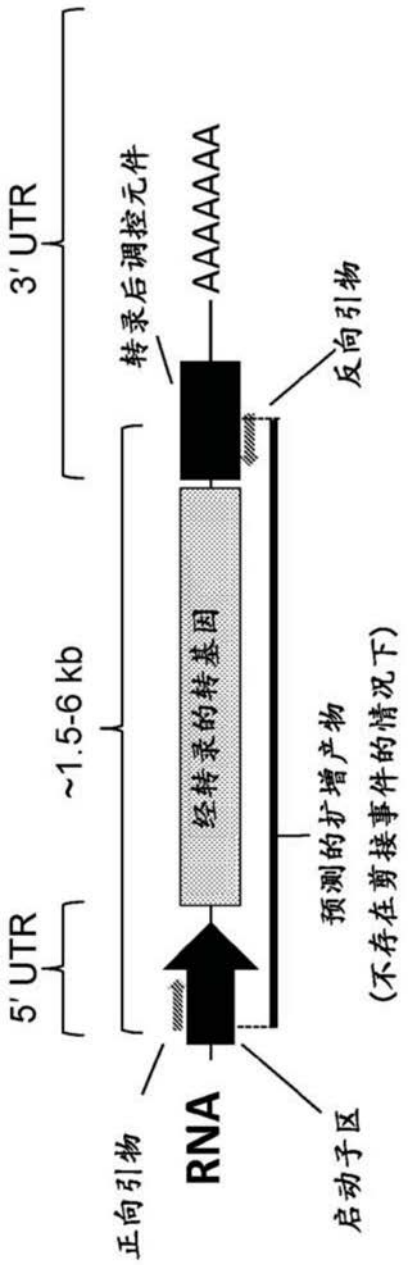

3' UTR
转录后调控元件
AAAAAAA
反向引物
~1.5-6 kb
经转录的转基因
预测的扩增产物
(不存在剪接事件的情况下)
5' UTR
正向引物
RNA
启动子区

