



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109485729 A

(43)申请公布日 2019.03.19

(21)申请号 201811036957.6

(72)发明人 彼得·库菲 托拜厄斯·劳姆
帕特里克·霍夫曼 罗曼·基谢尔
拉尔夫·鲁特布瑟 桃瑞丝·芳
保罗·亚当 E·伯格斯
B·赫比斯 苏珊娜·希普

(22)申请日 2012.11.15

(74)专利代理机构 北京瑞恒信达知识产权代理
事务所(普通合伙) 11382
代理人 曹津燕 张伟

(30)优先权数据

61/560,144 2011.11.15 US
 61/560,183 2011.11.15 US
 61/560,178 2011.11.15 US
 61/560,162 2011.11.15 US
 61/560,149 2011.11.15 US
 61/651,474 2012.05.24 US
 61/651,486 2012.05.24 US

(62)分案原申请数据

201280056357.0 2012.11.15

(71)申请人 安进研发(慕尼黑)股份有限公司
 地址 德国慕尼黑
 申请人 安进股份有限公司

(51)Int.CI.

C07K 16/46(2006.01)
 C12N 15/13(2006.01)
 A61K 39/395(2006.01)
 A61P 35/00(2006.01)
 A61P 35/02(2006.01)
 A61P 37/02(2006.01)

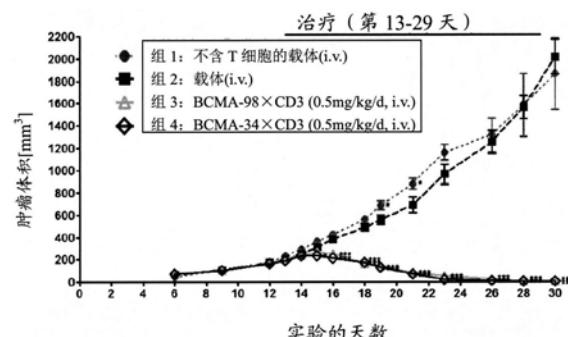
权利要求书8页 说明书236页 附图9页

(54)发明名称

BCMA和CD3的结合分子

(57)摘要

本发明涉及包含第一和第二结合结构域的至少双特异性的结合分子,其中第一结合结构域能够结合至BCMA的表位簇3,且第二结合结构域能够结合至T细胞CD3受体复合物。此外,本发明提供编码所述结合分子的核酸序列,包含所述核酸序列的载体以及用所述载体转化或转染的宿主细胞。更进一步地,本发明提供用于生产本发明所述结合分子的方法,所述结合分子的医学用途以及包含所述结合分子的试剂盒。



1. 一种至少双特异性的结合分子, 所述结合分子包含第一结合结构域和第二结合结构域, 其中:

- (a) 所述第一结合结构域能够结合至BCMA的表位簇3 (CQLRSSNTPPLTCQRYC) ; 和
- (b) 所述第二结合结构域能够结合至T细胞CD3受体复合物; 且

其中BCMA的表位簇3对应于如SEQ ID NO:1002中所示序列的氨基酸残基24至41。

2. 根据权利要求1所述的结合分子, 其中所述第一结合结构域能够结合至猕猴BCMA的表位簇3 (CQLRCSSTPPLTCQRYC) 。

3. 根据权利要求1或2所述的结合分子, 其中所述第二结合结构域能够结合至CD3 ϵ 。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的结合分子, 其中所述第二结合结构域能够结合至人CD3和猕猴CD3。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的结合分子, 其中所述第一结合结构域和/或所述第二结合结构域源自抗体。

6. 根据权利要求5所述的结合分子, 其选自 (scFv)₂、(单结构域mAb)₂、scFv-单结构域mAb、双链抗体和它们的寡聚体。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的结合分子, 其中所述第一结合结构域包含VH区和VL区, 所述VH区含有选自下列的CDR-H1、CDR-H2以及CDR-H3, 所述VL区含有选自下列的CDR-L1、CDR-L2以及CDR-L3:

(1) 如SEQ ID NO:1中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:2中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:3中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:4中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:5中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:6中所示的CDR-L3;

(2) 如SEQ ID NO:11中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:12中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:13中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:14中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:15中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:16中所示的CDR-L3;

(3) 如SEQ ID NO:21中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:22中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:23中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:24中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:25中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:26中所示的CDR-L3;

(4) 如SEQ ID NO:31中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:32中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:33中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:34中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:35中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:36中所示的CDR-L3;

(5) 如SEQ ID NO:41中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:42中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:43中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:44中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:45中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:46中所示的CDR-L3;

(6) 如SEQ ID NO:51中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:52中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:53中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:54中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:55中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:56中所示的CDR-L3;

(7) 如SEQ ID NO:61中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:62中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:63中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:64中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:65中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:66中所示的CDR-L3;

(8) 如SEQ ID NO:71中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:72中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:

73中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:74中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:75中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:76中所示的CDR-L3；

(9) 如SEQ ID NO:161中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:162中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:163中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:164中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:165中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:166中所示的CDR-L3；

(10) 如SEQ ID NO:171中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:172中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:173中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:174中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:175中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:176中所示的CDR-L3；

(11) 如SEQ ID NO:181中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:182中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:183中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:184中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:185中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:186中所示的CDR-L3；

(12) 如SEQ ID NO:191中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:192中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:193中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:194中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:195中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:196中所示的CDR-L3；

(13) 如SEQ ID NO:201中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:202中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:203中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:204中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:205中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:206中所示的CDR-L3；

(14) 如SEQ ID NO:211中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:212中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:213中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:214中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:215中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:216中所示的CDR-L3；

(15) 如SEQ ID NO:221中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:222中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:223中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:224中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:225中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:226中所示的CDR-L3；

(16) 如SEQ ID NO:311中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:312中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:313中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:314中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:315中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:316中所示的CDR-L3；

(17) 如SEQ ID NO:321中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:322中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:323中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:324中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:325中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:326中所示的CDR-L3；

(18) 如SEQ ID NO:331中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:332中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:333中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:334中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:335中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:336中所示的CDR-L3；

(19) 如SEQ ID NO:341中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:342中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:343中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:344中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:345中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:346中所示的CDR-L3；

(20) 如SEQ ID NO:351中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:352中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:353中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:354中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:355中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:356中所示的CDR-L3；

(21) 如SEQ ID NO:361中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:362中所示的CDR-H2、如SEQ ID

NO:363中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:364中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:365中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:366中所示的CDR-L3；

(22) 如SEQ ID NO:371中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:372中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:373中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:374中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:375中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:376中所示的CDR-L3；

(23) 如SEQ ID NO:381中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:382中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:383中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:384中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:385中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:386中所示的CDR-L3；

(24) 如SEQ ID NO:581中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:582中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:583中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:584中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:585中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:586中所示的CDR-L3；

(25) 如SEQ ID NO:591中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:592中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:593中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:594中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:595中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:596中所示的CDR-L3；

(26) 如SEQ ID NO:601中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:602中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:603中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:604中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:605中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:606中所示的CDR-L3；

(27) 如SEQ ID NO:611中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:612中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:613中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:614中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:615中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:616中所示的CDR-L3；

(28) 如SEQ ID NO:621中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:622中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:623中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:624中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:625中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:626中所示的CDR-L3；

(29) 如SEQ ID NO:631中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:632中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:633中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:634中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:635中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:636中所示的CDR-L3；

(30) 如SEQ ID NO:641中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:642中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:643中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:644中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:645中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:646中所示的CDR-L3；

(31) 如SEQ ID NO:651中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:652中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:653中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:654中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:655中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:656中所示的CDR-L3；

(32) 如SEQ ID NO:661中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:662中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:663中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:664中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:665中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:666中所示的CDR-L3；

(33) 如SEQ ID NO:671中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:672中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:673中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:674中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:675中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:676中所示的CDR-L3；

(34) 如SEQ ID NO:681中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:682中所示的CDR-H2、如SEQ ID

NO:683中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:684中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:685中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:686中所示的CDR-L3；

(35) 如SEQ ID NO:691中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:692中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:693中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:694中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:695中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:696中所示的CDR-L3；

(36) 如SEQ ID NO:701中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:702中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:703中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:704中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:705中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:706中所示的CDR-L3；

(37) 如SEQ ID NO:711中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:712中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:713中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:714中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:715中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:716中所示的CDR-L3；

(38) 如SEQ ID NO:721中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:722中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:723中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:724中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:725中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:726中所示的CDR-L3；

(39) 如SEQ ID NO:731中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:732中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:733中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:734中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:735中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:736中所示的CDR-L3；

(40) 如SEQ ID NO:741中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:742中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:743中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:744中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:745中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:746中所示的CDR-L3；

(41) 如SEQ ID NO:751中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:752中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:753中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:754中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:755中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:756中所示的CDR-L3；

(42) 如SEQ ID NO:761中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:762中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:763中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:764中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:765中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:766中所示的CDR-L3；

(43) 如SEQ ID NO:771中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:772中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:773中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:774中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:775中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:776中所示的CDR-L3；

(44) 如SEQ ID NO:781中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:782中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:783中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:784中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:785中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:786中所示的CDR-L3；

(45) 如SEQ ID NO:791中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:792中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:793中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:794中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:795中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:796中所示的CDR-L3；

(46) 如SEQ ID NO:801中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:802中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:803中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:804中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:805中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:806中所示的CDR-L3；

(47) 如SEQ ID NO:811中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:812中所示的CDR-H2、如SEQ ID

NO:813中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:814中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:815中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:816中所示的CDR-L3；

(48) 如SEQ ID NO:821中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:822中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:823中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:824中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:825中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:826中所示的CDR-L3；

(49) 如SEQ ID NO:831中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:832中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:833中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:834中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:835中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:836中所示的CDR-L3；

(50) 如SEQ ID NO:961中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:962中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:963中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:964中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:965中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:966中所示的CDR-L3；

(51) 如SEQ ID NO:971中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:972中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:973中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:974中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:975中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:976中所示的CDR-L3；

(52) 如SEQ ID NO:981中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:982中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:983中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:984中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:985中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:986中所示的CDR-L3；和

(53) 如SEQ ID NO:991中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:992中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:993中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:994中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:995中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:996中所示的CDR-L3。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的结合分子，其中所述第一结合结构域包含VH区，所述VH区选自如以下序列中所示的VH区：SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:167、SEQ ID NO:177、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:227、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:327、SEQ ID NO:337、SEQ ID NO:347、SEQ ID NO:357、SEQ ID NO:367、SEQ ID NO:377、SEQ ID NO:387、SEQ ID NO:587、SEQ ID NO:597、SEQ ID NO:607、SEQ ID NO:617、SEQ ID NO:627、SEQ ID NO:637、SEQ ID NO:647、SEQ ID NO:657、SEQ ID NO:667、SEQ ID NO:677、SEQ ID NO:687、SEQ ID NO:697、SEQ ID NO:707、SEQ ID NO:717、SEQ ID NO:727、SEQ ID NO:737、SEQ ID NO:747、SEQ ID NO:757、SEQ ID NO:767、SEQ ID NO:777、SEQ ID NO:787、SEQ ID NO:797、SEQ ID NO:807、SEQ ID NO:817、SEQ ID NO:827、SEQ ID NO:837、SEQ ID NO:967、SEQ ID NO:977、SEQ ID NO:987、和SEQ ID NO:997。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的结合分子，其中所述第一结合结构域包含VL区，所述VL区选自如以下序列中所示的VL区：SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:168、SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:228、SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:328、SEQ ID NO:338、SEQ ID NO:348、SEQ ID NO:358、SEQ ID NO:368、SEQ ID NO:378、SEQ ID NO:388、SEQ ID NO:588、SEQ ID NO:598、SEQ ID NO:608、SEQ ID NO:618、SEQ ID NO:628、SEQ ID NO:638、SEQ ID NO:648、SEQ ID NO:658、

SEQ ID NO:668、SEQ ID NO:678、SEQ ID NO:688、SEQ ID NO:698、SEQ ID NO:708、SEQ ID NO:718、SEQ ID NO:728、SEQ ID NO:738、SEQ ID NO:748、SEQ ID NO:758、SEQ ID NO:768、SEQ ID NO:778、SEQ ID NO:788、SEQ ID NO:798、SEQ ID NO:808、SEQ ID NO:818、SEQ ID NO:828、SEQ ID NO:838、SEQ ID NO:968、SEQ ID NO:978、SEQ ID NO:988、和SEQ ID NO:998。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的结合分子，其中所述第一结合结构域包含选自下列的VH区和VL区：

- (1) 如SEQ ID NO:7中所示的VH区，和如SEQ ID NO:8中所示的VL区；
- (2) 如SEQ ID NO:17中所示的VH区，和如SEQ ID NO:18中所示的VL区；
- (3) 如SEQ ID NO:27中所示的VH区，和如SEQ ID NO:28中所示的VL区；
- (4) 如SEQ ID NO:37中所示的VH区，和如SEQ ID NO:38中所示的VL区；
- (5) 如SEQ ID NO:47中所示的VH区，和如SEQ ID NO:48中所示的VL区；
- (6) 如SEQ ID NO:57中所示的VH区，和如SEQ ID NO:58中所示的VL区；
- (7) 如SEQ ID NO:67中所示的VH区，和如SEQ ID NO:68中所示的VL区；
- (8) 如SEQ ID NO:77中所示的VH区，和如SEQ ID NO:78中所示的VL区；
- (9) 如SEQ ID NO:167中所示的VH区，和如SEQ ID NO:168中所示的VL区；
- (10) 如SEQ ID NO:177中所示的VH区，和如SEQ ID NO:178中所示的VL区；
- (11) 如SEQ ID NO:187中所示的VH区，和如SEQ ID NO:188中所示的VL区；
- (12) 如SEQ ID NO:197中所示的VH区，和如SEQ ID NO:198中所示的VL区；
- (13) 如SEQ ID NO:207中所示的VH区，和如SEQ ID NO:208中所示的VL区；
- (14) 如SEQ ID NO:217中所示的VH区，和如SEQ ID NO:218中所示的VL区；
- (15) 如SEQ ID NO:227中所示的VH区，和如SEQ ID NO:228中所示的VL区；
- (16) 如SEQ ID NO:317中所示的VH区，和如SEQ ID NO:318中所示的VL区；
- (17) 如SEQ ID NO:327中所示的VH区，和如SEQ ID NO:328中所示的VL区；
- (18) 如SEQ ID NO:337中所示的VH区，和如SEQ ID NO:338中所示的VL区；
- (19) 如SEQ ID NO:347中所示的VH区，和如SEQ ID NO:348中所示的VL区；
- (20) 如SEQ ID NO:357中所示的VH区，和如SEQ ID NO:358中所示的VL区；
- (21) 如SEQ ID NO:367中所示的VH区，和如SEQ ID NO:368中所示的VL区；
- (22) 如SEQ ID NO:377中所示的VH区，和如SEQ ID NO:378中所示的VL区；
- (23) 如SEQ ID NO:387中所示的VH区，和如SEQ ID NO:388中所示的VL区；
- (24) 如SEQ ID NO:587中所示的VH区，和如SEQ ID NO:588中所示的VL区；
- (25) 如SEQ ID NO:597中所示的VH区，和如SEQ ID NO:598中所示的VL区；
- (26) 如SEQ ID NO:607中所示的VH区，和如SEQ ID NO:608中所示的VL区；
- (27) 如SEQ ID NO:617中所示的VH区，和如SEQ ID NO:618中所示的VL区；
- (28) 如SEQ ID NO:627中所示的VH区，和如SEQ ID NO:628中所示的VL区；
- (29) 如SEQ ID NO:637中所示的VH区，和如SEQ ID NO:638中所示的VL区；
- (30) 如SEQ ID NO:647中所示的VH区，和如SEQ ID NO:648中所示的VL区；
- (31) 如SEQ ID NO:657中所示的VH区，和如SEQ ID NO:658中所示的VL区；
- (32) 如SEQ ID NO:667中所示的VH区，和如SEQ ID NO:668中所示的VL区；

- (33) 如SEQ ID NO:677中所示的VH区,和如SEQ ID NO:678中所示的VL区;
- (34) 如SEQ ID NO:687中所示的VH区,和如SEQ ID NO:688中所示的VL区;
- (35) 如SEQ ID NO:697中所示的VH区,和如SEQ ID NO:698中所示的VL区;
- (36) 如SEQ ID NO:707中所示的VH区,和如SEQ ID NO:708中所示的VL区;
- (37) 如SEQ ID NO:717中所示的VH区,和如SEQ ID NO:718中所示的VL区;
- (38) 如SEQ ID NO:727中所示的VH区,和如SEQ ID NO:728中所示的VL区;
- (39) 如SEQ ID NO:737中所示的VH区,和如SEQ ID NO:738中所示的VL区;
- (40) 如SEQ ID NO:747中所示的VH区,和如SEQ ID NO:748中所示的VL区;
- (41) 如SEQ ID NO:757中所示的VH区,和如SEQ ID NO:758中所示的VL区;
- (42) 如SEQ ID NO:767中所示的VH区,和如SEQ ID NO:768中所示的VL区;
- (43) 如SEQ ID NO:777中所示的VH区,和如SEQ ID NO:778中所示的VL区;
- (44) 如SEQ ID NO:787中所示的VH区,和如SEQ ID NO:788中所示的VL区;
- (45) 如SEQ ID NO:797中所示的VH区,和如SEQ ID NO:798中所示的VL区;
- (46) 如SEQ ID NO:807中所示的VH区,和如SEQ ID NO:808中所示的VL区;
- (47) 如SEQ ID NO:817中所示的VH区,和如SEQ ID NO:818中所示的VL区;
- (48) 如SEQ ID NO:827中所示的VH区,和如SEQ ID NO:828中所示的VL区;
- (49) 如SEQ ID NO:837中所示的VH区,和如SEQ ID NO:838中所示的VL区;
- (50) 如SEQ ID NO:967中所示的VH区,和如SEQ ID NO:968中所示的VL区;
- (51) 如SEQ ID NO:977中所示的VH区,和如SEQ ID NO:978中所示的VL区;
- (52) 如SEQ ID NO:987中所示的VH区,和如SEQ ID NO:988中所示的VL区;和
- (53) 如SEQ ID NO:997中所示的VH区,和如SEQ ID NO:998中所示的VL区。

11. 根据权利要求10所述的结合分子,其中所述第一结合结构域包含氨基酸序列,所述氨基酸序列选自:SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:169、SEQ ID NO:179、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:229、SEQ ID NO:319、SEQ ID NO:329、SEQ ID NO:339、SEQ ID NO:349、SEQ ID NO:359、SEQ ID NO:369、SEQ ID NO:379、SEQ ID NO:389、SEQ ID NO:589、SEQ ID NO:599、SEQ ID NO:609、SEQ ID NO:619、SEQ ID NO:629、SEQ ID NO:639、SEQ ID NO:649、SEQ ID NO:659、SEQ ID NO:669、SEQ ID NO:679、SEQ ID NO:689、SEQ ID NO:699、SEQ ID NO:709、SEQ ID NO:719、SEQ ID NO:729、SEQ ID NO:739、SEQ ID NO:749、SEQ ID NO:759、SEQ ID NO:769、SEQ ID NO:779、SEQ ID NO:789、SEQ ID NO:799、SEQ ID NO:809、SEQ ID NO:819、SEQ ID NO:829、SEQ ID NO:839、SEQ ID NO:969、SEQ ID NO:979、SEQ ID NO:989、和SEQ ID NO:999。

12. 根据权利要求1-6中任一项所述的结合分子,其具有示于SEQ ID NO:340或SEQ ID NO:980的氨基酸序列。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的结合分子,其特征在于EC50 (pg/ml) 为350或更小,优选为320或更小。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的结合分子,其特征在于EC50 (pg/ml) 相当于BC E5 33-B11-B8、BC 5G9 92-E10、BC 5G9 91-D2-B10、BC B12 33-A4-B2、BC 3A4 37-A11-G1、BC A7-27 C4-G7、BC C3 33-D7-B1、BC C3 33-F8-E6B1中任一个的EC50 (pg/ml)。

15. 一种编码根据权利要求1至14中任一项所定义的结合分子的核酸序列。
16. 一种包含根据权利要求15所定义的核酸序列的载体。
17. 一种采用根据权利要求15所定义的核酸序列或根据权利要求16所定义的载体转化或转染的宿主细胞。
18. 一种用于生产根据权利要求1至14中任一项所述的结合分子的方法,所述方法包括在允许根据权利要求1至14中任一项所定义的结合分子表达的条件下培养根据权利要求17所定义的宿主细胞并从所述培养物中回收产生的结合分子。
19. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1至14中任一项所述的结合分子或根据权利要求18所述方法生产的结合分子。
20. 根据权利要求1至14中任一项所述的结合分子或根据权利要求18所述方法生产的结合分子,其用于预防、治疗或改善选自浆细胞障碍、其它与BCMA表达有关的B细胞障碍和自身免疫性疾病的疾病。
21. 一种用于治疗或改善选自浆细胞障碍、其它与BCMA表达有关的B细胞障碍和自身免疫性疾病的疾病的方法,所述方法包括给有此需要的受试者施用根据权利要求1至14中任一项所述的结合分子或根据权利要求18所述方法生产的结合分子的步骤。
22. 根据权利要求21所述的方法,其中所述浆细胞障碍选自:多发性骨髓瘤、浆细胞瘤、浆细胞白血病、巨球蛋白血症、淀粉样变性、华氏巨球蛋白血症、孤立性骨浆细胞瘤、髓外浆细胞瘤、骨硬化性骨髓瘤、重链病、意义不明确的单克隆丙种球蛋白病以及郁积型多发性骨髓瘤。
23. 根据权利要求21所述的方法,其中所述自身免疫性疾病是全身性红斑狼疮。
24. 一种试剂盒,所述试剂盒包含根据权利要求1至14中任一项所定义的结合分子、根据权利要求15所定义的核酸分子、根据权利要求16所定义的载体和/或根据权利要求17所定义的宿主细胞。
25. BCMA的表位簇3在结合分子生产中的用途,所述结合分子优选为能够结合至BCMA的抗体,其中BCMA的表位簇3对应于如SEQ ID NO:1002中所示序列的氨基酸残基24至41。
26. 一种用于生产抗体的方法,所述抗体优选为能够结合至BCMA的双特异性结合分子,所述方法包括:
 - (a) 用包含BCMA的表位簇3的多肽免疫动物,其中BCMA的表位簇3对应于如SEQ ID NO:1002中所示序列的氨基酸残基24至41,
 - (b) 获得所述抗体,和
 - (c) 可选地,将所述抗体转化为能够结合至人BCMA且优选结合至T细胞CD3受体复合物的双特异性结合分子。

BCMA和CD3的结合分子

技术领域

[0001] 本发明涉及包含第一和第二结合结构域的至少双特异性的结合分子,其中第一结合结构域能够与BCMA的表位簇3结合,且第二结合结构域能够与T细胞CD3受体复合物结合。此外,本发明提供编码所述结合分子的核酸序列,包含所述核酸序列的载体以及用所述载体转化或转染的宿主细胞。更进一步地,本发明提供生产本发明所述结合分子的方法,所述结合分子的医学用途以及包含所述结合分子的试剂盒。

背景技术

[0002] BCMA (B-细胞成熟抗原, TNFRSF17, CD269) 是一种属于TNF受体超家族的跨膜蛋白。BCMA最初报道为人成熟B淋巴细胞的高尔基体内的整合膜蛋白,即,作为细胞内蛋白 (Gras等, (1995) International Immunol 7 (7) :1093-1105),其表明BCMA看起来在B-细胞发育和稳态中具有重要作用。Gras等的发现可能与这样的事实有关,即Gras等描述的BCMA蛋白由于染色体易位是一种BCMA与IL-2之间的融合蛋白。同时,由于其与也称为TALL-1或TNFSF13B的配体BAFF (B细胞活化因子) 和APRIL (增殖诱导配体) 推测的必须相互作用,BCMA也被设定为对B-细胞的发育和稳态所必须的B-细胞标记物 (Schliemann等, (2001) Science 293 (5537) :2111-2114)。

[0003] BCMA的表达限于B-细胞谱系且主要存在于浆细胞和浆母细胞上,并在一定程度上存在于记忆B-细胞上,但是实际上不存在于外周和纯真B-细胞上。BCMA也在多发性骨髓瘤 (MM) 细胞上表达。BCMA与其家族成员跨膜激活剂及亲环蛋白配体作用因子 (TACI) 和TNF家族受体 (BAFF-R) 的B细胞活化因子一起调节体液免疫、B-细胞发育和稳态的不同方面。BCMA的表达出现在B-细胞分化作用的较后期并有利于浆母细胞和浆细胞在骨髓中的长期存活。小鼠中BCMA基因的靶向缺失不会影响成熟B-细胞的产生、体液免疫应答的质量和幅度、生发中心的形成以及短暂寿命的浆细胞的生成。然而,这种小鼠骨髓中长寿命浆细胞的数量显著降低,这表明了BCMA对其存活的重要性 (O' Connor等, 2004)。

[0004] 根据这一发现,BCMA也支持多发性骨髓瘤 (MM) 细胞的生长和存活。Novak等发现MM细胞系和最新分离的MM细胞在其细胞表面表达BCMA和TACI蛋白并且在其细胞表面具有BAFF-R蛋白的可变表达 (Novak等, (2004) Blood 103 (2) :689-694)。

[0005] 多发性骨髓瘤 (MM) 是第二大常见恶性血液病且其占所有癌症死亡例的2%。MM是一种异质性疾病并且多数是由t (11;14) 、t (4;14) 、t (8;14) 、del (13) 、del (17) (除其他外) 的染色体易位引起的 (Drach等, (1998) Blood92 (3) :802-809; Gertz等, (2005) Blood 106 (8) :2837-2840; Facon等., (2001) Blood 97 (6) :1566-1571)。MM受累患者可能经历因骨髓浸润、骨质破坏、肾衰竭、免疫缺陷以及癌症诊断的心理负担而经历多种与疾病相关的症状。截至2006年,MM的5年相对生存率约为34%,这表明MM是一种至今无治愈先例的难以治疗的疾病。

[0006] 令人振奋的新疗法,如化疗和干细胞移植的方法,已可供使用并且其能提高生存率,但是常常伴有有害的副作用,因此MM仍然难以治疗 (Lee等, (2004) J Natl Compr Canc

Netw 8 (4) :379-383)。迄今为止,对于多发性骨髓瘤患者而言两种最常用的治疗选择是类固醇、沙利度胺、来那度胺、硼替佐米或多种细胞毒素试剂的组合,和对于较年轻的患者采用高剂量化疗理念配合自体干细胞移植。

[0007] 多数的移植为自体型,即使用患者自身的细胞。这种移植,尽管不具有治愈性,但其显示延长选定患者的生命。其可在新诊断的患者中作为初始疗法或在复发时进行。有时为了适当的控制疾病,可能会建议选定患者采用一种以上的移植。

[0008] 用于治疗该疾病的化疗试剂是环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和美法仑,与免疫调节剂如沙利度胺(**Thalomid®**)、来那度胺(**Revlimid®**)、硼替佐米(**Velcade®**)和皮质类固醇(如地塞米松)的组合疗法已经成为用于治疗新确诊患者和化疗或移植失败的疾病晚期患者中骨髓瘤的重要选择。

[0009] 目前所用疗法通常是非治愈性的。因为高龄、其它严重疾病的存或其它身体上的限制,干细胞移植可能不是用于多数患者的选择。化疗仅能部分控制多发性骨髓瘤,且极少达到完全缓解。因此,迫切需要新的创新疗法。

[0010] Bellucci等(Blood, 2005; 105 (10))在已接受供者淋巴细胞输注(DLI)的多发性骨髓瘤患者中鉴别出了BCMA-特异性抗体。这些患者的血清能够介导由ADCC和CDC对BCMA-特异性细胞裂解并且仅在具有抗肿瘤应答的患者中检测到(4/9),而未在非应答患者中检测到(0/6)。作者推测,BCMA-特异性抗体的诱导作用有利于消除骨髓瘤细胞的消除和患者的长期缓解。

[0011] Ryan等(Mol.Cancer Ther. 2007; 6 (11))报道了一种拮抗型BCMA-特异性抗体的产生,其阻止与在正常和恶性B-细胞中强效促存活信号转导通路有关的NF- κ B活化。另外,该抗体在体外给多发性骨髓瘤细胞系赋予强效的抗体依赖细胞介导的细胞毒性(ADCC),这由Fc-工程化显著增强。

[0012] 在对抗血源性肿瘤或自身免疫性障碍方面的其它方法专注于BAFF和APRIL(即TNF配体超家族的配体)与其由BAFF和/或APRIL活化的受体TACI、BAFF-R和BCMA之间的相互作用。例如,通过将人免疫球蛋白的Fc-结构域与Zymogenetics公司的TACI融合产生了阿塞西普(TACI-Ig),来中和这两种配体并阻止受体的活化。阿塞西普目前正处于用于治疗系统性红斑狼疮(SLE, 第III期)多发性硬化症(MS, 第II期)及类风湿性关节炎(RA, 第II期)的临床试验中,以及处于用于治疗B细胞恶性肿瘤慢性淋巴细胞白血病(CLL)、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)及MM的第I期临床试验中。在临床前研究中,阿塞西普在体外(Moreaux等,Blood, 2004, 103)和体内(Yaccoby等,Leukemia, 2008, 22, 406-13)降低了初始MM细胞和MM细胞系的生长和存活,这表明了TACI配体对于MM细胞的相关性。由于多数MM细胞及其衍生的细胞系都表达BCMA和TACI,两者的受体可能有利于配体介导的生长与存活。这些数据表明,对BCMA和TACI的拮抗作用可能有益于浆细胞障碍的治疗。另外,已经描述了与TACI交叉反应的BCMA-特异性抗体(WO 02/066516)。

[0013] 人类基因组科学公司和葛兰素史克已经开发出一种称为贝利木单抗的靶向BAFF的抗体。贝利木单抗阻断可溶性BAFF与其受体BAFF-R、BCMA及TACI在B细胞上的结合。贝利木单抗不直接结合B细胞,但是通过结合BAFF,贝利木单抗抑制包括自体反应性B细胞的B细胞的存活,并减少B细胞分化为产生免疫球蛋白的浆细胞。

[0014] 然而,尽管存在BCMA、BAFF-R和TACI(即属于TNF受体超家族的B细胞受体)及其配

体BAFF和APRIL服从在对抗癌症和/或自身免疫性障碍中的治疗方案这一事实,仍然需要具有用于治疗这种医学病症的其它可用选择。

发明内容

[0015] 因此,本文提供了一种结合分子形式的用于解决这一问题的手段和方法,该结合分子为至少双特异性的,具有一个与细胞毒性细胞(即细胞毒性T细胞)结合的结合结构域和与BCMA结合的第二结合结构域。

[0016] 因此,本发明的第一个方面提供一种包含第一和第二结合结构域的至少双特异性的结合分子,其中

[0017] (a) 第一结合结构域能够结合至BCMA的表位簇3 (CQLRCSSNTPPLTCQRYC) (SEQ ID NO:1016) ;和

[0018] (b) 第二结合结构域能够结合至T细胞CD3受体复合物;和其中BCMA的表位簇3对应于如SEQ ID NO:1002所示序列的氨基酸残基24至41。

[0019] 需要注意的是,除非本文另有明确说明,本文所用单数形式“一种”、“一个”和“该”包含所提及的复数形式。因而,例如,提到“一种试剂”包括此类不同试剂的一种或多种,及提到“该方法”包括提到本领域普通技术人员已知的能够修饰或取代本文所述方法的等同步骤和方法。

[0020] 除非本文另有说明,一系列要素前的术语“至少”应理解为是指这一系列的每个要素。本领域技术人员采用不超出常规实验即能认识到或确定许多与本文描述的本发明具体实施方案的等同情况。本发明旨在涵盖这些等同情况。

[0021] 本文所用术语“和/或”包括“和”、“或”及“所述术语连接的要素的所有或任意其它组合”的含义。

[0022] 本文所用术语“大约”或“接近”表示在给出值或范围的±20%内,优选在±15%内,更优选在±10%内,最优选在±5%内。

[0023] 在本文整个说明书及以下的权利要求书中,除非上下文另有所指,词语“包含(comprise)”及其变形如“包含(comprises)”和“包含(comprising)”应理解为意指包括所述整数或步骤或者整数或步骤的组,但不排除任意其它整数或步骤或者整数或步骤的组。本文所用术语“包含”又可用术语“含有”或“包括”替代,或本文所用术语有时可用术语“具有”替代。

[0024] 本文所用“由....组成”排除未在要求保护的要素中具体提到的任一要素、步骤或成分。当本文使用“基本上由....组成”时不排除对权利要求的基本和新特征没有重大影响的材料或步骤。

[0025] 在本文每个实例中任一术语“包含”、“基本上由...组成”和“由...组成”可用其它二词中任一取代。

[0026] 表位簇3是由BCMA的胞外结构域组成。“BCMA的胞外结构域”或“BCMA ECD”是指基本上不含BCMA跨膜结构域及胞质结构域的BCMA的一种形式。技术人员可以理解,鉴定的本发明所述BCMA多肽的跨膜结构域是根据本领域用于识别这种疏水结构域的常规采用标准进行鉴别的。跨膜结构域的精确边界可以变化,但最可能在本文具体提及的结构域的任一末端处变化不超过约5个氨基酸。优选的BCMA ECD示于SEQ ID NO:1007。

[0027] T细胞CD3受体复合物是一种蛋白质复合物,由四个不同的链组成。在哺乳动物中,该复合物包含一个CD3 γ 链、一个CD3 δ 链及两个CD3 ϵ (epsilon) 链。这些链与称为T细胞受体(TCR)的分子和 ζ 链结合从而在T淋巴细胞中产生活化信号。

[0028] 由双特异性分子通过募集T细胞导致的靶细胞的重新定向裂解涉及溶细胞突触的形成和穿孔素及颗粒酶的传递。参与的T细胞能够进行连续的靶细胞裂解,且不会受到干扰肽抗原处理及传递的免疫逃逸机制或克隆T细胞分化的影响;参见,例如,WO 2007/042261。

[0029] 从本发明公开的意义上说,术语“结合分子”表示能够(特异性地)与靶分子BCMA和CD3结合、相互作用或识别的任意分子。根据本发明所述,优选的结合分子是多肽。该种多肽可包括蛋白质性部分和非蛋白质性部分(如化学连接基或化学交联剂,如戊二醛)。

[0030] 如此说来,结合分子为所述一种或多种结合结构域提供了支架,从而使所述结合结构域能与靶分子BCMA和CD3结合/相互作用。例如,这种支架可以由蛋白质A提供,特别是其Z-结构域(亲和体)、ImmE7(免疫蛋白)、BPTI/APPI(库尼茨结构域)、Ras-结合蛋白AF-6(PDZ-结构域)、卡律布德蝎毒素(蝎毒素)、CTLA-4、Min-23(打结素)、脂质运载蛋白(anticalin)、新制癌菌素、纤连蛋白结构域、锚蛋白共有重复结构域或硫氧还原蛋白(Skerra, Curr. Opin. Biotechnol. 18, 295-304 (2005); Hosse等, Protein Sci. 15, 14-27 (2006); Nicaise等, Protein Sci. 13, 1882-1891 (2004); Nygren和Uhlen, Curr. Opin. Struc. Biol. 7, 463-469 (1997))。优选的结合分子是抗体。设想到,结合分子由噬菌体展示或文库筛选方法产生(或可得到),而不是通过将CDR序列从预先存在的(单克隆)抗体嫁接到支架中,所述支架例如本文所公开的支架。

[0031] 本文所用术语“双特异性”是指包含至少第一和第二结合结构域的结合分子,其中第一结合结构域能够与一个抗原或靶标结合,第二结合结构域能够与另一抗原或靶标结合。本发明所述“结合分子”也包含多特异性结合分子,如三特异性结合分子,后者包含三个结合结构域。

[0032] 也设想到,本发明所述结合分子除其与靶分子BCMA和CD3结合的功能外还具有其它功能。在这种情况下,结合分子是三-或多功能结合分子,其通过与BCMA结合靶向浆细胞,通过与CD3结合介导细胞毒性T细胞的活性并提供进一步的功能,如功能完整的Fc恒定结构域通过募集效应细胞如NK细胞、标记(荧光等)、治疗剂如毒素或放射性核素和/或增强血清半衰期等方法来介导抗体-依赖性的细胞毒性。

[0033] 术语“结合结构域”与本发明联合表征这样的结构域,该结构域能够特异性与靶分子BCMA和CD3上给定的靶表位或给定靶位点结合/相互作用。

[0034] 结合结构域可源自结合结构域供体,如抗体、蛋白质A、ImmE7(免疫蛋白)、BPTI/APPI(库尼茨结构域)、Ras-结合蛋白AF-6(PDZ-结构域)、卡律布德蝎毒素(蝎毒素)、CTLA-4、Min-23(打结素)、脂质运载蛋白(anticalin)、新制癌菌素、纤连蛋白域、锚蛋白共有重复结构域或硫氧还原蛋白(Skerra, Curr. Opin. Biotechnol. 18, 295-304 (2005); Hosse等, Protein Sci. 15, 14-27 (2006); Nicaise等, Protein Sci. 13, 1882-1891 (2004); Nygren和Uhien, Curr. Opin. Struc. Biol. 7, 463-469 (1997))。优选的结合结构域源自抗体。设想到,本发明所述结合结构域包括至少前述结合结构域的任一的所述部分,要求该部分与靶分子BCMA和CD3上给定的靶表位或给定靶位点结合/相互作用。

[0035] 设想到,前述结合结构域供体的结合结构域以这些供体的这一部分为特征,该部

分负责结合相应的靶标,即当这一部分从结合结构域供体移除时,所述供体就失去了其结合能力。“失去”是指与结合供体相比结合能力至少下降50%。绘制这些结合位点的图谱的方法为本领域熟知的——因此,其在本领域技术人员定位/绘制结合结构域供体的结合位点且由此从相应的结合结构域供体“衍生”出所述结合结构域的标准知识范围内。

[0036] 术语“表位”是指与结合结构域特异性结合的抗原上的位点,如抗体或免疫球蛋白或者抗体或免疫球蛋白的衍生物或片段。“表位”为抗原性的,因此本文所述术语表位有时也指“抗原性结构”或“抗原决定簇”。因此,所述结合结构域为“抗原-相互作用-位点”。所述结合/相互作用也可理解为定义“特异性识别”。在一个实例中,所述与靶分子BCMA和CD3上给定的靶表位或给定靶位点(特异性)结合/相互作用的结合结构域是抗体或免疫球蛋白,且所述结合结构域为抗体或免疫球蛋白的VH和/或VL区。

[0037] “表位”既可由邻接氨基酸也可由蛋白质的三级折叠而并列的非邻接氨基酸形成。“线性表位”是其中氨基酸一级序列含有识别表位的表位。在一个特定的序列中,线性表位通常包括至少3个或至少4个、更通常至少5个或6个或至少7个、例如约8个至约10个氨基酸。

[0038] 与线性表位相比,“构象表位”是这样的表位,其中包含所述表位的氨基酸一级序列不是识别的表位的唯一定义部件(如,其中氨基酸的一级序列不一定被结合结构域识别的表位)。典型的构象表位相对于线性表位包含数量增加的氨基酸。关于构象表位的识别,所述结合结构域识别抗原、优选多肽或蛋白质或其片段的三维结构(在本发明的上下文中,任一结合结构域的抗原包含在BCMA蛋白内)。例如,当蛋白分子折叠形成三维结构时,形成构象表位的某些氨基酸和/或多肽骨架成为并列形式,从而使该抗体能够识别所述表位。确定表位构象的方法包括、但不限于,X-射线晶体学、二维核磁共振(2D-NMR)谱和定点自旋标记法及电子顺磁共振(EPR)光谱。另外,本文提供的实例描述了检测给定结合结构域是否与给定蛋白、特别是BCMA的一个或多个表位簇结合的进一步的方法。

[0039] 一方面,本发明所述第一结合结构域能够结合至人BCMA、优选人BCMAECD的表位簇3。因此,当人BCMA蛋白中的相应表位簇与鼠BCMA蛋白中的相应表位簇交换时(产生包含人BCMA的构建体,其中人表位簇3由鼠表位簇3替代;参见SEQ ID NO:1011),会出现结合结构域的结合降低。与人BCMA蛋白中的相应表位簇相比,并将与人BCMA蛋白中相应表位结合设定为100%,则所述降低优选为至少10%、20%、30%、40%、50%;更优选为至少60%、70%、80%、90%、95%或甚至100%。设想到前述人BCMA/鼠BCMA嵌合体在CHO细胞中表达。还可设想到人BCMA/鼠BCMA嵌合体与跨膜结构域和/或不同膜结合蛋白如EpCAM的胞质结构域融合;参见图2a。

[0040] 一种测试这种由于与非人(如鼠)BCMA抗原的相应表位簇交换导致的结合损失的方法描述于所附实施例中,具体在实施例1-3中。另一种测定靶抗原的特异性残基对于被给定的结合分子或结合结构域识别的贡献的方法是丙氨酸扫描(如参见,Morrison KL & Weiss GA.Cur Opin Chem Biol.2001 Jun;5 (3) :302-7),其中每个待分析的残基例如通过定点诱变被丙氨酸替代。采用丙氨酸的原因在于其体积小、化学惰性、甲基官能团,仍然能够模拟其它多种氨基酸所具有的二级结构参照。在希望保留突变残基尺寸的情况下,有时可使用大体积的氨基酸如缬氨酸或亮氨酸。丙氨酸扫描法是一种已经使用很长时间的成熟技术。

[0041] 本文所用术语“表位簇”表示位于抗原的限定邻接部分中的表位的整体。表位簇可

以包含一个、两个或更多个表位。在本文中本发明所定义的在BCMA胞外结构域中的表位簇如上所述并示于表1。

[0042] 术语“(能够)与...结合”、“特异性识别”、“指向”和“与...相互作用”是指与依照本发明所述结合结构域能够特异性与表位的一个或多个、优选至少两个、更优选至少三个且最优选至少四个氨基酸结合。

[0043] 本文所用术语“特异性相互作用”、“特异性结合”或“特异性的结合”是指结合结构域对特定蛋白或抗原表现出可估量的亲和性，并且通常不会对除BCMA或CD3之外的蛋白质或抗原表现出显著的反应性。“可估量的亲和性”包括以约 10^{-6} M (KD) 或更强的亲和性结合。优选地，当结合亲和性为约 10^{-12} 至 10^{-8} M、 10^{-12} 至 10^{-9} M、 10^{-12} 至 10^{-10} M、 10^{-11} 至 10^{-8} M、优选为约 10^{-11} 至 10^{-9} M时，所述结合被认为是特异性的。尤其是通过将所述结合结构域与靶蛋白或抗原的反应与所述结合结构域与除BCMA或CD3之外的蛋白质或抗原的反应进行比较，可以测定结合结构域是否特异性与靶标反应或结合。优选地，本发明所述结合结构域基本上不结合或不能结合除BCMA或CD3以外的蛋白质或抗原(即，第一结合结构域不能与BCMA以外的蛋白质结合且第二结合结构域不能与CD3以外的蛋白质结合)。