图21A

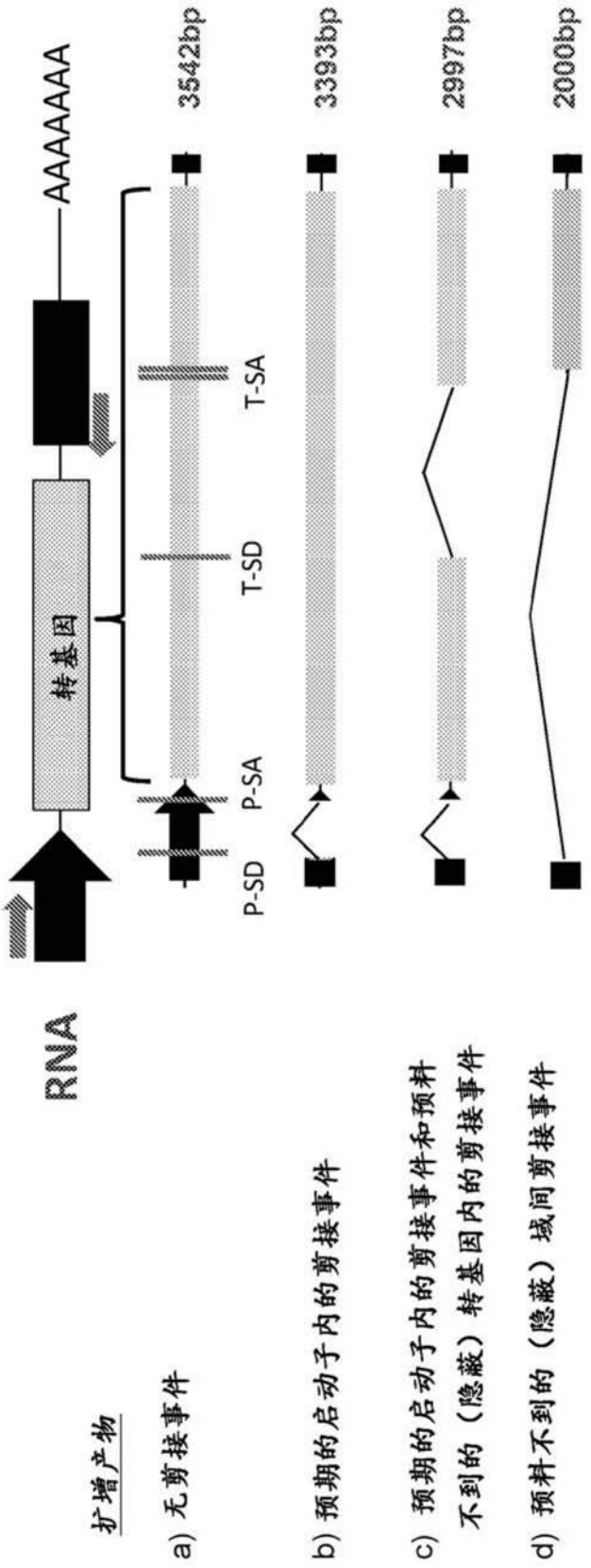

RNA
AAAAAAA
转基因
P-SD
P-SA
T-SD
T-SA
3542bp
3393bp
2997bp
2000bp
扩增产物
a) 无剪接事件
b) 预期的启动子内的剪接事件
c) 预期的启动子内的剪接事件和预料不到的（隐蔽）转基因内的剪接事件
d) 预料不到的（隐蔽）域间剪接事件

图21B

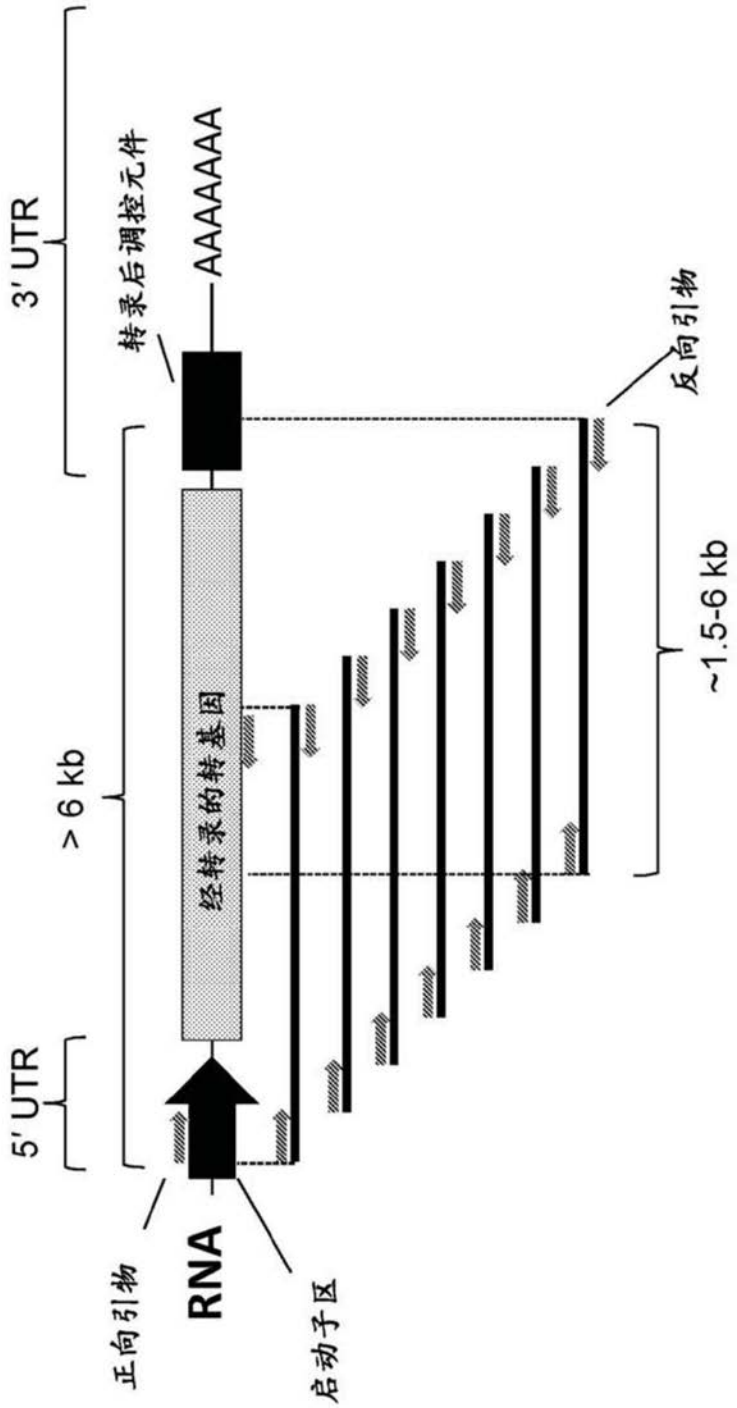

3' UTR
转录后调控元件
AAAAAAA
反向引物
> 6 kb
经转录的转基因
~1.5-6 kb
5' UTR
正向引物
RNA
启动子区

图21C