[0044] 术语“基本上不结合”或“不能结合”是指本发明所述结合结构域不结合除BCMA或CD3之外的另一蛋白质或抗原，即当与BCMA或CD3的结合分别设定为100%时，该结合结构域与除BCMA或CD3以外的蛋白或抗原表现出的反应性不超过30%，优选不超过20%，更优选不超过10%，特别优选不超过9%、8%、7%、6%或5%。

[0045] 人们认为特异性结合受到结合结构域和抗原的氨基酸序列中的特异性基序的影响。因此，结合的发生是由于其一级二级和/或三级结构以及所述结构的二级修饰的结果。抗原-相互作用-位点与其特异性抗原之间的特异性相互作用可能导致所述位点与抗原的单一结合。另外，作为另外一种选择或除此之外，抗原-相互作用-位点与其特异性抗原的特异性相互作用可能导致信号的启动，如由于抗原构象的改变、抗原寡聚化等的诱导等。

[0046] 一方面，本发明的第一结合结构域结合至人BCMA的表位簇3并且还能够结合至猕猴(macaque)BCMA(如来自恒河猕猴(Macaca mulatta) (SEQ ID NO:1017) 或马来猴(Macaca fascicularis) (SEQ ID NO:1017) 的BCMA)的表位簇3。设想第一结合结构域结合或不能结合鼠BCMA。

[0047] 因此，在一个实施方案中，结合至人BCMA、特别是与BCMA胞外蛋白结构域的表位簇3(由示于SEQ ID NO:1002的人序列的氨基酸残基24至41形成)的结合结构域也与猕猴BCMA、特别是与BCMA胞外蛋白结构域的表位簇3(由示于SEQ ID NO:1006的猕猴BCMA序列的氨基酸残基24至41形成)结合。

[0048] 在一个实施方案中，结合分子的第一结合结构域能够结合至BCMA的表位簇3，其中BCMA的表位簇3对应于SEQ ID NO:1002所示序列(人BCMA全长多肽)的氨基酸残基24至41或SEQ ID NO:1007(人BCMA胞外结构域:SEQ ID NO:1002的氨基酸1-54)。

[0049] 本发明的一方面，作为另外一种选择或除此之外，结合分子的第一结合结构域能够结合至白鬚狨(Calithrix jacchus)、绒顶柽柳猴(Saguinus oedipus)和/或松鼠猴(Saimiri sciureus)BCMA的表位簇3。

[0050] 蛋白质(包含其片段，优选生物活性片段，以及通常具有少于30个氨基酸的肽)包含通过共价肽键彼此相连的一个或多个氨基酸(从而产生一个氨基酸链)。本文所用术语

“多肽”描述了一组由超过30个氨基酸组成的分子。多肽可更进一步形成多聚体如二聚体、三聚体及更高的低聚体,即由多于一个多肽分子组成。形成此类二聚体或三聚体等的多肽分子可以相同或不同。这种多聚体对应的较高阶结构因此称为同源二聚体或异源二聚体,同源三聚体或异源三聚体等。一个异源多聚体的实例是抗体分子,在其天然存在的形式中由两个相同的轻多肽链和两个相同的重多肽链组成。术语“多肽”和“蛋白质”也指经天然修饰的多肽/蛋白,其中所述修饰由如蛋白质翻译后修饰(如糖基化、乙酰化、磷酸化等)产生。本文所提到的“多肽”也指经化学修饰,如经聚乙二醇化。这些修饰是本领域熟知的。

[0051] 本发明的另一方面,第二结合结构域能够结合至CD3 ϵ 。在本发明的另一方面,第二结合结构域能够结合至人CD3和猕猴CD3,优选能够结合至人CD3 ϵ 和猕猴CD3 ϵ 。作为另外一种选择或除此之外,第二结合结构域能够结合至白冕狨、绒顶柽柳猴和/或松鼠猴的CD3 ϵ 。依据这些实施方案,本发明所述结合分子的一个或两个结合结构域优选地对灵长类动物哺乳动物目成员具有跨物种特异性。跨物种特异性CD3结合结构域描述于如WO2008/119567中。

[0052] 对本发明的结合分子特别优选的是:能够结合至T细胞CD3受体复合物的第二结合结构域包含VL区,所述VL区含有选自下列的CDR-L1、CDR-L2以及CDR-L3:

[0053] (a) 如WO 2008/119567的SEQ ID NO:27中所示的CDR-L1、如WO 2008/119567的SEQ ID NO:28中所示的CDR-L2以及如WO 2008/119567的SEQ ID NO:29中所示的CDR-L3;

[0054] (b) 如WO 2008/119567的SEQ ID NO:117中所示的CDR-L1、如WO 2008/119567的SEQ ID NO:118中所示的CDR-L2以及如WO 2008/119567的SEQ ID NO:119中所示的CDR-L3;以及

[0055] (c) 如WO 2008/119567的SEQ ID NO:153中所示的CDR-L1、如WO 2008/119567的SEQ ID NO:154中所示的CDR-L2以及如WO 2008/119567的SEQ ID NO:155中所示的CDR-L3。

[0056] 在本发明的结合分子的一个可选择的优选实施方案中,能够与T细胞CD3受体复合物结合的第二结合结构域包含VH区,所述VH区含有选自下列的CDR-H1、CDR-H2以及CDR-H3:

[0057] (a) 如WO 2008/119567的SEQ ID NO:12中所示的CDR-H1、如WO 2008/119567的SEQ ID NO:13中所示的CDR-H2以及如WO 2008/119567的SEQ ID NO:14中所示的CDR-H3;

[0058] (b) 如WO 2008/119567的SEQ ID NO:30中所示的CDR-H1、如WO 2008/119567的SEQ ID NO:31中所示的CDR-H2以及如WO 2008/119567的SEQ ID NO:32中所示的CDR-H3;

[0059] (c) 如WO 2008/119567的SEQ ID NO:48中所示的CDR-H1、如WO 2008/119567的SEQ ID NO:49中所示的CDR-H2以及如WO 2008/119567的SEQ ID NO:50中所示的CDR-H3;

[0060] (d) 如WO 2008/119567的SEQ ID NO:66中所示的CDR-H1、如WO 2008/119567的SEQ ID NO:67中所示的CDR-H2以及如WO 2008/119567的SEQ ID NO:68中所示的CDR-H3;

[0061] (e) 如WO 2008/119567的SEQ ID NO:84中所示的CDR-H1、如WO 2008/119567的SEQ ID NO:85中所示的CDR-H2以及如WO 2008/119567的SEQ ID NO:86中所示的CDR-H3;

[0062] (f) 如WO 2008/119567的SEQ ID NO:102中所示的CDR-H1、如WO 2008/119567的SEQ ID NO:103中所示的CDR-H2以及如WO 2008/119567的SEQ ID NO:104中所示的CDR-H3;

[0063] (g) 如WO 2008/119567的SEQ ID NO:120中所示的CDR-H1、如WO 2008/119567的SEQ ID NO:121中所示的CDR-H2以及如WO 2008/119567的SEQ ID NO:122中所示的CDR-H3;

[0064] (h) 如WO 2008/119567的SEQ ID NO:138中所示的CDR-H1、如WO 2008/119567的

SEQ ID NO:139中所示的CDR-H2以及如WO 2008/119567的SEQ ID NO:140中所示的CDR-H3；
[0065] (i) 如WO 2008/119567的SEQ ID NO:156中所示的CDR-H1、如WO 2008/119567的SEQ ID NO:157中所示的CDR-H2以及如WO 2008/119567的SEQ ID NO:158中所示的CDR-H3；以及

[0066] (j) 如WO 2008/119567的SEQ ID NO:174中所示的CDR-H1、如WO 2008/119567的SEQ ID NO:175中所示的CDR-H2以及如WO 2008/119567的SEQ ID NO:176中所示的CDR-H3。

[0067] 本发明的结合分子进一步优选的是,能够结合至T细胞CD3受体复合物的第二结合结构域包含VL区,所述VL区选自如WO 2008/119567的SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:161或SEQ ID NO:165中所示的VL区。

[0068] 可选择地优选的是,能够结合至T细胞CD3受体复合物的第二结合结构域包含VH区,所述VH区选自如WO 2008/119567的SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:145、SEQ ID NO:159、SEQ ID NO:163、SEQ ID NO:177或SEQ ID NO:181中所示的VH区。

[0069] 更优选地,本发明的结合分子的特征在于能够结合至T细胞CD3受体复合物的第二结合结构域,所述第二结合结构域包含选自下列的VL区和VH区：

[0070] (a) 如WO 2008/119567的SEQ ID NO:17或SEQ ID NO:21中所示的VL区以及如WO 2008/119567的SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:19中所示的VH区；

[0071] (b) 如WO 2008/119567的SEQ ID NO:35或SEQ ID NO:39中所示的VL区以及如WO 2008/119567的SEQ ID NO:33或SEQ ID NO:37中所示的VH区；

[0072] (c) 如WO 2008/119567的SEQ ID NO:53或SEQ ID NO:57中所示的VL区以及如WO 2008/119567的SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:55中所示的VH区；

[0073] (d) 如WO 2008/119567的SEQ ID NO:71或SEQ ID NO:75中所示的VL区以及如WO 2008/119567的SEQ ID NO:69或SEQ ID NO:73中所示的VH区；

[0074] (e) 如WO 2008/119567的SEQ ID NO:89或SEQ ID NO:93中所示的VL区以及如WO 2008/119567的SEQ ID NO:87或SEQ ID NO:91中所示的VH区；

[0075] (f) 如WO 2008/119567的SEQ ID NO:107或SEQ ID NO:111中所示的VL区以及如WO 2008/119567的SEQ ID NO:105或SEQ ID NO:109中所示的VH区；

[0076] (g) 如WO 2008/119567的SEQ ID NO:125或SEQ ID NO:129中所示的VL区以及如WO 2008/119567的SEQ ID NO:123或SEQ ID NO:127中所示的VH区；

[0077] (h) 如WO 2008/119567的SEQ ID NO:143或SEQ ID NO:147中所示的VL区以及如WO 2008/119567的SEQ ID NO:141或SEQ ID NO:145中所示的VH区；

[0078] (i) 如WO 2008/119567的SEQ ID NO:161或SEQ ID NO:165中所示的VL区以及如WO 2008/119567的SEQ ID NO:159或SEQ ID NO:163中所示的VH区；以及

[0079] (j) 如WO 2008/119567的SEQ ID NO:179或SEQ ID NO:183中所示的VL区以及如WO 2008/119567的SEQ ID NO:177或SEQ ID NO:181中所示的VH区。

[0080] 根据本发明的结合分子的一个优选的实施方案,特别是在结合至T细胞CD3受体复合物的第二结合结构域中,成对的VH-区和VL-区呈单链抗体(scFv)的形式。该VH和VL区以

VH-VL或VL-VH的次序排列。优选地,该VH-区的N-端被定位到连接序列。该VL-区的C-端被定位到连接序列。

[0081] 本发明的如上所述的结合分子的一个优选实施方案的特征在于:能够结合至T细胞CD3受体复合物的第二结合结构域,所述第二结合结构域包含选自如WO 2008/119567的SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:149、SEQ ID NO:151、SEQ ID NO:167、SEQ ID NO:169、SEQ ID NO:185或SEQ ID NO:187的氨基酸序列。

[0082] 第一结合结构域对于人BCMA的亲和性优选 $\leq 15\text{nM}$,更优选 $\leq 10\text{nM}$,甚至更优选 $\leq 5\text{nM}$,甚至更优选 $\leq 1\text{nM}$,甚至更优选 $\leq 0.5\text{nM}$,甚至更优选 $\leq 0.1\text{nM}$,最优选 $\leq 0.05\text{nM}$ 。第一结合结构域对于猕猴BCMA的亲和性优选 $\leq 15\text{nM}$,更优选 $\leq 10\text{nM}$,甚至更优选 $\leq 5\text{nM}$,甚至更优选 $\leq 1\text{nM}$,甚至更优选 $\leq 0.5\text{nM}$,甚至更优选 $\leq 0.1\text{nM}$,最优选的 $\leq 0.05\text{nM}$ 或甚至 $\leq 0.01\text{nM}$ 。亲和性的测定可以采用如实施例中描述的Biacore分析法或Scatchard分析法。结合至猕猴BCMA相对于结合至人BCMA的亲和性差距优选为[1:10-1:5]或[5:1-10:1],更优选为[1:5-5:1],以及最优选为[1:2-3:1]或甚至[1:1-3:1]。其它测定亲和性的方法是本领域技术人员熟知的。

[0083] 由BCMA/CD3双特异性结合分子介导的细胞毒性可以采用多种方法测定。效应细胞可以是例如经刺激富集了(人)CD8的阳性T细胞或未经刺激的(人)外周血单核细胞(PBMC)。如果靶细胞是源自猕猴或表达猕猴BCMA或用猕猴BCMA转染的,则效应细胞也应当是源自猕猴的,如猕猴T细胞系,例如4119LnPx。靶细胞应当表达BCMA(至少应当表达BCMA的胞外域),如人或猕猴的BCMA。靶细胞可以是用BCMA(如人或猕猴BCMA)稳定地或瞬时地转染的细胞系(如CHO)。或者,靶细胞也可以是BCMA阳性天然表达细胞系,如人多发性骨髓瘤细胞系L363或NCI-H929。通常,靶细胞系在细胞表面表达BCMA水平越高,预期EC₅₀值则越小。效应物与靶细胞比(E:T)通常为约10:1,但是也可以发生变化。BCMA/CD3双特异性结合分子的细胞毒性活性可以通过51-铬释出分析法(培养时间约为18小时)或基于FACS的细胞毒性分析法(培养时间约为48小时)测定。也可以修改分析方法的培养时间(即细胞毒性反应)。其它测定细胞毒性的方法是本领域技术人员所熟知的,包括MTT或MTS分析法、包含生物发光分析法的基于ATP的分析法、硫酸若丹明B(SRB)分析法、WST分析法、克隆生成实验及ECIS技术。

[0084] 由本发明的BCMA/CD3双特异性结合分子介导的细胞毒性活性的测定优选采用基于细胞毒性的分析法。细胞毒性活性用对应于半数最大有效浓度(是指诱导细胞毒性反应在基线浓度与最大浓度之间的一半的结合分子的浓度)的EC₅₀值表示。BCMA/CD3双特异性结合分子的EC₅₀值优选是 $\leq 20.000\text{pg/ml}$,更优选是 $\leq 5000\text{pg/ml}$,甚至更优选是 $\leq 1000\text{pg/ml}$,甚至更优选是 $\leq 500\text{pg/ml}$,甚至更优选是 $\leq 350\text{pg/ml}$,甚至更优选是 $\leq 320\text{pg/ml}$,甚至更优选是 $\leq 250\text{pg/ml}$,甚至更优选是 $\leq 100\text{pg/ml}$,甚至更优选是 $\leq 50\text{pg/ml}$,甚至更优选是 $\leq 10\text{pg/ml}$,最优选是 $\leq 5\text{pg/ml}$ 。

[0085] 上述给出的任一EC₅₀值都能与基于细胞的细胞毒性分析法所示的任一方案组合。例如,当(人)CD8阳性T细胞或猕猴T细胞系用作效应细胞时,BCMA/CD3双特异性结合分子的EC₅₀值优选是 $\leq 1000\text{pg/ml}$,更优选是 $\leq 500\text{pg/ml}$,甚至更优选是 $\leq 250\text{pg/ml}$,甚至更优选是 $\leq 100\text{pg/ml}$,甚至更优选是 $\leq 50\text{pg/ml}$,甚至更优选是 $\leq 10\text{pg/ml}$,最优选的是 $\leq 5\text{pg/ml}$ 。如

果在此分析法中靶细胞为(人或猕猴)BCMA转染细胞如CHO细胞,BCMA/CD3双特异性结合分子的EC₅₀值优选是≤150pg/ml,更优选是≤100pg/ml,甚至更优选是≤50pg/ml,甚至更优选是≤30pg/ml,甚至更优选是≤10pg/ml,最优选是≤5pg/ml。

[0086] 如果靶细胞为BCMA阳性天然表达细胞系,则EC₅₀值优选是≤350pg/ml,更优选是≤320pg/ml,甚至更优选是≤250pg/ml,甚至更优选是≤200pg/ml,甚至更优选是≤100pg/ml,甚至更优选是≤150pg/ml,甚至更优选是≤100pg/ml,最优选是≤50pg/ml或更小。

[0087] 当(人)PBMC用作效应细胞时,BCMA/CD3双特异性结合分子的EC₅₀值优选是≤1000pg/ml,更优选是≤750pg/ml,更优选是≤500pg/ml,甚至更优选是≤350pg/ml,甚至更优选是≤320pg/ml,甚至更优选是≤250pg/ml,甚至更优选是≤100pg/ml,最优选的是≤50pg/ml或更小。

[0088] 在一个特别优选的实施方案中,本发明的BCMA/CD3双特异性结合分子的特征在于EC₅₀值为≤350pg/ml或更小,更优选为≤320pg/ml或更小。在这一实施方案中靶细胞为L363细胞,效应细胞为未经刺激的人PBMC。本领域技术人员无需再费周折即可知道EC₅₀值的测定方法。另外,本说明书教导了一种如何测定EC₅₀值的具体说明;参见例如下文的实施例8.3。适宜的操作程序如下:

[0089] a) 通过Ficoll密度梯度离心法从富集了淋巴细胞的制备物(血沉棕黄层)中制备人外周血单核细胞(PBMC)

[0090] b) 可选地用Dulbecco's PBS (Gibco) 洗涤

[0091] c) 通过用红细胞裂解缓冲液(155mM NH₄Cl, 10mM KHCO₃, 100μM EDTA) 培养从PBMC中移除残留的红细胞

[0092] d) 耗竭CD14⁺细胞和NK细胞

[0093] e) 使用如LS柱(Miltenyi Biotec, #130-042-401) 分离CD14/CD56阴性细胞

[0094] f) 在不具有CD14+/CD56+细胞的情况下,采用如RPMI完全培养基,在37℃培养箱中培养PBMC直至使用,所述RPMI完全培养基即增加了10%FBS (Biochrom AG, #S0115)、1x非必需氨基酸 (Biochrom AG, #K0293)、10mM Hepes缓冲液 (Biochrom AG, #L1613)、1mM丙酮酸钠 (Biochrom AG, #L0473) 和100U/mL青霉素/链霉素 (Biochrom AG, #A2213) 的RPMI1640 (Biochrom AG, #FG1215)。

[0095] g) 标记靶细胞

[0096] h) 效应细胞与靶细胞混合,优选以等体积混合,从而得到E:T细胞比为10:1

[0097] i) 添加结合分子,优选在一系列稀释溶液中添加

[0098] j) 在CO₂浓度为7%的加湿培养箱中培养48小时

[0099] k) 如通过添加最终浓度为1μg/mL碘化丙啶(PI),采用如流式细胞术监测靶细胞膜的完整性

[0100] 1) 如依据如下公式计算EC₅₀:

$$[0101] \text{细胞毒性} [\%] = \frac{n_{\text{死亡靶细胞}}}{n_{\text{靶细胞}}} \times 100$$

[0102] n=事件数目

[0103] 使用GraphPad Prism 5软件(Graph Pad Software, San Diego),将细胞毒性百分比针对相应的双特异性抗体浓度作图。采用用于评估具有固定斜率的S型剂量响应曲线的

四参数logistic回归模型进行剂量响应曲线分析，并计算EC50值。

[0104] 如上所述，优选地，本发明的结合分子的特征在于EC50 (pg/ml) 为350或更小，优选为320或更小。

[0105] 本发明还涉及本文描述的结合分子，其特征在于EC50 (pg/ml)，其相当于BCMA/CD3 双特异性结合分子BCMA-83xCD3、BCMA-62xCD3、BCMA-5xCD3、BCMA-98xCD3、BCMA-71xCD3、BCMA-34xCD3、BCMA-74xCD3、BCMA-20xCD3中任一的EC50 (pg/ml)。为了测定如本文描述的结合分子的EC50是否相当于BCMA-83xCD3、BCMA-62xCD3、BCMA-5xCD3、BCMA-98xCD3、BCMA-71xCD3、BCMA-34xCD3、BCMA-74xCD3、BCMA-20xCD3中任一的EC50，设想到在EC50值的测定中使用相同的分析方法。术语“相当于”包括相应EC50值的偏差为+/-10%，优选为+/-7.5%，更优选为+/-5%，甚至更优选为+/-2.5%。

[0106] 在上述分析方法中用作“参照”结合分子的BCMA/CD3双特异性结合分子即BCMA-83xCD3、BCMA-62xCD3、BCMA-5xCD3、BCMA-98xCD3、BCMA-71xCD3、BCMA-34xCD3、BCMA-74xCD3、BCMA-20xCD3优选在CHO细胞中产生。

[0107] 单个BCMA/CD3双特异性结合分子(如抗体)的单体同种型和二聚同种型之间的细胞毒性活性的差异被称为“效力差距”。这种效力差距可以用分子的单体与二聚体形式的EC50之间的比值计算。本发明的BCMA/CD3双特异性结合分子的效力差距优选≤5，更优选≤4，甚至更优选≤3，甚至更优选≤2，最优选≤1。

[0108] 优选地，本发明的BCMA/CD3双特异性结合分子不会与人BAFF-R和/或人TACI结合、相互作用、识别或交叉反应。测定与人BAFF-R和/或人TACI的交叉反应的方法公开在实施例9中。

[0109] 还优选地，本发明的BCMA/CD3双特异性结合分子在多次冻结/解冻循环后仍呈现出很低的二聚体转化作用。例如在三次冻结/解冻循环后，二聚体的百分数优选≤5%，更优选≤4%，甚至更优选≤3%，甚至更优选≤2.5%，甚至更优选≤2%，甚至更优选≤1.5%，最优选≤1%。根据实施例16可以实施冻结/解冻循环和二聚体百分数的测定。

[0110] 优选地，本发明的BCMA/CD3双特异性结合分子(如抗体)呈现出良好的热稳定性，其熔解温度高于60°C。

[0111] 可以通过进行血浆干扰测试来测定BCMA/CD3双特异性结合分子(如抗体)与人血浆蛋白潜在的相互作用(参见例如实施例18)。在一个优选的实施方案中，由血浆蛋白介导的BCMA/CD3双特异性结合分子的靶向结合没有显著性下降。相对血浆干扰值优选≤2。

[0112] 进一步设想到，本发明的BCMA/CD3双特异性结合分子能够表现出治疗效果或抗肿瘤活性。这一特性可以在如实施例19的研究中进行评估(晚期人肿瘤异种移植模型)。本领域技术人员知道如何修饰或调整本研究中的某些参数，如注射肿瘤细胞的数量、注射的部位、移植的人T细胞的数量、BCMA/CD3双特异性结合分子的给药量，以及时间轴，而仍达到有意义的和可再现的结果。优选地，所述肿瘤生长抑制的T/C[%]为70或60或更低，更优选为50或40或更低，甚至更优选至少为30或20或更低，最优选为10或更低、5或更低或者甚至2.5或更低。

[0113] 优选地，本发明的BCMA/CD3双特异性结合分子不会诱导/介导或者不会实质上诱导/介导BCMA阴性细胞如HL60、MES-SA及SNU-16的裂解。术语“不会诱导裂解”或“不会实质上诱导裂解”、“不会介导裂解”或“不会实质上介导裂解”是指本发明的结合分子不会诱导

或介导大于30%的BCMA阴性细胞的裂解,优选不大于20%,更优选不大于10%,特别优选不大于9%、8%、7%、6%或5%,其中BCMA阳性细胞如NCI-H929、L-363或OPM-2的裂解设定为100%。这适用于至少高至500nM的结合分子的浓度。本领域技术人员无需再费周折即可知道如何测定细胞裂解。另外,本说明书教导了一种如何测定细胞裂解的具体说明;参见例如下文实施例20。

[0114] 在一个实施例中,第一或第二结合结构域是抗体或源自抗体。在另一个实施例中,两个结合结构域都是抗体或都源自抗体。

[0115] 术语“抗体”的定义包括如单克隆抗体、嵌合抗体、单链抗体、人源化抗体及人抗体的实施方案。除全长抗体之外,该定义还包括抗体衍生物及抗体片段,尤其是Fab片段。抗体片段或衍生物进一步包括 $F(ab')_2$ 、Fv、scFv片段或单结构域抗体如结构域抗体或纳米抗体、包含可能为VHH、VH或VL的仅一个可变结构域的单可变结构域抗体或免疫球蛋白单可变结构域,其独立于其它V区或结构域特异性结合抗原或表位;参见,例如Harlow和Lane (1988) 和(1999),上述引文;Kontermann和Dübel, *Antibody Engineering*, Springer, 2nd ed. 2010 and Little, *Recombinant Antibodies for Immunotherapy*, Cambridge University Press 2009。所述术语也包括双链抗体或双亲和性再靶向(DART)抗体。进一步设想到(双特异性)单链双链抗体、串联双体抗体(Tandab's)、由如下所列结构示例的“微抗体”:(VH-VL-CH3)₂、(scFv-CH3)₂或(scFv-CH3-scFv)₂、“Fc DART抗体”及“IgG DART”抗体;及多链抗体如三链抗体。免疫球蛋白单可变结构域不仅包括分离的抗体单可变结构域多肽,而且还包括较大多肽,该种多肽含有抗体单可变结构域多肽序列的一个或多个单体。

[0116] 本领域已知可以用于这种抗体和/或其片段的生产的各种方法。因此,可以通过模拟肽生产(抗体)衍生物。另外,所述用于生产单链抗体的技术(尤其参见美国专利4,946,778, Kontermann和Dübel (2010),上述引文和Little (2009),上述引文)可以适用于生产对所选定的多肽具有特异性的单链抗体。此外,转基因动物可用于表达对本发明的多肽和融合蛋白具有特异性的单链抗体。对于单克隆抗体的制备,可以采用提供通过连续细胞系培养生产的抗体的任何技术。此类技术的实例包括杂交瘤技术(Köhler和Milstein *Nature* 256 (1975), 495-497)、三源杂交瘤技术、人B-细胞杂交瘤技术(Kozbor, *Immunology Today* 4 (1983), 72)及用于生产人单克隆抗体的EBV杂交瘤技术(Cole等, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, Inc. (1985), 77-96)。可以使用BIACore系统中的表面等离子体共振来增加噬菌体抗体与靶多肽(CD3 ε)的表位结合的效率(Schier, *Human Antibodies Hybridomas* 7 (1996), 97-105; Malmborg, *J. Immunol. Methods* 183 (1995), 7-13)。另外设想到在本发明的上下文中,术语“抗体”包含可以在下文所述宿主中表达的抗体构建体,如可以通过特别是病毒或质粒载体转染和/或转导的抗体构建体。

[0117] 另外,本文所用术语“抗体”也涉及本文与所述抗体具有相同特异性的所述抗体的衍生物或变体。“抗体变体”的实例包括非人抗体的人源化变体、“亲和性成熟的”抗体(参见例如Hawkins等. *J. Mol. Biol.* 254, 889-896 (1992) 和Lowman等, *Biochemistry* 30, 10832-10837 (1991))和效功能改变的抗体突变体(参见例如美国专利5,648,260, Kontermann和Dübel (2010),上述引文和Little (2009),上述引文)。

[0118] 本文所用术语“抗原-结合结构域”、“抗原-结合片段”及“抗体结合区”是指抗体分子的一部分,该部分包含负责抗体与抗原之间特异性结合的氨基酸。被抗体特异性识别和

结合的抗原的一部分称为本文上述的“表位”。如上所述,抗原-结合结构域可以典型地包含抗体轻链可变区 (VL) 和抗体重链可变区 (VH);但是其不必同时包含两个可变区。例如,Fd片段具有两个VH区,其常常保留完整抗原-结合结构域的某个抗原-结合功能。抗体的抗原-结合片段的实例包括(1) Fab片段,其是一种具有VL、VH、CL及CH1结构域的单价片段;(2) F(ab')₂片段,其为具有由在铰链区的二硫键连接的两个Fab片段的一种二价片段;(3) Fd片段,其具有两个VH和CH1结构域;(4) Fv片段,其具有抗体单臂的VL和VH结构域;(5) dAb片段(Ward等, (1989) *Nature* 341: 544-546),其具有一个VH域;(6) 分离的互补决定区 (CDR),及(7) 单链Fv (scFv),优选为后者(例如源自scFV文库)。尽管Fv片段的两个结构域即VL和VH是由独立的基因编码的,但是使用重组的方法可以将其连接,通过合成的连接子能够使它们成为单一蛋白链,该蛋白链中的VL和VH区成对形成单价分子(称为单链Fv (scFv);参见例如Huston等. (1988) *Proc.Natl.Acad.Sci USA* 85: 5879-5883)。这些抗体片段采用本领域技术人员已知的常规技术得到,并且根据与完整抗体相同的方法来评估这些片段的功能。

[0119] 本文所用术语“单克隆抗体”是指从基本上为均质性抗体的群中得到的一种抗体,即,除去可能少量存在的可能天然发生的突变和/或翻译后修饰(如异构化、酰胺化),组成该群的单个抗体是相同的。单克隆抗体具有高度特异性的,其针对单一的抗原位点。另外,与典型地包含针对不同决定簇(表位)的不同抗体的常规(多克隆)抗体制备物相比,每个单克隆抗体针对抗原上的单一决定簇。除其特异性之外,单克隆抗体的优点在于其通过杂交瘤培养合成,从而未被其它免疫球蛋白污染。修饰词“单克隆”是指从基本上为均质性抗体的群中得到的抗体的特性,而不应当解释为要求通过任何特定的方法来生产抗体。例如,依据本发明所使用的单克隆抗体可以首先通过描述于Kohler等, *Nature*, 256:495 (1975) 中的杂交瘤方法制备,或可以通过重组DNA方法制备(参见例如美国专利No. 4,816,567)。例如,所述“单克隆抗体”还可采用Clackson等, *Nature*, 352:624-628 (1991) 和Mark等, *J.Mol.Biol.*, 222:581-597 (1991) 中描述的技术从噬菌体抗体文库中分离。

[0120] 本发明的单克隆抗体具体地包括“嵌合”抗体(免疫球蛋白),其重链和/轻链的部分与源自特定物种或属于特定抗体类型或亚类的抗体的相应序列是相同的或是同源的,而其链的剩余部分与源自另一物种或属于另一抗体类型或亚类的抗体的相应序列是相同的或是同源的,以及这种抗体的片段,只要其能表现出期望的生物活性即可(美国专利No. 4,816,567;Morrison等, *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, 81:6851-6855 (1984))。本文感兴趣的嵌合抗体包括“灵长类动物化”抗体,该抗体包含源自非人灵长动物类(如旧世界猴、猿等)和人恒定区序列的可变结构域抗原-结合序列。

[0121] 非人(如鼠)抗体的“人源化”形式是大部分人序列的嵌合免疫球蛋白、免疫球蛋白链或其片段(如Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂或抗体的其它抗原-结合亚序列),其包含极少数的源自非人免疫球蛋白的序列。多数情况下,人源化抗体是人免疫球蛋白(受体抗体),其中来自受体的高变区(即CDR)的残基被来自如具有所需特异性、亲和性和能力的小鼠、大鼠或兔的非人物种(供体抗体)的高变区的残基替代。在一些情况下,人免疫球蛋白的Fv框架区(FR)残基被相应的非人残基替代。此外,本文所用“人源化抗体”可还包括既不存在于受体抗体也不存在于供体抗体中的残基。进行这些修饰是为了进一步改进和优化抗体的性能。所述人源化抗体可选的还包括,免疫球蛋白(特别是人免疫球蛋白)恒定区(Fc)的至少一部分。关于进一步的细节,参见Jones等, *Nature*, 321:522-525 (1986); Reichmann等, *Nature*, 332:

323–329 (1988) ; 和Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2:593–596 (1992) 。

[0122] 术语“人抗体”包括具有基本上与本领域已知的人生殖细胞系免疫球蛋白序列相应的可变区和恒定区的抗体,包含如由Kabat等(参加Kabat等. (1991) 上述引文)描述的抗体。本发明的人抗体可包括并非由人生殖细胞系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(如在体内通过随机或位点特异性诱变引入或在体内通过体细胞突变引入的突变),在如CDR中,特别是在CDR3中。人抗体可具有至少一个、两个、三个、四个、五个或更多个被并非由人生殖细胞系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基替代的位点。

[0123] 本文所用“体外产生的抗体”是指可变区(如至少一个CDR)的全部或部分是在无免疫力的细胞筛选(如体外噬菌体展示、蛋白质芯片或其它任何能够测定候选序列与抗原结合能力的方法)中产生的抗体。因此该术语优选不包括在免疫细胞中由基因组重排产生的序列。

[0124] “双特异性”或“双功能性”抗体或免疫球蛋白是具有两个不同重/轻链对及两个不同结合位点的人工杂交抗体或免疫球蛋白。双特异性抗体可以通过包括杂交瘤的融合技术或Fab'片段连接技术在内的多种方法生产。参见例如Songsivilai & Lachmann, Clin. Exp. Immunol. 79:315–321 (1990)。本领域已知的许多方法可用来得到抗体或其抗原-结合片段。例如可以采用重组DNA法来生产抗体(美国专利No. 4,816,567)。根据已知的方法单克隆抗体也可以通过杂交瘤的产生来生产(参见例如Kohler和Milstein (1975) Nature, 256:495–499)。以这种方式形成的杂交瘤之后通过标准方法(如酶联免疫吸附测定(ELISA)和表面等离子共振(BIACORE™)分析法)进行筛选,从而识别一个或多个杂交瘤,所述杂交瘤产生与指定抗原特异性结合的抗体。所述指定抗原的任一形式都能用作免疫原,如重组抗原、天然存在的形式、任一变体或其片段以及其抗原肽。

[0125] 一种制备抗体的示例性方法包括蛋白质表达文库(如噬菌体或核糖体展示文库)的筛选。噬菌体展示描述于如Ladner等美国专利No. 5,223,409; Smith (1985) Science 228: 1315–1317; Clackson等 (1991) Nature, 352:624–628中。

[0126] 除了展示文库的使用,所述指定抗原可用于免疫接种非人动物,如啮齿类动物,如鼠、仓鼠或大鼠。在一个实施例中,所述非人动物包含人免疫球蛋白基因的至少一部分。例如,可采用人Ig基因座的大片段对在小鼠抗体生产方面具有缺陷的小鼠品系进行基因工程。使用杂交瘤技术,能够生产和筛选源自具有期望特异性的基因的抗原-特异性单克隆抗体。参见例如XENOMOUSE™、Green等. (1994) Nature Genetics 7:13–21、US 2003-0070185、WO 96/34096和WO96/33735。

[0127] 单克隆抗体可以从非人动物中获得,然后可使用本领域已知的重组DNA技术生产进行经修饰如人源化、去免疫化、嵌合化的。已经描述了用于制备嵌合抗体的多种方法。参见例如Morrison等, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 81:6851, 1985; Takeda等, Nature 314: 452, 1985; Cabilly等, 美国专利No. 4,816,567; Boss等, 美国专利No. 4,816,397; Tanaguchi等, EP 0171496; EP 0173494, GB 2177096。人源化抗体还可使用如转基因小鼠生产,所述小鼠能够表达人重链和轻链基因,而不能表达内源小鼠免疫球蛋白重链和轻链基因。Winter描述了一种可以用于制备本文所述人源化抗体的示例性CDR-移植方法(美国专利No. 5, 225, 539)。特定人抗体的所有CDR都可被非人CDR的至少一部分替代,或仅仅某些CDR可被非人CDR替代。其只需替代人源化抗体与预定抗原结合所需的CDR数目。

[0128] 人源化抗体或其片段可以通过替代Fv可变结构域的序列来产生,所述Fv可变结构域的序列不直接涉及抗原与来自人Fv可变结构域的等价序列的结合。Morrison (1985) *Science* 229:1202-1207;0i等. (1986) *BioTechniques* 4:214; 和US 5,585,089;US 5,693,761;US 5,693,762;US 5,859,205; 和US 6,407,213提供了用于生产人源化抗体或其片段的示例性方法。这些方法包括分离、操纵及表达编码来自重链或轻链至少一的所有或部分免疫球蛋白Fv可变结构域的核酸序列。这种核酸可以从杂交瘤中获得,该杂交瘤产生如上所述的针对预定靶标的抗体,也可从其它来源获得。编码人源化抗体分子的重组DNA随后可被克隆至合适的表达载体中。

[0129] 可以通过保守置换、共有序列置换、种系置换和/或回复突变的引入来优化人源化抗体。这类免疫球蛋白分子的改变可以通过本领域已知的数种技术中任一种来实现(如Teng等, *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*, 80:7308-7312, 1983; Kozbor等, *Immunology Today*, 4:7279, 1983; Olsson等, *Meth.Enzymol.*, 92:3-16, 1982), 并且也可依据EP 239400的教导实现。

[0130] 抗体或其片段还可以通过特异性缺失人T细胞表位或通过描述于WO 98/52976和WO 00/34317中的方法“去免疫化”来修饰。简言之,可以针对结合MHC-II类的肽,分析抗体重链和轻链的可变结构域;这些肽表示潜在T细胞表位(如WO 98/52976和WO 00/34317中所定义)。对于潜在T细胞表位的测定,可以应用一种称为“肽线程”的计算机建模方法,另外可以在人MHC-II类结合肽的数据库中搜索存在于VH和VL序列中的基序,如WO 98/52976和WO 00/34317中所描述。这些基序结合至任一18种主要的MHC-II类DR同种抗免疫球蛋白,从而构成潜在T细胞表位。可以通过置换可变结构域中的少量氨基酸残基,或优选通过单一氨基酸置换来去除检测到的潜在T-细胞表位。典型地,进行保守型置换。通常可使用与人生殖细胞系抗体序列中的位置所共有的氨基酸,但不限于此。如描述于Tomlinson等(1992) *J.Mol.Biol.* 227:776-798; Cook, G.P. 等(1995) *Immunol.Today* Vol.16 (5):237-242; 和Tomlinson等(1995) *EMBO J.* 14:14:4628-4638中的人生殖细胞系序列。V BASE目录提供人免疫球蛋白可变区序列的详尽目录(由Tomlinson, LA等MRC Centre for Protein Engineering, Cambridge, UK编汇)。这些序列可用作人序列的来源,如提供框架区及用于CDR。也可以使用共有的人框架区,如美国专利No.6,300,064中所述。

[0131] VH和VL的成对一起形成单一抗体结合位点。最接近VH的CH结构域称为CH1。每个L链通过一个共价二硫键连接至H链,而基于H链同型,两个H链通过一个或多个二硫键相互结合。VH和VL结构域由被称为框架区的相对保守的四个区(FR1、FR2、FR3和FR4)组成,其形成高变序列的三个区(互补决定区即CDR)的支架。所述CDR包含负责抗体与抗原特异性相互作用的大多数残基。CDR称为CDR1、CDR2和CDR3。因此,重链上的CDR组分称为H1、H2及H3,而轻链上的CDR组分称为L1、L2及L3。

[0132] 术语“可变的”是指免疫球蛋白结构域的在其序列中表现出变异性的且涉及决定特定抗体的特异性和结合亲和性的部分(即,“可变结构域”)。变异性并非均匀分布于抗体的整个可变结构域;其集中在重链及轻链可变区的子结构域中。这些子结构域被称为“高变”区或“互补决定区”(CDR)。可变结构域的较保守(即非高变的)部分被称为“框架”区(FRM)。天然存在的重链和轻链的可变结构域各自包含四个FRM区,所述四个FRM区大多采用 β -折叠结构,其由三个高变区连接形成环状连接,并且在某些情况下形成 β 折叠结构的部

分。FRM使得每条链的高变区与其它链的高变区靠近在一起,从而有助于抗原-结合位点的形成(参见Kabat等,loc.cit.)。恒定结构域并不直接涉及于抗原结合,但表现出多种效应物功能,如,例如抗体-依赖性的、细胞-介导的细胞毒性及补体活化。

[0133] 对于本发明的结合分子还优选的是,第一结构域和第二结构域形成选自($scFv$)₂、(单结构域mAb)₂、scFv-单结构域mAb、双链抗体或它们的寡聚体的分子。

[0134] 术语“CDR”及其复数形式“CDRs”,是指互补决定区(CDR),其中三个构成轻链可变区的结合特性(CDRL1、CDRL2和CDRL3),三个构成重链可变区的结合特性(CDRH1、CDRH2和CDRH3)。CDR有助于抗体分子的功能活性并被构成骨架或框架区的氨基酸序列分隔。确切意义上的CDR的边界及长度受到不同分类和编号系统的影响。因此,所述CDR可以参考Kabat、Chothia、接触或其他任何边界的定义,包括本文描述的编号系统。尽管具有不同的边界,这些系统的每一个在构成可变序列中的所谓“高变区”时有一定程度的重叠。因此依据这些系统的CDR定义就临近的框架区在长度和边界区方面有所不同。参见如Kabat、Chothia、和/或MacCallum(Kabat等,上述引文;Chothia等,J.Mol.Biol,1987,196:901;和MacCallum等.,J.Mol.Biol,1996,262:732)。但是,依据所谓的Kabat系统的编号是优选的。

[0135] 术语“氨基酸”或“氨基酸残基”通常指具有其本领域公知定义的氨基酸,如选自下列的氨基酸:丙氨酸(Ala或A);精氨酸(Arg或R);天冬酰胺(Asn或N);天冬氨酸(Asp或D);半胱氨酸(Cys或C);谷氨酰胺(Gln或Q);谷氨酸(Glu或E);甘氨酸(Gly或G);组氨酸(His或H);异亮氨酸(He或I);亮氨酸(Leu或L);赖氨酸(Lys或K);甲硫氨酸(Met或M);苯丙氨酸(Phe或F);脯氨酸(Pro或P);丝氨酸(Ser或S);苏氨酸(Thr或T);色氨酸(Trp或W);酪氨酸(Tyr或Y);及缬氨酸(Val或V),尽管可以根据需要使用修饰、合成或罕见的氨基酸。通常,可以根据所具有的非极性侧链(如Ala、Cys、He、Leu、Met、Phe、Pro、Val);具有负电荷的侧链(如Asp、Glu);具有正电荷的侧链(如Arg、His、Lys)或不带电荷的极性侧链(如Asn、Cys、Gln、Gly、His、Met、Phe、Ser、Thr、Trp和Tyr)将氨基酸分组。

[0136] 本文所用术语“高变区”(也被称为“互补决定区”或CDR)是指位于免疫球蛋白的V-区结构域(通常是具有极端序列变异性的三个或四个短区)的抗体的氨基酸残基,所述氨基酸残基形成抗原-结合位点并是抗原特异性的主要决定因素。至少有两种方法来鉴别CDR残基:(1)基于跨物种序列变异性的方法(即Kabat等,上述引文);和(2)基于抗原-抗体复合物的晶体学研究的方法(Chothia,C.等,J.Mol.Biol.196:901-917(1987))。然而,就两个残基鉴别技术界定重叠区而非相同区而言,可将其组合以定义杂交CDR。但是,一般而言,所述CDR残基的鉴别优选根据所谓的Kabat(编号)系统进行。

[0137] 术语“框架区”是指本领域已知的存在于较高变异性(即高变的)CDR之间的抗体可变区的部分。典型地,这种框架区被称为框架1至4(FR1、FR2、FR3和FR4)并在三维空间中为六个CDR(三个来自重链及三个来自轻链)的呈现提供支架,从而形成抗原-结合表面。

[0138] 典型地,CDR形成一个可以分类为经典结构的环形结构。术语“经典结构”是指抗原结合(CDR)环所采用的主链构象。通过比较结构的研究发现,六个抗原结合环中的五个仅具有限制性谱的可用构象。每个经典结构的特征可在多肽骨架的扭转角。因此,抗体之间对应的环可以具有非常相似的三维结构,尽管这些环的大部分都具有高度氨基酸序列变异性(Chothia和Lesk,J.Mol.Biol.,1987,196:901;Chothia等,Nature,1989,342:877;Martin和Thornton,J.Mol.Biol,1996,263:800,它们中的每一个均通过全文引用并入)。此外,在

采用的环结构与其周围的氨基酸序列之间存在联系。特定经典类型的构象是由环的长度和位于环内以及保守框架区(即环外部)内关键位置的氨基酸残基决定的。因此,经典类型的分配可以在这些关键氨基酸残基存在的情况下进行。术语“经典结构”还可包括关于抗体的线性序列的考虑,如由Kabat进行的编目分类(Kabat等,上述引文)。Kabat编号方案(系统)是广泛认可的以一致的方式编码抗体可变结构域的氨基酸残基的标准,且是如本文别处提到的优选的用于本发明的方案。附加的结构方面的考虑因素也可用于抗体经典结构的测定。例如,不能由Kabat编号全部反映的这些差异可以通过Chothia等的编号系统描述和/或通过其它技术(例如晶体学和二维或三维计算机建模)揭示。因此,一个给定的抗体序列能被置于经典类型,除其它事项外,该经典类型允许识别合适的基础(chassis)序列(如基于期望在文库中包含多种经典结构)。抗体氨基酸序列的Kabat编号和如Chothia等(上述引文)描述的结构考虑因素以及其对抗体结构的经典方面分析的影响都描述于文献中。

[0139] CDR3是典型的抗体-结合位点中分子多样性的最大来源。例如H3,可以短至两个氨基酸残基或超过26个氨基酸残基。不同类型的免疫球蛋白的亚基结构和三维构象是本领域熟知的。关于抗体结构的综述参见Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, eds. Harlow等,1988。本领域技术人员能够认识到每个亚基结构(如CH、VH、CL、VL、CDR、FR结构)都包含活性片段,如结合至抗原结合的VH、VL或CDR亚基的部分,即抗原-结合片段,或,如结合至和/或激活如Fc受体和/或补体的CH亚基的部分。CDR典型地指Kabat CDR,如描述于Sequences of Proteins of immunological Interest, US Department of Health and Human Services (1991), eds. Kabat等。另一个用于表征抗原结合位点的标准是指如由Chothia描述的高变环。参见如Chothia, 等(1987; J. Mol. Biol. 227:799-817);和Tomlinson等(1995)EMBO J. 14:4628-4638。还有另外一种标准是Oxford Molecular的AbM抗体建模软件使用的AbM定义。整体参见例如Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. In: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. 和 Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg)。可选择地用所述的关于Chothia高变环或AbM定义环的相似的关系实施关于Kabat CDR所述实施方案。

[0140] 在组装和体细胞突变后抗体基因的序列是高度可变的,并且这些可变的基因预计编码 10^{10} 种不同的抗体分子(Immunoglobulin Genes, 2nd ed., eds. Jonio等, Academic Press, San Diego, CA, 1995)。因此,免疫系统提供免疫球蛋白的谱。术语“谱”是指全部或部分源自至少一个编码至少一种免疫球蛋白的序列的至少一个核苷酸序列。所述序列可以通过在体内重链的V、D和J节段及轻链的V和J节段的重排而产生。或者,所述序列可以在响应于例如体外刺激发生重排的细胞中产生。或者,所述序列的部分或全部可通过DNA剪接、核苷酸合成、诱变及其它方法得到。参见如,美国专利5,565,332。一个谱可包括仅一个序列或可包括多个序列,包括在基因多样性集合中的所述序列。

[0141] 在一个实施方案中,本发明的结合分子的第一结合结构域包含VH区和VL区,所述VH区含有选自下列的CDR-H1、CDR-H2以及CDR-H3,所述VL区含有选自下列的CDR-L1、CDR-L2以及CDR-L3:

[0142] (1) 如SEQ ID NO:1中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:2中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:3中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:4中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:5中所示的CDR-L2以

及如SEQ ID NO:6中所示的CDR-L3；

[0143] (2) 如SEQ ID NO:11中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:12中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:13中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:14中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:15中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:16中所示的CDR-L3；

[0144] (3) 如SEQ ID NO:21中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:22中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:23中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:24中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:25中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:26中所示的CDR-L3；

[0145] (4) 如SEQ ID NO:31中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:32中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:33中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:34中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:35中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:36中所示的CDR-L3；

[0146] (5) 如SEQ ID NO:41中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:42中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:43中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:44中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:45中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:46中所示的CDR-L3；

[0147] (6) 如SEQ ID NO:51中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:52中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:53中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:54中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:55中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:56中所示的CDR-L3；

[0148] (7) 如SEQ ID NO:61中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:62中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:63中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:64中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:65中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:66中所示的CDR-L3；

[0149] (8) 如SEQ ID NO:71中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:72中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:73中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:74中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:75中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:76中所示的CDR-L3；

[0150] (9) 如SEQ ID NO:161中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:162中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:163中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:164中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:165中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:166中所示的CDR-L3；

[0151] (10) 如SEQ ID NO:171中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:172中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:173中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:174中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:175中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:176中所示的CDR-L3；

[0152] (11) 如SEQ ID NO:181中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:182中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:183中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:184中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:185中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:186中所示的CDR-L3；

[0153] (12) 如SEQ ID NO:191中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:192中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:193中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:194中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:195中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:196中所示的CDR-L3；

[0154] (13) 如SEQ ID NO:201中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:202中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:203中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:204中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:205中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:206中所示的CDR-L3；

[0155] (14) 如SEQ ID NO:211中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:212中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:213中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:214中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:215中所示的

CDR-L2以及如SEQ ID NO:216中所示的CDR-L3;

[0156] (15) 如SEQ ID NO:221中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:222中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:223中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:224中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:225中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:226中所示的CDR-L3;

[0157] (16) 如SEQ ID NO:311中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:312中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:313中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:314中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:315中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:316中所示的CDR-L3;

[0158] (17) 如SEQ ID NO:321中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:322中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:323中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:324中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:325中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:326中所示的CDR-L3;

[0159] (18) 如SEQ ID NO:331中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:332中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:333中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:334中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:335中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:336中所示的CDR-L3;

[0160] (19) 如SEQ ID NO:341中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:342中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:343中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:344中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:345中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:346中所示的CDR-L3;

[0161] (20) 如SEQ ID NO:351中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:352中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:353中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:354中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:355中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:356中所示的CDR-L3;

[0162] (21) 如SEQ ID NO:361中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:362中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:363中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:364中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:365中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:366中所示的CDR-L3;

[0163] (22) 如SEQ ID NO:371中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:372中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:373中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:374中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:375中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:376中所示的CDR-L3;

[0164] (23) 如SEQ ID NO:381中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:382中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:383中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:384中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:385中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:386中所示的CDR-L3;

[0165] (24) 如SEQ ID NO:581中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:582中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:583中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:584中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:585中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:586中所示的CDR-L3;

[0166] (25) 如SEQ ID NO:591中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:592中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:593中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:594中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:595中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:596中所示的CDR-L3;

[0167] (26) 如SEQ ID NO:601中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:602中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:603中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:604中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:605中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:606中所示的CDR-L3;

[0168] (27) 如SEQ ID NO:611中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:612中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:613中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:614中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:615中所示的

CDR-L2以及如SEQ ID NO:616中所示的CDR-L3;

[0169] (28) 如SEQ ID NO:621中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:622中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:623中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:624中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:625中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:626中所示的CDR-L3;

[0170] (29) 如SEQ ID NO:631中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:632中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:633中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:634中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:635中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:636中所示的CDR-L3;

[0171] (30) 如SEQ ID NO:641中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:642中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:643中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:644中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:645中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:646中所示的CDR-L3;

[0172] (31) 如SEQ ID NO:651中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:652中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:653中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:654中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:655中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:656中所示的CDR-L3;

[0173] (32) 如SEQ ID NO:661中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:662中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:663中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:664中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:665中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:666中所示的CDR-L3;

[0174] (33) 如SEQ ID NO:671中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:672中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:673中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:674中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:675中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:676中所示的CDR-L3;

[0175] (34) 如SEQ ID NO:681中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:682中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:683中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:684中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:685中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:686中所示的CDR-L3;

[0176] (35) 如SEQ ID NO:691中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:692中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:693中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:694中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:695中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:696中所示的CDR-L3;

[0177] (36) 如SEQ ID NO:701中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:702中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:703中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:704中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:705中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:706中所示的CDR-L3;

[0178] (37) 如SEQ ID NO:711中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:712中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:713中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:714中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:715中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:716中所示的CDR-L3;

[0179] (38) 如SEQ ID NO:721中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:722中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:723中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:724中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:725中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:726中所示的CDR-L3;

[0180] (39) 如SEQ ID NO:731中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:732中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:733中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:734中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:735中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:736中所示的CDR-L3;

[0181] (40) 如SEQ ID NO:741中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:742中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:743中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:744中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:745中所示的

CDR-L2以及如SEQ ID NO:746中所示的CDR-L3;

[0182] (41) 如SEQ ID NO:751中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:752中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:753中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:754中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:755中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:756中所示的CDR-L3;

[0183] (42) 如SEQ ID NO:761中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:762中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:763中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:764中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:765中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:766中所示的CDR-L3;

[0184] (43) 如SEQ ID NO:771中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:772中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:773中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:774中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:775中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:776中所示的CDR-L3;

[0185] (44) 如SEQ ID NO:781中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:782中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:783中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:784中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:785中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:786中所示的CDR-L3;

[0186] (45) 如SEQ ID NO:791中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:792中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:793中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:794中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:795中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:796中所示的CDR-L3;

[0187] (46) 如SEQ ID NO:801中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:802中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:803中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:804中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:805中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:806中所示的CDR-L3;

[0188] (47) 如SEQ ID NO:811中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:812中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:813中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:814中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:815中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:816中所示的CDR-L3;

[0189] (48) 如SEQ ID NO:821中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:822中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:823中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:824中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:825中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:826中所示的CDR-L3;

[0190] (49) 如SEQ ID NO:831中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:832中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:833中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:834中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:835中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:836中所示的CDR-L3;

[0191] (50) 如SEQ ID NO:961中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:962中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:963中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:964中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:965中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:966中所示的CDR-L3;

[0192] (51) 如SEQ ID NO:971中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:972中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:973中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:974中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:975中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:976中所示的CDR-L3;

[0193] (52) 如SEQ ID NO:981中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:982中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:983中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:984中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:985中所示的CDR-L2以及如SEQ ID NO:986中所示的CDR-L3;

[0194] (53) 如SEQ ID NO:991中所示的CDR-H1、如SEQ ID NO:992中所示的CDR-H2、如SEQ ID NO:993中所示的CDR-H3、如SEQ ID NO:994中所示的CDR-L1、如SEQ ID NO:995中所示的

CDR-L2以及如SEQ ID NO:996中所示的CDR-L3;和

[0195] 在另一实施方案中,结合分子的第一结合结构域包含VH区,所述VH区选自如以下序列中所示的VH区:SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:167、SEQ ID NO:177、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:227、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:327、SEQ ID NO:337、SEQ ID NO:347、SEQ ID NO:357、SEQ ID NO:367、SEQ ID NO:377、SEQ ID NO:387、SEQ ID NO:587、SEQ ID NO:597、SEQ ID NO:607、SEQ ID NO:617、SEQ ID NO:627、SEQ ID NO:637、SEQ ID NO:647、SEQ ID NO:657、SEQ ID NO:667、SEQ ID NO:677、SEQ ID NO:687、SEQ ID NO:697、SEQ ID NO:707、SEQ ID NO:717、SEQ ID NO:727、SEQ ID NO:737、SEQ ID NO:747、SEQ ID NO:757、SEQ ID NO:767、SEQ ID NO:777、SEQ ID NO:787、SEQ ID NO:797、SEQ ID NO:807、SEQ ID NO:817、SEQ ID NO:827、SEQ ID NO:837、SEQ ID NO:967、SEQ ID NO:977、SEQ ID NO:987、和SEQ ID NO:997。

[0196] 在另一实施方案中,结合分子的第一结合结构域包含VL区,所述VL区选自如以下序列中所示的VL区:SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:168、SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:228、SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:328、SEQ ID NO:338、SEQ ID NO:348、SEQ ID NO:358、SEQ ID NO:368、SEQ ID NO:378、SEQ ID NO:388、SEQ ID NO:588、SEQ ID NO:598、SEQ ID NO:608、SEQ ID NO:618、SEQ ID NO:628、SEQ ID NO:638、SEQ ID NO:648、SEQ ID NO:658、SEQ ID NO:668、SEQ ID NO:678、SEQ ID NO:688、SEQ ID NO:698、SEQ ID NO:708、SEQ ID NO:718、SEQ ID NO:728、SEQ ID NO:738、SEQ ID NO:748、SEQ ID NO:758、SEQ ID NO:768、SEQ ID NO:778、SEQ ID NO:788、SEQ ID NO:798、SEQ ID NO:808、SEQ ID NO:818、SEQ ID NO:828、SEQ ID NO:838、SEQ ID NO:968、SEQ ID NO:978、SEQ ID NO:988、和SEQ ID NO:998。

[0197] 在一个实施方案中,结合分子的第一结合结构域包含选自下列的VH区和VL区:

- [0198] (1) 如SEQ ID NO:7中所示的VH区,和如SEQ ID NO:8中所示的VL区;
- [0199] (2) 如SEQ ID NO:17中所示的VH区,和如SEQ ID NO:18中所示的VL区;
- [0200] (3) 如SEQ ID NO:27中所示的VH区,和如SEQ ID NO:28中所示的VL区;
- [0201] (4) 如SEQ ID NO:37中所示的VH区,和如SEQ ID NO:38中所示的VL区;
- [0202] (5) 如SEQ ID NO:47中所示的VH区,和如SEQ ID NO:48中所示的VL区;
- [0203] (6) 如SEQ ID NO:57中所示的VH区,和如SEQ ID NO:58中所示的VL区;
- [0204] (7) 如SEQ ID NO:67中所示的VH区,和如SEQ ID NO:68中所示的VL区;
- [0205] (8) 如SEQ ID NO:77中所示的VH区,和如SEQ ID NO:78中所示的VL区;
- [0206] (9) 如SEQ ID NO:167中所示的VH区,和如SEQ ID NO:168中所示的VL区;
- [0207] (10) 如SEQ ID NO:177中所示的VH区,和如SEQ ID NO:178中所示的VL区;
- [0208] (11) 如SEQ ID NO:187中所示的VH区,和如SEQ ID NO:188中所示的VL区;
- [0209] (12) 如SEQ ID NO:197中所示的VH区,和如SEQ ID NO:198中所示的VL区;
- [0210] (13) 如SEQ ID NO:207中所示的VH区,和如SEQ ID NO:208中所示的VL区;
- [0211] (14) 如SEQ ID NO:217中所示的VH区,和如SEQ ID NO:218中所示的VL区;
- [0212] (15) 如SEQ ID NO:227中所示的VH区,和如SEQ ID NO:228中所示的VL区;

- [0213] (16) 如SEQ ID NO:317中所示的VH区,和如SEQ ID NO:318中所示的VL区;
- [0214] (17) 如SEQ ID NO:327中所示的VH区,和如SEQ ID NO:328中所示的VL区;
- [0215] (18) 如SEQ ID NO:337中所示的VH区,和如SEQ ID NO:338中所示的VL区;
- [0216] (19) 如SEQ ID NO:347中所示的VH区,和如SEQ ID NO:348中所示的VL区;
- [0217] (20) 如SEQ ID NO:357中所示的VH区,和如SEQ ID NO:358中所示的VL区;
- [0218] (21) 如SEQ ID NO:367中所示的VH区,和如SEQ ID NO:368中所示的VL区;
- [0219] (22) 如SEQ ID NO:377中所示的VH区,和如SEQ ID NO:378中所示的VL区;
- [0220] (23) 如SEQ ID NO:387中所示的VH区,和如SEQ ID NO:388中所示的VL区;
- [0221] (24) 如SEQ ID NO:587中所示的VH区,和如SEQ ID NO:588中所示的VL区;
- [0222] (25) 如SEQ ID NO:597中所示的VH区,和如SEQ ID NO:598中所示的VL区;
- [0223] (26) 如SEQ ID NO:607中所示的VH区,和如SEQ ID NO:608中所示的VL区;
- [0224] (27) 如SEQ ID NO:617中所示的VH区,和如SEQ ID NO:618中所示的VL区;
- [0225] (28) 如SEQ ID NO:627中所示的VH区,和如SEQ ID NO:628中所示的VL区;
- [0226] (29) 如SEQ ID NO:637中所示的VH区,和如SEQ ID NO:638中所示的VL区;
- [0227] (30) 如SEQ ID NO:647中所示的VH区,和如SEQ ID NO:648中所示的VL区;
- [0228] (31) 如SEQ ID NO:657中所示的VH区,和如SEQ ID NO:658中所示的VL区;
- [0229] (32) 如SEQ ID NO:667中所示的VH区,和如SEQ ID NO:668中所示的VL区;
- [0230] (33) 如SEQ ID NO:677中所示的VH区,和如SEQ ID NO:678中所示的VL区;
- [0231] (34) 如SEQ ID NO:687中所示的VH区,和如SEQ ID NO:688中所示的VL区;
- [0232] (35) 如SEQ ID NO:697中所示的VH区,和如SEQ ID NO:698中所示的VL区;
- [0233] (36) 如SEQ ID NO:707中所示的VH区,和如SEQ ID NO:708中所示的VL区;
- [0234] (37) 如SEQ ID NO:717中所示的VH区,和如SEQ ID NO:718中所示的VL区;
- [0235] (38) 如SEQ ID NO:727中所示的VH区,和如SEQ ID NO:728中所示的VL区;
- [0236] (39) 如SEQ ID NO:737中所示的VH区,和如SEQ ID NO:738中所示的VL区;
- [0237] (40) 如SEQ ID NO:747中所示的VH区,和如SEQ ID NO:748中所示的VL区;
- [0238] (41) 如SEQ ID NO:757中所示的VH区,和如SEQ ID NO:758中所示的VL区;
- [0239] (42) 如SEQ ID NO:767中所示的VH区,和如SEQ ID NO:768中所示的VL区;
- [0240] (43) 如SEQ ID NO:777中所示的VH区,和如SEQ ID NO:778中所示的VL区;
- [0241] (44) 如SEQ ID NO:787中所示的VH区,和如SEQ ID NO:788中所示的VL区;
- [0242] (45) 如SEQ ID NO:797中所示的VH区,和如SEQ ID NO:798中所示的VL区;
- [0243] (46) 如SEQ ID NO:807中所示的VH区,和如SEQ ID NO:808中所示的VL区;
- [0244] (47) 如SEQ ID NO:817中所示的VH区,和如SEQ ID NO:818中所示的VL区;
- [0245] (48) 如SEQ ID NO:827中所示的VH区,和如SEQ ID NO:828中所示的VL区;
- [0246] (49) 如SEQ ID NO:837中所示的VH区,和如SEQ ID NO:838中所示的VL区;
- [0247] (50) 如SEQ ID NO:967中所示的VH区,和如SEQ ID NO:968中所示的VL区;
- [0248] (51) 如SEQ ID NO:977中所示的VH区,和如SEQ ID NO:978中所示的VL区;
- [0249] (52) 如SEQ ID NO:987中所示的VH区,和如SEQ ID NO:988中所示的VL区;和
- [0250] (53) 如SEQ ID NO:997中所示的VH区,和如SEQ ID NO:998中所示的VL区。
- [0251] 在一个实例中,第一结合结构域包含氨基酸序列,所述氨基酸序列选自:SEQ ID

NO:9、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:169、SEQ ID NO:179、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:229、SEQ ID NO:319、SEQ ID NO:329、SEQ ID NO:339、SEQ ID NO:349、SEQ ID NO:359、SEQ ID NO:369、SEQ ID NO:379、SEQ ID NO:389、SEQ ID NO:589、SEQ ID NO:599、SEQ ID NO:609、SEQ ID NO:619、SEQ ID NO:629、SEQ ID NO:639、SEQ ID NO:649、SEQ ID NO:659、SEQ ID NO:669、SEQ ID NO:679、SEQ ID NO:689、SEQ ID NO:699、SEQ ID NO:709、SEQ ID NO:719、SEQ ID NO:729、SEQ ID NO:739、SEQ ID NO:749、SEQ ID NO:759、SEQ ID NO:769、SEQ ID NO:779、SEQ ID NO:789、SEQ ID NO:799、SEQ ID NO:809、SEQ ID NO:819、SEQ ID NO:829、SEQ ID NO:839、SEQ ID NO:969、SEQ ID NO:979、SEQ ID NO:989、和SEQ ID NO:999。

[0252] 本发明的结合分子优选具有长度为12个氨基酸的CDR-H3区，其中酪氨酸(Y)残基存在于3、4和12位。一种优选的CDR-H3示于SEQ ID NO:43、193、333、613、703、733、823或973。因此，在优选的实施方案中，本发明的结合分子具有SEQ ID NO:43、193、333、613、703、733、823或973中所示的CDR-H3。

[0253] 优选的结合分子具有示于SEQ ID NO:340中的氨基酸序列。另一优选的结合分子具有示于SEQ ID NO:980中的氨基酸序列。

[0254] 本发明的结合分子优选是“分离的”结合分子。当“分离的”用于描述本文所公开的结合分子时，是指结合分子已经从其生成环境的组分中被识别、分离和/或重新获得。优选地，分离的结合分子不含有与其生成环境相关的其它组分。其生成环境的污染组分，如由重组转染细胞产生的，是将典型地干扰多肽诊断或治疗用途的材料，且可包括酶、激素和其它蛋白质性或非蛋白质性的溶质。在一个优选的实施方案中，所述结合分子将纯化至(1)足以通过使用转杯测序仪获得的N-末端或内部氨基酸序列的至少15个残基的程度，或(2)在非还原或还原条件下通过SDS-PAGE使用考马斯亮蓝或优选的银染得到均一性。然而，通常一个分离的抗体是通过至少一个纯化步骤制备的。

[0255] 设想到本文所述结合分子的氨基酸序列的修饰。例如，提高抗体的结合亲和性和/或其它生物性能可以是可取的。所述结合分子的氨基酸序列变体是通过在结合分子核酸序列中引入适当的核苷酸变化或通过肽的合成作用制备的。

[0256] 这种修饰包括，例如，结合分子氨基酸序列内残基的缺失和/或插入和/或置换。可进行缺失、插入和置换的任意组合以进入最终的构建体中，条件是最终的构建体具有期望特性。氨基酸的改变也可改变结合分子的翻译后过程，如改变糖基化位点的数目或位置。在CDR中，优选1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸可被置换，而在框架区(FR)中，优选1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或25个氨基酸可被置换。本文所述的置换优选为保守性置换。除此之外或作为另外一种选择，在每个CDR中可以插入或缺失1、2、3、4、5或6个氨基酸(当然，取决于CDR的长度)，而在每个FR中可以插入或缺失1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或25个氨基酸。

[0257] 一种用于识别结合分子的某些残基或区域为诱变发生的优选位置的有用方法称为“丙氨酸扫描诱变”，该方法由Cunningham和Wells在Science, 244: 1081-1085 (1989) 中描述。在该方法中，识别出结合分子中的一个残基或一组靶残基(如带电荷残基，如arg、asp、his、lys及glu)并被中性或带负电荷氨基酸(最优选为丙氨酸或聚丙氨酸)替代从而影响氨

基酸与表位的相互作用。

[0258] 然后显示出对于置换具有功能敏感性的这些氨基酸位置通过在置换位点的进一步或其它变体的引入进行精制。因此,尽管用于引入氨基酸序列变化的位点是预先确定的,但是突变本身的性质无需预先确定。例如,为了分析突变在给定位点的表现,在靶密码子或区域进行丙氨酸扫描或随机诱变并筛选具有所期望活性的表达的结合分子变体。

[0259] 优选地,氨基酸序列插入包括长度为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个残基到包含一百个或更多个残基的多肽的氨基-和/或羧基-末端融合,以及单个或多个氨基酸残基的序列内插入作用。所述结合分子的插入变体包括向抗体的N-或C-与酶的融合或与增加抗体血清半衰期的多肽的融合。

[0260] 另一种类型的变体是氨基酸置换变体。优选地,这些变体具有结合分子中至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个的氨基酸残基被不同的残基替代。最感兴趣的取代型诱变位点包括重链及/或轻链的CDR,尤其是高变区,但亦设想到重链及/或轻链中的FR改变。

[0261] 例如,如果CDR序列包含6个氨基酸,设想到这些氨基酸中的一个、两个或三个被置换。类似地,如果CDR序列包含15个氨基酸,设想到这些氨基酸中的一个、两个、三个、四个、五个或六个被置换。

[0262] 通常,如果重链及/或轻链的一个或多个或全部CDR的氨基酸被置换,则获得的“经置换的”序列与“原始”CDR序列的同一性优选为至少为60%,更优选为65%,甚至更优选为70%,特别优选为75%,更特别优选为80%。其含义是“经置换的”序列与“原始”序列的同一程度取决于CDR的长度。例如,一个具有5个氨基酸的CDR与其置换序列的同一性优选为80%,这是为了至少有一个被置换的氨基酸。因此,结合分子的CDR与其经置换的序列可以具有不同程度的同一性,如,CDRL1可具有80%,而CDRL3可具有90%。

[0263] 优选的置换(或替代)是保守性置换。然而,设想到任何置换(包括非-保守性置换或一个或多个列于下文中表1的“示例性置换”),只要结合分子保持其通过第一结合结构域与BCMA结合以及通过第二结合结构域与CD3 ϵ 结合的能力,和/或结合分子的CDR与随后被置换的序列具有同一性(与“原始”CDR序列的同一性至少为60%,更优选为65%,甚至更优选为70%,特别优选为75%,更特别优选为80%)。

[0264] 保守性置换列于表1中“优选的置换”的标题下。如果这种置换导致生物活性的改变,则可以引入较大幅度的改变(在表1中称为“示例性置换”,或在下文中参照氨基酸类型进一步描述)并对产物进行期望特征的筛选。

[0265] 表1:氨基酸置换

[0266]

原始	示例性置换	优选的置换
Ala (A)	val, leu, ile	val
Arg (R)	lys, gln, asn	lys
Asn (N)	gln, his, asp, lys, arg	gln
Asp (D)	glu, asn	glu
Cys (C)	ser, ala	ser
Gln (Q)	asn, glu	asn
Glu (E)	asp, gln	asp
Gly (G)	ala	ala
His (H)	asn, gln, lys, arg	arg
Ile (I)	leu, val, met, ala, phe	leu
Leu (L)	正亮氨酸, ile, val, met, ala	ile
Lys (K)	arg, gln, asn	arg
Met (M)	leu, phe, ile	leu
Phe (F)	leu, val, ile, ala, tyr	tyr
Pro (P)	ala	ala
Ser (S)	thr	thr

[0267]

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

[0268] 通过筛选在其维持下列效应上显著不同的置换来完成本发明的结合分子的生物特性的实质性修饰: (a) 在置换区域的多肽骨架的结构, 如折叠象或螺旋构象; (b) 分子在靶位点的电荷或疏水性, 或 (c) 侧链的体积。基于常见侧链的特性, 天然存在的残基被分为以下几种: (1) 疏水性: 正亮氨酸、甲硫氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸; (2) 中性亲水性: 半胱氨酸、丝氨酸、苏氨酸; (3) 酸性: 天冬氨酸、谷氨酸; (4) 碱性: 天冬酰胺、gin、组氨酸、赖氨酸、精氨酸; (5) 影响链取向的残基: 甘氨酸、脯氨酸; 和 (6) 芳香族的: 色氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸。

[0269] 非-保守性置换需要将这些类型中的一种类型的成员与其它类型交换。可能置换不涉及维持结合分子的适当构象的任一半胱氨酸残基, 通常采用丝氨酸来改进分子的氧化稳定性且防止异常交联生。相反, 可将半胱氨酸键添加至抗体来提高其稳定性 (特别是当抗

体为抗体片段如Fv片段时)。

[0270] 置换变体的特别优选的类型包括置换母体抗体(如人源化的或人抗体)的一个或多个高变区。通常,筛选出的用于进一步研究的所得变体与生成它们的母体抗体相比具有提高的生物特性。一种简便的生成这种置换变体的方法涉及使用噬菌体展示的亲和性成熟。简言之,数个高变区位点(如6-7位)进行突变,从而在每个位点都发生全部可能的氨基酸置换。由此产生的抗体变体以来自丝状噬菌体颗粒的单价形式展示,作为封装在各个颗粒内的M13的基因III产物的融合蛋白。本文所公开的噬菌体展示变体之后进行生物活性(如结合亲和性)的筛选。为了识别将要修饰的候选高变区位点,可以进行丙氨酸扫描诱变以识别对抗原结合具有显著贡献的高变区残基。作为另外一种选择或除此之外,进行抗原-抗体复合物晶体结构的分析可以是有益的,以识别结合结构域与如人BCMA之间的接触点。根据本文详述的技术,这种接触残基与相邻残基是用于置换的候选残基。一旦此类变体生成,按照本文所述方法进行这组变体的筛选,并且采用一种或多种相关分析法得到的具有优异性能的抗体将被筛选出并用于进一步研究中。

[0271] 在本文中设想到结合分子的其它修饰。例如,结合分子可以连接至多种非蛋白质类聚合物中的一种,如聚乙二醇、聚丙二醇、聚氧化烯或聚乙二醇与聚丙二醇的共聚物。也可以将所述结合分子包埋于所制备的微胶囊(例如分别为羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊)中,例如通过凝聚技术或通过界面聚合;包埋于胶状药物递送系统(如脂质体、白蛋白微球、微乳剂、纳米颗粒和纳米胶囊);或包埋于粗乳液中。这些技术描述于Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th edition, Oslo, A., Ed., (1980)。

[0272] 本文所公开的结合分子也可制成免疫脂质体。“脂质体”是一种小囊,所述小囊包含多种类型的脂质、磷脂和域对将药物投递于哺乳动物有用的表面活性剂。脂质体的组分通常以双层形式排列,这与生物膜的脂质排列相似。包含抗体的脂质体采用本领域已知方法制备,如描述于Epstein等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82: 3688 (1985); Hwang等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 4030 (1980); 美国专利No. 4,485,045和No. 4,544,545; 和公开于1997年10月2日的WO 97/38731。具有增强的循环时间的脂质体描述于美国专利No. 5,013,556。特别有用的脂质体可通过逆相蒸发法制备,该脂质体具有包含磷脂胆碱、胆固醇和PEG-衍生化磷脂酰乙醇胺(PEG-PE)的脂质组成。通过限定孔径的滤器压出脂质体从而得到具有所需直径的脂质体。如Marti等J. Biol. Chem. 257: 286-288 (1982) 中所述,本发明的抗体的Fab'片段可通过二硫化物交换反应缀合至脂质体。任选地,所述脂质体中包含化疗剂。参见Gabizon等J. National Cancer Inst. 81 (19) 1484 (1989)。

[0273] 当使用重组技术时,结合分子可在细胞内产生、在周质空间中产生或直接分泌至培养基中。若所述结合分子是在细胞内产生的,则作为第一步骤,是通过例如离心或超滤移除宿主细胞或裂解片段的颗粒碎片。Carter等Bio/Technology 10: 163-167 (1992) 描述了用于分离被分泌到大肠杆菌的周质空间的抗体的操作。

[0274] 从细胞中制备的结合分子组合物可以使用例如羟基磷灰石层析、凝胶电泳、透析及亲和层析法纯化,其中亲和层析法是优选的纯化技术。

[0275] 在另一方面,本发明涉及编码本发明所述结合分子的核酸序列。术语“核酸”是本领域技术人员所熟知的且包含DNA(例如cDNA)和RNA(如mRNA)。核酸可以是双链也可以是单链的,可以是线性的也可以是环形的。所述核酸分子优选包含于载体中,而该载体优选包含

于宿主细胞中。所述宿主细胞如在用本发明所述核酸序列转化或转染后,能够表达结合分子。为了达到该目的,核酸分子可操作地与控制序列相连。

[0276] 载体是一种核酸分子,其用作将(外源)遗传物质运送至细胞中的工具。术语“载体”包含、但不限于质粒、病毒、粘粒及人工染色体。一般情况下,基因工程载体包含复制起点、多克隆位点和可选标记物。载体本身通常为核苷酸序列,常常是DNA序列,所述序列包括插入物(转基因)和用作载体“骨架”的较大的序列。现代载体除了转基因插入和骨架还包括另外的特征:启动子、遗传标记物、抗生素抗性、报告基因、靶向序列、蛋白质纯化标签。称为表达载体(表达构建体)的载体具体为用于在靶细胞中表达转基因,该载体通常含有控制序列,如启动转基因表达的启动子序列。尽管病毒载体的插入也被称为“转导”,载体向靶细胞中的插入通常被称为细菌细胞的“转化”、真核细胞的“转染”。

[0277] 本文所用术语“宿主细胞”意指通过转化、转染等方式引入了编码本发明所述结合分子的核酸的细胞。应当理解的是,这些术语不仅指特定的受体细胞,还指这些细胞的子代或潜在子代。因为由于突变或环境的影响,某些修饰可能在后代中出现,而这些后代实际上可能与母本细胞不同但是仍然包含在本文所用术语的范围内。

[0278] 本文所用术语“表达”包含涉及于本发明所述结合分子生产的任一步骤,包括但不限于转录、转录后修饰、翻译、翻译后修饰和分泌。

[0279] 术语“控制序列”是指可操作地连接的编码序列在特定宿主生物体中表达所必须的DNA序列。适用于原核生物的控制序列例如包括启动子,可选择地包含操纵子序列及核糖体结合位点。已知真核细胞利用启动子、聚腺苷酸化信号和增强子。

[0280] 当核酸与另一核酸序列处于一种功能性关系时,这种核酸是“可操作地连接的”。例如,如果前序列或分泌前导的DNA表达为参与多肽分泌的蛋白前体形式,则前序列或分泌前导的DNA与多肽的DNA是可操作地连接的;如果启动子或增强子影响编码序列的转录,则其与该序列是可操作地连接的;或如果核糖体结合位点被设置以便促进翻译,则该核糖体结合位点与编码序列是可操作地连接的。通常,在分泌的前导是邻接的且处于阅读相的情况下,“可操作地连接的”指所连接的DNA序列是邻接的。但是,增强子不必是邻接的。连接是通过在合适的限制性位点通过连接反应完成的。如果这种位点不存在,则根据常规经验使用合成的寡核苷酸的衔接子或连接子。

[0281] 术语“宿主细胞”、“靶细胞”、或“受体细胞”意指包括任意单一细胞或细胞培养物,所述细胞或细胞培养物能够或已经是载体或掺入外源核酸分子、多核苷酸和/或蛋白质的受体。该术语还意在包括单一细胞的子代,以及由于自然的、偶然的或有意的突变,所述子代与来源母细胞可能不必完全一致(在形态学或基因组学或全部DNA补体上)的子代。所述细胞可以是原核的或真核的,且其包括但不限于细菌细胞、酵母细胞、动物细胞和哺乳动物细胞(如鼠、大鼠、猕猴或人)。

[0282] 合适的宿主细胞包括原核和真核宿主细胞,所述真核宿主细胞包括酵母菌、真菌、昆虫细胞以及哺乳动物细胞。

[0283] 本发明所述的结合分子可以在细菌中生成。在表达后,本发明的结合分子,优选所述结合分子从大肠杆菌细胞糊料中以可溶级分分离出来,然后可以通过如亲和色谱和/或尺寸排阻法进行纯化。最后的纯化可以类似于用于纯化在如CHO细胞中表达的抗体的方法进行实施。

[0284] 除原核生物外,真核微生物如丝状真菌或酵母菌也是克隆或表达本发明的结合分子的合适宿主。酿酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) 或普通面包酵母是最常用的低等真菌宿主微生物。但是,一些其他属、种和菌株也常常适用于本发明,例如,粟酒裂殖酵母 (*Schizosaccharomyces pombe*)、克鲁维酵母属 (*Kluyveromyces*) 宿主(如乳酸克鲁维酵母 (*K. lactis*)、脆壁克鲁维酵母 (*K. fragilis*) (ATCC 12424)、保加利亚克鲁维酵母 (*K. bulgaricus*) (ATCC16045)、威克拉姆氏克鲁维酵母 (*K. wickeramii*) (ATCC 24178)、瓦特氏克鲁维酵母 (*K. waltii*) (ATCC 56500)、果蝇克鲁维酵母 (*K. drosophilae*) (ATCC 36906)、耐热克鲁维酵母 (*K. thermotolerans*) 及马克斯克鲁维酵母 (*K. marxianus*) ;耶氏酵母属 (*Yarrowia*) (EP 402 226);巴斯德毕赤酵母 (*Pichia pastoris*) (EP 183 070);念珠菌属 (*Candida*);瑞氏木霉菌 (*Trichoderma reesii*) (EP 244 234);粗糙脉孢菌 (*Neurospora crassa*);许旺氏酵母属 (*Schwanniomyces*) (如西方许旺氏酵母 (*Schwanniomyces occidentalis*));及丝状真菌(如脉孢属 (*Neurospora*)、青霉属 (*Penicillium*)、弯颈霉属 (*Tolypocladium*) 及曲霉属 (*Aspergillus*) 宿主(如小巢状曲霉 (*A. nidulans*) 及黑曲霉 (*A. niger*))。

[0285] 用于表达本发明的糖基化结合分子(优选源自结合分子的抗体)的合适宿主细胞源自多细胞生物体。无脊椎动物细胞的实例包括植物和昆虫细胞。已经辨识出多种杆状病毒株和变体以及来自宿主的相应允许的昆虫宿主细胞,例如草地夜蛾 (*Spodoptera frugiperda*) (毛毛虫)、埃及斑蚊 (*Aedes aegypti*) (蚊子)、白纹伊蚊 (*Aedes albopictus*) (蚊子)、黑腹果蝇 (*Drosophila melanogaster*) (果蝇) 及家蚕 (*Bombyx mori*)。用于转染的多种病毒株是公开可获得的,如苜蓿银纹夜蛾核型多角体病毒 (*Autographa californica* NPV) L-1变体和家蚕核多角体病毒 (*Bombyx mori* NPV) 的Bm-5株,以及根据本发明所述可用作本文描述的病毒的此类病毒,特别是用于转染草地夜蛾细胞。

[0286] 棉花、玉米、马铃薯、大豆、矮牵牛、番茄、拟南芥和烟草的植物细胞培养物也可用作宿主。可用于在植物细胞培养物中生产蛋白质的克隆和表达载体是本领域技术人员已知的。参见,如Hiatt等, *Nature* (1989) 342:76-78; Owen等 (1992) *Bio/Technology* 10:790-794; Artsaenko等 (1995) *The Plant J* 8:745-750; 和Fecker等 (1996) *Plant Mol Biol* 32: 979-986。

[0287] 然而,人们最感兴趣的是脊椎动物细胞,而在培养(组织培养)中增殖脊椎动物细胞已经成为一个常规程序。可用哺乳动物宿主细胞系的实例是由SV40转化的猴肾CV1系 (COS-7, ATCC CRL 1651);人胚肾系(生长于悬浮培养物的293细胞或亚克隆的293细胞, Graham等, *J. Gen Virol.* 36:59 (1977));幼仓鼠肾细胞 (BHK, ATCC CCL 10);中国仓鼠卵巢细胞/-DHFR (CHO, Urlaub等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980));小鼠睾丸支持细胞 (TM4, Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980));猴肾细胞 (CVI ATCC CCL 70);非洲绿猴肾细胞 (VERO-76, ATCC CRL1587);人宫颈癌细胞 (HELA, ATCC CCL 2);犬肾细胞 (MDCK, ATCC CCL 34);布法罗大鼠肝细胞 (BRL 3A, ATCC CRL 1442);人肺细胞 (W138, ATCC CCL 75);人肝细胞 (Hep G2, 14138065);小鼠乳房肿瘤 (MMT 060562, ATCC CCL51);TRI细胞 (Mather等, *Annals N. Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982));MRC 5细胞;FS4细胞;及人肝癌细胞系 (Hep G2)。

[0288] 当采用重组技术时,本发明的结合分子能够在细胞内、周质空间产生或直接分泌

到培养基中。若所述结合分子是在细胞内产生的，则作为第一步骤，是通过例如离心或超滤移除宿主细胞或裂解片段的颗粒碎片。Carter等Bio/Technology 10:163-167 (1992) 描述了用于分离被分泌到大肠杆菌的周质空间的抗体的操作。简言之，细胞糊料在乙酸钠 (pH 3.5)、EDTA及苯甲基碘酰氟 (PMSF) 存在下解冻约30分钟。细胞碎片可通过离心移除。若抗体直接分泌到培养基中，则通常首先使用可商购获得的蛋白浓缩过滤器 (例如Amicon或Millipore Pellicon公司的超滤单元) 浓缩来自这种表达系统的上清液。在任一前述步骤中可包括蛋白酶抑制剂如PMSF，以抑制蛋白质水解，且可包括抗生素以阻止外来污染物的生长。

[0289] 从宿主细胞制备的本发明的结合分子可通过例如羟基磷灰石层析、凝胶电泳、透析及层析法纯化，其中亲和层析法是优选的纯化技术。

[0290] 亲和性配体最常连接的基质是琼脂糖，但也可以是其它可获得的基质。机械稳定的基质如可控孔径玻璃或聚(苯乙烯二乙烯基)苯与琼脂糖相比，其所能达到的流速较快且处理时间更短。其中本发明的结合分子包含CH3结构域时，可使用Bakerbond ABXM树脂 (J.T.Baker, Phillipsburg, NJ) 进行纯化。根据待回收的抗体，也可使用其它蛋白质纯化技术，如在离子交换柱上分馏、乙醇沉淀、反相HPLC、硅胶色谱法、在肝素SEPHAROSE™上的色谱法、在阴离子或阳离子交换树脂 (如聚天冬氨酸柱) 上的层析法、层析聚焦技术、SDS-PAGE及硫酸铵沉淀。

[0291] 在另一方面，提供了用于生产本发明的结合分子的方法，所述方法包括在允许结合分子表达的条件下培养本文所定义的宿主细胞，并从培养物中回收产生的结合分子。

[0292] 术语“培养”是指在合适的条件下，在培养基中细胞的体外维持、分化、生长、增殖及/或繁殖。

[0293] 在一个可选的实施方案中，提供包含本发明的结合分子或依据本发明的方法所生产的结合分子的组合物。优选地，所述组合物为药物组合物。

[0294] 本文所用术语“药物组合物”是指用于给患者(优选人患者)施用的组合物。本发明的特别优选的药物组合物包含本发明的结合分子。优选地，药学组合物包含合适的载体、稳定剂和/或赋形剂的制剂。在一个优选的实施方案中，所述药物组合物包含用于肠胃外、透皮、腔内、动脉内、鞘内和/或鼻内给药或直接注射入组织的组合物。特别设想到，所述组合物通过输注或注射施药于患者。合适的组合物给药可通过不同的方式完成，如通过静脉内、腹膜内、皮下、肌内、局部或皮内给药。特别地，本发明提供合适组合物的不间断给药。作为一个非限制性实例，不间断的即连续给药可以通过患者佩戴用于计量流入患者体内的治疗剂的小泵系统来实现。包含本发明的结合分子的药物组合物可以通过使用所述泵系统给药。该泵系统通常是本领域已知的，且其常依赖于定期更换包含要被注入的治疗剂的药筒。当更换在所述泵系统中的药筒时，其它情况下的治疗剂不间断流入患者体内的现象可能会发生暂时性中断。在这种情况下，仍将药筒更换前的给药阶段和药筒更换后的给药阶段仍被视为在本发明的药学方式和方法的含义之内，并一同构成这种治疗剂的“不间断”给药。

[0295] 本发明的这些结合分子的连续的或“不间断的”给药可以是通过流体输送设备或小泵系统的方式在静脉内或皮下进行的，所述流体输送设备或小泵系统包括用于驱动流体从贮存器中流出的流体驱动机制和用于致动该驱动机制的致动机制。用于皮下给药的泵系统可以包括用于穿透患者皮肤并将合适的组合物递送至患者体内的针或插管。所述泵系统

可直接固定于或附接至患者皮肤上独立于静脉、动脉或血管,从而使得该泵系统与患者皮肤之间直接接触。所述泵系统可以附接于患者皮肤24小时至数天。所述泵系统可以是小型尺寸并具有一个供小容积使用的储存器。作为一个非限制性的实例,适用于要给药的药物组合物的储存器的容积可以在0.1与50ml之间。

[0296] 连续的给药可通过佩戴于皮肤上的贴片并每隔一段时间更换的经皮给药的方式进行。本领域技术人员已知适用于本目的的药物递送的贴片系统。值得注意的是,经皮给药特别适用于不间断给药,因为可以有利地同时完成用完第一贴片后的新的第二贴片的更换,例如,将第二贴片放置于紧邻用完的第一贴片的皮肤表面并紧接着移除用完的第一贴片。不会出现流量中断或动力电池故障的问题。

[0297] 本发明的组合物进一步可包含药学上可接受的载体。合适的药学载体的实例是本领域熟知的,包括溶液(如经磷酸盐缓冲的盐水溶液)、水、乳液(如油/水乳液)、各种类型的润湿剂、无菌溶液、脂质体等。包含这些载体的组合物可以通过本领域熟知的常规方法来配制。制剂可包括碳水化合物、缓冲液、氨基酸和/或表面活性剂。碳水化合物可以是非还原性糖,优选为海藻糖、蔗糖、八硫酸酯、山梨糖醇或木糖醇。通常,本文所用“药学上可接受的载体”是指与药学给药兼容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗细菌剂与抗真菌剂、等渗剂与吸收延迟剂。这些介质及试剂在药学活性物质中的使用是本领域熟知的。在使用的剂量和浓度下,可接受的载体、赋形剂或稳定剂对受体是无毒的,其包括另外的缓冲剂;防腐剂;共溶剂;抗氧化剂,包括抗坏血酸和甲硫胺酸;螯合剂诸如EDTA;金属络合物(如Zn-蛋白复合物);可生物降解的聚合物,如聚酯;形成盐的抗衡离子,如钠、多羟基糖醇类;氨基酸,如丙氨酸、甘氨酸、天冬酰胺、2-苯丙氨酸及苏氨酸;糖类或糖醇,如海藻糖、蔗糖、八硫酸酯、山梨糖醇或木糖醇水苏糖、甘露糖、山梨糖、木糖、核糖、肌糖、半乳糖、乳糖醇、核糖醇、肌糖醇、半乳糖醇、丙三醇、环多醇(如环己六醇)、聚乙二醇;含硫还原剂,如谷胱甘肽、硫辛酸、硫代乙醇酸钠、硫代丙三醇、[α]-单硫代丙三醇及硫代硫酸钠;低分子量蛋白,诸如人血清白蛋白、牛血清白蛋白、明胶或其它免疫球蛋白;及亲水性聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮。这些制剂可以用于连续给药,所述连续给药可以是使用和/或不使用泵系统的静脉内或皮下给药。氨基酸可以是带电氨基酸,优选为赖氨酸、赖氨酸醋酸盐、精氨酸、谷氨酸和/或组氨酸。表面活性剂可以是洗涤剂,优选具有>1.2KD的分子量;和/或聚醚,优选具有>3KD的分子量。优选洗涤剂的非限制性的实例为吐温20、吐温40、吐温60、吐温80或吐温85。优选聚醚的非限制性的实例为PEG 3000、PEG 3350、PEG 4000或PEG 5000。本发明中使用的缓冲系统优选的pH可以为5-9,可包括柠檬酸盐、琥珀酸盐、磷酸盐、组氨酸及乙酸盐。

[0298] 本发明的组合物可以以合适的剂量施用于受试者,所述合适的剂量可以通过如剂量递增研究确定,该研究是将本文所述表现出跨物种特异性的本发明多肽的递增剂量给药于非黑猩猩灵长类动物,例如猕猴。如上所述,本文所述表现出跨物种特异性的本发明的结合分子可以用于非黑猩猩灵长类动物的临床前实验中的相同形式有利地用作施予人的药物。这些组合物也可以与其它蛋白性和非蛋白性药物联合使用。这些药物可以与包含本文所定义的本发明的多肽的组合物同时给药,或在所述多肽给药之前或之后以规定的时间间隔和剂量单独给药。剂量方案由主治医生和临床因素来确定。正如医学领域众所周知的,对于任一患者的剂量取决于许多因素,包括患者的身高、体表面积、年龄、待施用的特定化合物、性别、给药的时间和途径、一般健康状况及同时施用的其它药物。

[0299] 用于肠胃外给药的制剂包括无菌水溶液或非水溶液、悬浮液及乳液。非水溶剂的实例为丙二醇、聚乙二醇、植物油如橄榄油及可注射的有机酯如油酸乙酯。水性载体包括水、醇/水溶液、乳液或悬浮液,包括盐水和缓冲介质。肠胃外载体包括氯化钠溶液、林格氏(Ringer)右旋糖、右旋糖和氯化钠、乳酸化林格氏液或不挥发油。静脉内载体包括流体与营养补充剂、电解质补充剂(如基于林格氏右旋糖的)等。同时也可能存在防腐剂和其它添加剂,例如抗微生物剂、抗氧化剂、螯合剂、惰性气体等。此外,本发明的组合物可能还包含蛋白质性载体,如例如血清白蛋白或免疫球蛋白,所述蛋白优选的为人源蛋白。设想到本发明的组合物除包含本发明所定义的多肽外,还可能包含其它生物活性剂,这取决于该组合物的预期用途。这种试剂可以是作用于胃肠系统的药物、作为细胞抑制剂的药物、防止高尿酸血症的药物、抑制免疫反应的药物(如皮质类固醇)、调节炎症反应的药物、作用于循环系统的药物和/或本领域已知的试剂如细胞因子。也设想到本发明的结合分子用于共同治疗,即与另一种抗癌药物组合使用。

[0300] 本文所定义的药物组合物的生物活性可以通过如细胞毒性法测定,如下述实例中、W0 99/54440中或通过Schlereth等(Cancer Immunol. Immunother. 20 (2005), 1-12)描述。本文所用“功效”或“体内功效”是指对于本发明的药物组合物的治疗的反应,其使用例如标准化NCI反应标准。使用本发明的药物组合物的治疗功效或在体内的效力是指该组合物对其预期目的的效力,即所述组合物引起其预期效果的能力,即除去病理细胞如肿瘤细胞的能力。可以通过针对相应疾病实体的已建立标准方法来监测体内功效,所述方法包括但不限于白细胞计数、差异性、荧光启动型细胞分选、骨髓穿刺。此外,还可采用各种疾病特异性临床化学参数及其它已建立的标准方法。另外,可以采用计算机辅助断层扫描、X射线、核磁共振成像(如基于美国国家癌症研究所标准反应评估[Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-Lopez A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol. 1999 Apr; 17(4):1244])、正电子发射断层扫描、白血球计数、差异性、荧光激活细胞分选、骨髓穿刺、淋巴结活组织检查/组织学检查及各种淋巴瘤特异性临床化学参数(如乳酸脱氢酶)及其它已建立的标准方法。

[0301] 在药物如本发明的药物组合物研发中所面临的另一主要挑战是药代谢动力学性质的可预测调控。为此,可以建立候选药物的药代动力学曲线,即影响特定药物治疗给定病况的能力的药代动力学参数的情况。影响药物对治疗某个疾病实体能力的药物的药代动力学参数包括但不限于半衰期、分布容积、肝首过代谢及血清结合度。给定药物剂的功效可被上述任一参数影响。

[0302] “半衰期”是指所施用药物的50%通过生物过程(如代谢、排泄等)被消除所用的时间。

[0303] “肝首过代谢”是指在首次接触肝脏时,即在其第一次通过肝脏期间,药物发生代谢的倾向。

[0304] “分布容积”是指药物在体内不同隔室的保留程度,像如细胞内与细胞外间隙、组织和器官等,以及药物在这些隔室中的分布。

[0305] “血清结合度”是指药物与血清蛋白诸如白蛋白相互作用和与其结合而导致该药物的生物活性降低或丧失之倾向。

[0306] 药代谢动力学参数还包括针对所施用药物的给定量的生物利用度、滞后时间 (Tlag)、Tmax、吸收率、多发 (more onset) 及/或Cmax。“生物利用度”是指在血液隔室中的药物的量。“滞后时间”是指药物的给药与其在血液或血浆中检测出及可测得之间的时间延搁。

[0307] “Tmax”是指药物达到最大血液浓度所需要的时间,而“Cmax”是指由给定药物得到的最大血液浓度。药物达到其生物效应所需的血液或组织浓度的时间受到所有参数的影响。表现出跨物种特异性的双特异性单链抗体的药代动力学参数可如上文概述在非黑猩猩灵长类动物的临床前动物试验中测定,其也描述于如Schlereth等 (Cancer Immunol. Immunother. 20 (2005), 1-12) 的文献中。

[0308] 本文所用术语“毒性”是指表现为不良事件或严重不良事件的药物毒性作用。这些副作用事件可能是指对于药物缺乏整体耐受性和/或在给药后缺乏局部耐受性。毒性也可包括该药物所引起的致畸或致癌作用。

[0309] 本文所用术语“安全性”、“体内安全性”或“耐受性”定义在直接施药后(局部耐受性)以及用药后的一个较长时期内药物的施用不会诱导严重不良事件。“安全性”、“体内安全性”或“耐受性”可以在如治疗和后续追踪期间定期进行评价。测量包括临床评价,如器官的表现,以及实验室异常筛查。可以进行临床评价并依据NCI-CTC和/或MedDRA标准将相对于正常有偏差的结果记录/编码。器官的表现可包括如过敏/免疫学、血液/骨髓、心律失常、凝血功能等的标准,如阐述于如不良事件的通用术语标准第3.0版 (CTCAE) 中。可以进行测试的实验室参数包括如血液学、临床化学、凝血功能情况及尿液分析,及检查其它体液如血清、血浆、淋巴液或脊髓液、液体等。因此,可例如通过身体检查、成像技术(即超声、X光、CT扫描、核磁共振成像 (MRI)、其它技术设备的测量(即心电图)、生命体征、通过实验室参数测量并记录不良事件而进行安全性评价。例如,根据本发明所述的用途与方法中的非黑猩猩灵长类动物的不良事件可通过组织病理学和/或组织化学方法检查。

[0310] 术语“有效剂量”或“有效用量”的定义为足以达到或至少部分达到预期效果的量。术语“治疗有效剂量”的定义为足以治愈或至少部分阻止疾病及其在已经患有该病的患者体内的并发症的量。针对这一用途的有效量取决于感染的严重程度和受试者自身免疫系统的一般状态。术语“患者”包括人和其它接受预防性或治疗性治疗的哺乳动物受试者。

[0311] 本文所用术语“有效且无毒剂量”是指发明的结合分子的耐受剂量,所述剂量应当足够高从而引起病理细胞耗竭、肿瘤消除、肿瘤收缩或疾病的稳定,而不具有或基本不具有较大毒性作用。这一有效且无毒剂量可以通过如本领域描述的剂量递增研究测定,且该剂量应当低于诱导严重不良副作用的剂量(剂量限制性毒性,DLT)。

[0312] 上述术语也在如Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals S6; ICH Harmonised Tripartite Guideline; ICH Steering Committee会议(1997年7月16日召开)中提到。

[0313] 本发明的结合分子的合适剂量或治疗有效量取决于待治疗的病情、病情的严重性、先前的治疗以及患者的临床病史及对治疗剂的反应。所述合适的剂量可以根据主治医师的判断进行调整,从而使得该剂量可以一次施用于患者或者以一系列施药施用于患者。

药物组合物根据需要可以作为单一治疗剂或与其它治疗方法如抗癌疗法联合使用。

[0314] 本发明的药物组合物特别可用于肠胃外给药,即皮下、肌内、静脉内、关节内及/或滑膜内。肠胃外给药可通过单次快速静脉注射或连续输注进行。

[0315] 若药物组合物已经被冻干,则在给药前所述冻干的物质首先应在适当的液体中重构。所述冻干的物质可重构在如抑菌性注射用水(BWFI)、生理盐水、磷酸盐缓冲液(PBS)或与冻干前蛋白质的相同制剂中。本发明的结合分子或由本发明的方法生产的结合分子优先用于预防、治疗或改善选自增殖性疾病、肿瘤性疾病或免疫障碍的疾病。

[0316] 本发明的一个可选的实施方案提供一种用于预防、治疗或改善选自增殖性疾病、肿瘤性疾病或免疫障碍的疾病的方法,所述方法包括给有此需要的患者施用本发明的结合分子或由本发明的方法生产的结合分子的步骤。

[0317] 本文所描述的制剂作为药物组合物在有此需要的患者中治疗、改善和/或预防如本文中所述的病理性医学病情中是有用的。术语“治疗”是既指治疗性治疗,也指预防或防止性措施。治疗包括将制剂应用于或施用于机体、分离的组织或来自患有疾病/障碍、具有疾病/障碍的症状或具有对疾病/障碍的倾向的患者的细胞,其目的是治愈、治疗、缓解、减轻、改变、补救、改善、增进或影响疾病、该疾病的症状或罹患该疾病的倾向。

[0318] 那些“需要治疗的”包括那些已经患有障碍以及需要预防该障碍的患者。术语“疾病”是指能够从用本文描述的蛋白质制剂的治疗中获益的任何病况。其包括慢性和急性障碍或疾病,所述障碍或疾病包括使哺乳动物罹患所探讨疾病的倾向的那些病理状况。本文所述待治疗的疾病/障碍的非限制性实例包括增殖性疾病、肿瘤性疾病或免疫障碍。

[0319] 优选地,本发明的结合分子用于预防、治疗或改善与BCMA(过)表达相关的B细胞障碍,如浆细胞障碍和/或自体免疫疾病。所述自身免疫疾病为例如全身性红斑狼疮或类风湿性关节炎。

[0320] 本发明还提供了一种用于治疗或改善与BCMA(过)表达相关的B细胞障碍(如浆细胞障碍和/或自体免疫疾病)的方法,所述方法包括给有此需要的受试者施用本发明的结合分子的步骤。所述自身免疫疾病为例如全身性红斑狼疮或类风湿性关节炎。

[0321] 在浆细胞障碍中,一个浆细胞克隆不受控制地繁殖。结果,该克隆产生大量称为M-蛋白的单一(单克隆)抗体。在一些情况下,例如患有单克隆丙种球蛋白病,产生的抗体是不完整的,其仅由轻链或重链组成。这些异常浆细胞及其产生的抗体通常限于一种类型。优选地,浆细胞障碍选自:多发性骨髓瘤、浆细胞瘤、浆细胞白血病、巨球蛋白血症、淀粉样变性、华氏巨球蛋白血症、孤立性骨浆细胞瘤、髓外浆细胞瘤、骨硬化性骨髓瘤、重链病、意义不明的单克隆丙种球蛋白病以及郁积型多发性骨髓瘤。

[0322] 另一方面,提供包含本发明的结合分子、本发明的核酸分子、本发明的载体或本发明的宿主细胞的试剂盒。所述试剂盒可以包含一个或多个含有结合分子的小瓶及其使用说明。所述试剂盒还可包括用于施用本发明结合分子的手段如注射器、泵、输液器等,用于重构本发明结合分子的手段和/或用于稀释本发明结合分子的手段。

[0323] 更进一步地,本发明涉及使用BCMA(优选人BCMA)的表位簇3来产生结合分子(优选抗体),所述结合分子能够结合至BCMA(优选人BCMA)。优选地,BCMA的表位簇3对应于如SEQ ID NO:1002中所示序列的氨基酸残基24至41。

[0324] 另外,本发明提供一种用于生产抗体、优选能够结合至BCMA(优选人BCMA)的双特

异性结合分子的方法,所述方法包括:

[0325] (a) 用包含BCMA(优选人BCMA)的表位簇3的多肽免疫动物,其中BCMA的表位簇3对应于如SEQ ID NO:1002中所示序列的氨基酸残基24至41,

[0326] (b) 获得所述抗体,和

[0327] (c) 可选地,将所述抗体转化为能够结合至人BCMA、且优选结合至T细胞CD3受体复合物的双特异性结合分子。

[0328] 优选地,步骤(b)包括按如下测试所获得的抗体:

[0329] 当人BCMA蛋白中的相应表位簇用鼠BCMA抗原的相应表位簇交换后(得到包含人BCMA的构建体,其中人表位簇3被鼠表位簇3替代;参见SEQ ID NO:1011),会出现抗体的结合降低的情况。与人BCMA蛋白中的相应表位簇相比,即将结合至人BCMA蛋白中的相应表位簇设定为100%,所述降低优选为至少10%、20%、30%、40%、50%;更优选为至少60%、70%、80%、90%、95%或甚至100%。设想到,上述提及的人BCMA/鼠BCMA嵌合体在CHO细胞中表达。还可设想到人BCMA/鼠BCMA嵌合体与不同膜结合蛋白(如EpCAM)的跨膜结构域和/或胞质结构域融合;参见图2a。

[0330] 一种用于检测由于与非人(如鼠)BCMA抗原的相应表位簇交换而导致的结合损失的方法描述于所附实施例中,特别在实施例1-3中。

[0331] 该方法可进一步包括关于以下的检测:所述抗体是否结合至人BCMA的表位簇3,以及是否进一步能够结合至猕猴BCMA的表位簇3如来自恒河猕猴(SEQ ID NO:1017)或马来猴(SEQ ID NO:1017)的BCMA。

[0332] 本发明还提供包含示于SEQ ID NO:1-1000和1022-1093中的任一氨基酸序列的结合分子。

[0333] 优选地,结合分子包含三个来自称为“BCMA-(X)”的结合分子的VH CDR序列(称为“VH CDR1”、“VH CDR2”、“VH CDR3”,参见附加序列表的4th列),其中X为1-100(参见附加序列表的2nd列),和/或三个来自称为“BCMA-X”的结合分子的VL CDR序列(称为“VL CDR1”、“VL CDR2”、“VL CDR3”,参见附加序列表的4th列),其中X为1-100(参见附加序列表的2nd列)。

[0334] 优选地,结合分子包含如附加序列表中给出的VH和/或VL序列(参见附加序列表的4th列:“VH”和“VL”)。

[0335] 优选地,结合分子包含如附加序列表中给出的scFV序列(参见附加序列表的4th列:“scFV”)。

[0336] 优选地,结合分子包含如附加序列表中给出的双特异性分子序列(参见附加序列表的4th列:“双特异性分子”)。

[0337] 本发明还涉及包含至少两个结合结构域的双特异性结合剂,所述结合结构域包含第一结合结构域和第二结合结构域,其中所述第一结合结构域结合至B细胞成熟抗原BCMA且其中第二结合结构域结合至CD3(第1项),还包含以下各项:

[0338] 第2项:第1项的双特异性结合剂,其中所述第一结合结构域结合至BCMA的胞外结构域,且第二结合结构域结合至CD3的ε链。

[0339] 第3项:第1项或第2项的双特异性结合剂,其为全长抗体或抗体片段的形式。

[0340] 第4项:第3项的全长抗体形式的双特异性结合剂,其中所述第一BCMA-结合结构域源自小鼠,且其中所述第二CD3-结合结构域源自大鼠。

[0341] 第5项:第3项的双特异性结合剂,其为双链抗体形式的抗体片段的形式,所述双链抗体包含重链可变结构域,所述重链可变结构域与同一多肽链上的轻链可变结构域连接,使得两个结构域不配对。

[0342] 第6项:第1项或第2项的双特异性结合剂,其为双特异性单链抗体形式,由两个通过连接肽或通过人血清白蛋白分子连接的scFv分子组成。

[0343] 第7项:第6项的双特异性结合剂,重链区 (VH) 与相应的可变轻链区 (VL) 从N末端至C末端的排列顺序为:

[0344] VH (BCMA) -VL (BCMA) -VH (CD3) -VL (CD3) ,

[0345] VH (CD3) -VL (CD3) -VH (BCMA) -VL (BCMA) 或

[0346] VHCD3) -VL (CD3) -VL (BCMA) -VH (BCMA) 。

[0347] 第8项:第1项或第2项的双特异性结合剂,其为选自VHH或VH的单结构域免疫球蛋白结构域的形式。

[0348] 第9项:第1项或第2项的双特异性结合剂,其为具有含至少两个结合结构域的四个抗体可变结构域的Fv分子的形式,其中至少一个结合结构域对人BCMA具有特异性,且至少一个结合结构域对人CD3具有特异性。

[0349] 第10项:第1项或第2项的双特异性结合剂,其为单链结合分子的形式,所述单链结合分子由以下组成:对BCMA具有特异性的第一结合结构域、位于所述第一结合结构域的C-末端的恒定亚-区、位于恒定亚-区C-末端的蝎 (scorpion) 连接子和位于所述恒定亚-区C-末端的对CD3具有特异性的第二结合结构域。

[0350] 第11项:第1项或第2项的双特异性结合剂,其为抗体样分子的形式,所述抗体样分子通过抗体或抗体片段的两个重链/轻链Fv结合至BCMA,且通过已经工程化为所述抗体或抗体片段的重链或轻链的非CDR环的结合结构域结合至CD3。

[0351] 第12项:第1项的双特异性结合剂,其为双特异性锚蛋白重复分子的形式。

[0352] 第13项:第1项的双特异性结合剂,其中所述第一结合结构域具有选自第3至第12项任一项所定义形式的形式,并且其中所述第二结合结构域具有选自第3至第12项任一项所定义形式不同的不同形式。

[0353] 第14项:第1项的双特异性结合剂,其为双环肽。

[0354] 第15项:包含至少一个第1至第14项任一项的双特异性结合剂的药物组合物。

[0355] 第16项:第1至第14项任一项的双特异性结合剂或第14项的药物组合物,所述双特异性结合剂或药物组合物用于治疗浆细胞障碍或其它与BCMA表达相关的B细胞障碍及用于治疗自身免疫性疾病。

[0356] 第17项:第1至第14项任一项的双特异性结合剂或第15项的药物组合物,所述双特异性结合剂或药物组合物用于治疗选自以下的浆细胞障碍:浆细胞瘤、浆细胞白血病、多发性骨髓瘤、巨球蛋白血症、淀粉样变性、华氏巨球蛋白血症、孤立性骨浆细胞瘤、髓外浆细胞瘤、骨硬化性骨髓瘤、重链病、意义不明确的单克隆丙种球蛋白病以及郁积型多发性骨髓瘤。

[0357] 上述项的变体可从EP 10 191 418.2中推导得出,其也包含在本文范围内。

[0358] 应当理解的是,本文所述发明不限于特定的方法学、实验方案或试剂,因为这些是可以变化的。本文所提供的论述和实例仅是为了描述特定的实施方案呈现而非意在限制本

发明的范围,本发明的范围仅受到权利要求的限定。

[0359] 本说明书的全文中所引用的所有出版物和专利(包括所有的专利、专利申请、科技出版物、制造商的规格和使用说明等),无论是在上文还是在下文中,都全文并入本文作为参考。本文的任何内容不应当被解释为承认本发明由于在先发明而没有资格先于此类公开。在一定程度上,若作为参考并入的材料与本说明书矛盾或不一致,则本说明书将取代任何这类材料。

附图说明

[0360] 图1:

[0361] 人BCMA(全长蛋白的氨基酸残基1-54)与鼠BCMA(全长蛋白的氨基酸残基1-49)的胞外结构域(ECD)的序列比对。突出显示的为在嵌合构建体中被交换的区域(结构域或氨基酸残基),作为指定的表位成簇(clustering)。半胱氨酸通过黑色线框表示。显示出二硫键。

[0362] 图2:

[0363] BCMA构建体的表位作图。通过流式细胞术显示了在CHO细胞表面表达的人和鼠BCMA(图2a)以及七个嵌合的人-鼠BCMA构建体(图2b)。人BCMA在CHO上的表达通过单克隆抗-人BCMA抗体检测到。鼠BCMA表达通过单克隆抗-鼠BCMA抗体检测到。结合的单克隆抗体通过缀合到藻红蛋白的抗-大鼠IgG-Fc-γ-特异性抗体检测到。

[0364] 图3:

[0365] 对表位簇E3具有特异性的结合分子的实例,如在嵌合的BCMA构建体的表位作图中检测到(参见实施例3)。

[0366] 图4:

[0367] 使用Biacore系统,在人和猕猴BCMA上的双特异性结合分子(抗BCMA×抗CD3)的结合常数的测定。抗原以低至中等密度(100RU)被固定在CM5芯片上。结合剂的稀释液漂浮在芯片表面上,并用BiaEval软件测定结合。各个结合剂的相应的解离速率和结合常数(KD)示于每幅图之下。

[0368] 图5:

[0369] 在18小时⁵¹铬释出分析法中测得的BCMA双特异性抗体的细胞毒性活性。效应细胞:经刺激的富集的人CD8 T细胞。靶细胞:人BCMA转染的CHO细胞(左图)和猕猴BCMA转染的CHO细胞(右图)。效应细胞与靶细胞的比率(E:T)为10:1。

[0370] 图6:

[0371] 使用Biacore系统,在人和猕猴BCMA上的及在人和猕猴CD3上的表位簇E3的BCMA/CD3双特异性抗体的结合常数的测定。抗原以低至中等密度(100-200RU)被固定在CM5芯片上。双特异性抗体的稀释液漂浮在芯片表面上,并用BiaEval软件测定结合。各个双特异性抗体的相应的结合速率和解离速率及得到的结合常数(KD)示于每幅图之下。

[0372] 图7:

[0373] 在所示的细胞系上的表位簇E3的BCMA/CD3双特异性抗体的FACS分析:1)人BCMA转染的CHO细胞,2)人CD3阳性人T细胞系HBP-ALL,3)猕猴BCMA转染的CHO细胞,4)猕猴T细胞系4119 LnPx,5)BCMA-阳性人多发性骨髓瘤细胞系NCI-H929和6)未经转染的CHO细胞。阴性对照[1]至6):不具有在前的BCMA/CD3双特异性抗体的抗体的检测。

[0374] 图8:

[0375] 在BCMA-表达细胞上的BCMA/CD3双特异性抗体的Scatchard分析。细胞与浓度递增直至饱和的单体抗体一起培养。抗体采用流式细胞术检测。三份测量值绘制成双曲线和S曲线来证明所用的有效浓度范围。使用Scatchard评估法确定最大的结合，并计算相应的KD值。

[0376] 图9:

[0377] 表位簇E3的BCMA/CD3双特异性抗体的细胞毒性活性，其是在针对由人BCMA转染的CHO细胞的18小时51-铬释出分析法中测得的。效应细胞：经刺激的富集的人CD8 T细胞。效应细胞与靶细胞的比率(E:T)为10:1。

[0378] 图10:

[0379] 表位簇E3的BCMA/CD3双特异性抗体的细胞毒性活性，其是在48小时基于FACS的细胞毒性分析法测定的。效应细胞：未经刺激的人PBMC。靶细胞：人BCMA转染的CHO细胞。效应细胞与靶细胞的比率(E:T)为10:1。

[0380] 图11:

[0381] 在BAFF-R和TACI转染的CHO细胞上的表位簇E3的BCMA/CD3双特异性抗体的FACS分析。细胞系：1) 人BAFF-R转染的CHO细胞，2) 人TACI转染的CHO细胞，3) 多发性骨髓瘤细胞系L363；阴性对照：不具有在前的BCMA/CD3双特异性抗体的检测抗体。阳性对照：BAFF-R检测：由抗-山羊抗体-PE (Jackson 705-116-147; 1:50) 检测的山羊抗hu BAFF-R (R&DAF1162; 1:20)，TACI-检测：由山羊抗兔抗体PE (Sigma P9757; 1:20) 检测的兔抗TACI抗体 (abcam AB 79023; 1:100)。

[0382] 图12:

[0383] 在18小时51-铬释出分析法中测得的BCMA/CD3双特异性抗体的细胞毒性活性。效应细胞：经刺激的富集的人CD8 T细胞。靶细胞：BCMA-阳性人多发性骨髓瘤细胞系L363(即天然表达者)。效应细胞与靶细胞的比率(E:T)为10:1。

[0384] 图13:

[0385] 在48小时基于FACS的细胞毒性分析法中测定的BCMA/CD3双特异性抗体的细胞毒性活性。效应细胞：未经刺激的人PBMC。靶细胞：人多发性骨髓瘤细胞系L363(天然BCMA表达者)。效应细胞与靶细胞的比率(E:T)为10:1。

[0386] 图14:

[0387] 在48小时基于FACS的细胞毒性分析法中测定的BCMA/CD3双特异性抗体的细胞毒性活性。效应细胞：未经刺激的人PBMC。靶细胞：BCMA-阳性人多发性骨髓瘤细胞系NCI-H929。效应细胞与靶细胞的比率(E:T)为10:1。

[0388] 图15:

[0389] 在48小时基于FACS的细胞毒性分析法中测定的BCMA/CD3双特异性抗体的细胞毒性活性。效应细胞：猕猴T细胞系4119LnPx。靶细胞：由猕猴BCMA转染的CHO细胞。效应细胞与靶细胞的比率(E:T)为10:1。

[0390] 图16:

[0391] 在晚期NCI-H929异体移植模型中的表位簇E3的BCMA/CD3双特异性抗体的抗肿瘤活性(参见实施例16)。

[0392] 图17:

[0393] 基于FACS的细胞毒性分析法,其使用人多发性骨髓瘤细胞系NCI-H929、L-363和OPM-2作为靶细胞,人PBMC作为效应细胞(48小时;E:T=10:1)。该图描绘了细胞因子水平[pg/ml],其是针对IL-2、IL-6、IL-10、TNF和IFN- γ 以表位簇E3的BCMA/CD3双特异性抗体的递增浓度所测定的(参见实施例22)。

具体实施方式

[0394] 下列实施例说明本发明。不应将这些实施例解释为限制本发明的范围。这些实施例纳入本文仅为了说明,且本发明仅受到权利要求的限制。

[0395] 实施例1 表达嵌合的BCMA的CHO细胞的产生

[0396] 为了构建嵌合的表位作图分子,将人BCMA相应表位结构域的氨基酸序列或单一氨基酸残基替换为鼠的序列。构建下列分子:

[0397] ●人BCMA ECD/E1鼠 (SEQ ID NO:1009)

[0398] 嵌合的胞外BCMA结构域:人胞外BCMA结构域,其中表位簇1 (SEQ ID NO:1002或1007的氨基酸残基1-7) 被相应的鼠簇 (SEQ ID NO:1004或1008的氨基酸残基1-4) 替换

[0399] →SEQ ID NO:1002或1007中氨基酸残基1-3的缺失及G6Q突变

[0400] ●人BCMA ECD/E2鼠 (SEQ ID NO:1010)

[0401] 嵌合的胞外BCMA结构域:人胞外BCMA结构域,其中表位簇2 (SEQ ID NO:1002或1007的氨基酸残基8-21) 被相应的鼠簇 (SEQ ID NO:1004或1008的氨基酸残基5-18) 替换

[0402] →SEQ ID NO:1002或1007中S9F、Q10H及N11S突变

[0403] ●人BCMA ECD/E3鼠 (SEQ ID NO:1011)

[0404] 嵌合的胞外BCMA结构域:人胞外BCMA结构域,其中表位簇3 (SEQ ID NO:1002或1007的氨基酸残基24-41) 被相应的鼠簇 (SEQ ID NO:1004或1008的氨基酸残基21-36) 替换

[0405] →SEQ ID NO:1002或1007中氨基酸残基31和32的缺失及Q25H、S30N、L35A和R39P突变

[0406] ●人BCMA ECD/E4鼠 (SEQ ID NO:1012)

[0407] 嵌合的胞外BCMA结构域:人胞外BCMA结构域,其中表位簇4 (SEQ ID NO:1002或1007的氨基酸残基42-54) 被相应的鼠簇 (SEQ ID NO:1004或1008的氨基酸残基37-49) 替换

[0408] →SEQ ID NO:1002或1007中N42D、A43P、N47S、N53Y和A54T突变

[0409] ●人BCMA ECD/E5鼠 (SEQ ID NO:1013)

[0410] 嵌合的胞外BCMA结构域:人胞外BCMA结构域,其中SEQ ID NO:1002或1007中的第22位的氨基酸残基(异亮氨酸)被SEQ ID NO:1004或1008中其相应的鼠氨基酸残基(赖氨酸,第19位)替换

[0411] →SEQ ID NO:1002或1007中I22K突变

[0412] ●人BCMA ECD/E6鼠 (SEQ ID NO:1014)

[0413] 嵌合的胞外BCMA结构域:人胞外BCMA结构域,其中SEQ ID NO:1002或1007中的第25位的氨基酸残基(谷氨酰胺)被SEQ ID NO:1004或1008中其相应的鼠氨基酸残基(组氨酸,第22位)替换

[0414] →SEQ ID NO:1002或1007中Q25H突变

[0415] ●人BCMA ECD/E7鼠 (SEQ ID NO:1015)

[0416] 嵌合的胞外BCMA结构域:人胞外BCMA结构域,其中SEQ ID NO:1002或1007中的第39位的氨基酸残基(精氨酸)被SEQ ID NO:1004或1008中其相应的鼠氨基酸残基(脯氨酸,第34位)替换

[0417] →SEQ ID NO:1002或1007中R39P突变

[0418] A) 将cDNA构建体克隆至哺乳动物表达载体pEF-DHFR中并稳定地转染至CHO细胞中。人BCMA在CHO细胞上的表达通过采用单克隆抗-人BCMA抗体的FACS分析法验证。鼠BCMA的表达通过单克隆抗-小鼠BCMA-抗体证明。所使用的BCMA抗体的浓度为在PBS/2%FCS中10 μg/ml。结合的单克隆抗体通过抗-大鼠-IgG-Fcγ-PE (在PBS/2%FCS中为1:100; Jackson-Immuno-Research#112-116-071) 检测。作为阴性对照,用PBS/2%FCS替代第一抗体与细胞一起培养。样品通过FACSCanto II仪器 (Becton Dickinson) 上的流式细胞术测量并用FlowJo软件 (7.6版) 进行分析。使用不同的抗-BCMA抗体在流式细胞术分析法中分析并证实人-鼠BCMA嵌合体转染的CHO细胞的表面表达(图2)。

[0419] B) 为了产生表达人、猕猴、小鼠及人/小鼠嵌合的跨膜BCMA的CHO细胞,根据标准方法通过基因合成获得人、猕猴、小鼠BCMA和人-小鼠BCMA嵌合体的编码序列(如基因库(GenBank)所公布的BCMA序列,登录号NM_001192[人];NM_011608[小鼠]及XM_001106892[猕猴])。该基因合成片段设计为首先包含用于构建体真核表达的Kozak位点和19个氨基酸的免疫球蛋白前导肽的编码序列,在嵌合体具有由人序列交换为鼠序列的相应表位结构域的情况下,该框架中随后是相应的BCMA蛋白的编码序列。

[0420] 除了人BCMA ECD/E4鼠和人BCMA构建体外,框架中BCMA蛋白的胞外结构域的编码序列之后是人工Ser1-Gly4-Ser1-连接子的编码序列,之后接着是人EpCAM的胞内结构域(氨基酸226-314;如基因库登录号NM_002354所公布的序列)。

[0421] 所有编码序列之后都是终止密码子。该基因合成片段还设计为引入合适的限制性位点。所述基因合成片段克隆至命名为pEF-DHFR的质粒中 (pEF-DHFR描述于Raum等Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150中)。所有上述提到的程序都依据标准方案 (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3rd edition, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, New York (2001)) 实施。对于每一抗原,具有已验证序列的核苷酸序列的克隆被转染至用于真核表达构建体的DHFR缺陷型CHO细胞中。在DHFR缺陷型CHO细胞中的真核蛋白表达按如Kaufman R. J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566中描述进行。构建体的基因扩增由浓度递增的甲氨蝶呤(MTX)至最终浓度达到20nM的MTX诱导。

[0422] 实施例2

[0423] 2.1在HEK293细胞中的瞬时表达

[0424] 将具有已验证序列的核苷酸序列的表达质粒的克隆用于转染并在FreeStyle 293表达系统 (Invitrogen GmbH, Karlsruhe, 德国) 中根据制造商说明进行蛋白质表达。得到包含表达的蛋白质的上清液,采用离心移除细胞并将上清液在-20℃下贮存。

[0425] 2.2在CHO细胞中的稳定表达

[0426] 将具有已验证序列的核苷酸序列的表达质粒的克隆转染至用于真核表达构建体的DHFR缺陷型CHO细胞中。在DHFR缺陷型CHO细胞中的真核蛋白表达按如Kaufman R. J.

(1990) Methods Enzymol. 185, 537-566中描述进行。构建体的基因扩增由浓度递增的甲氨蝶呤 (MTX) 至最终浓度达到20nM的MTX诱导。经过两次传代的静置培养,细胞在具有无核苷 HyQ PF CHO液体大豆培养基 (具有4.0mM的L-谷氨酰胺及0.1%普朗尼克F-68;HyClone) 的滚瓶中生长7天,然后收集。采用离心移除细胞并将含有表达的蛋白的上清液在-20℃下贮存。

[0427] 2.3蛋白质纯化

[0428] 可溶性BCMA蛋白的纯化按如下进行:将 **Äkta® Explorer** 系统 (GE Healthcare) 和 **Unicorn®** 软件用于色谱法。依据制造商所提供的操作程序,使用装载ZnC12的Fractogel EMDchelate® (Merck) 进行固定化金属亲和色谱 (“IMAC”)。该色谱柱使用缓冲液A (pH 7.2 的20mM磷酸钠缓冲液、0.1M NaCl) 来平衡并且将过滤 (0.2μm) 的细胞培养物上清液以3ml/min的流速施加至该色谱柱 (10ml)。所述色谱柱采用缓冲液A洗涤从而移除未结合的样品。依据下述程序,采用缓冲液B的两步梯度 (pH 7.2的20mM磷酸钠缓冲液、0.1M NaCl、0.5M咪唑) 将结合的蛋白洗脱:

[0429] 步骤1:6倍色谱柱体积的10%缓冲液B

[0430] 步骤2:6倍色谱柱体积的100%缓冲液B

[0431] 将从步骤2洗脱的蛋白质级分汇集用于进一步纯化。所有的化学试剂均为分析级的且购自Sigma (戴森霍芬) 或Merck (达姆施塔特)。

[0432] 凝胶过滤色谱法在用平衡缓冲液 (Equi-buffer) (pH 7.2的10mM柠檬酸盐、25mM赖氨酸-盐酸,用于在HEK细胞中所表达的蛋白,而pH 7.4的PBS用于在CHO细胞中表达的蛋白) 平衡的HiLoad 16/60 Superdex 200制备级色谱柱 (GE/Amersham) 上进行。洗脱的蛋白样品 (流速为1ml/min) 经受标准SDS-PAGE及蛋白质印记法来检测。采用OD280nm来测定蛋白质的浓度。

[0433] 通过在HEK293细胞中瞬时表达获得的蛋白质用于免疫接种。通过在CHO细胞中稳定表达获得的蛋白质用于筛选结合剂及用于结合的测定。

[0434] 实施例3 鼠scFv-片段的表位成簇

[0435] 用人或鼠BCMA、或用嵌合的BCMA分子转染的细胞采用包含结合至人/猕猴BCMA的scFv的天然、未经稀释的周质提取物进行染色。结合的scFv使用1μg/ml的抗-FLAG抗体 (Sigma F1804) 和经R-PE-标记的抗-小鼠Fc γ -特异性抗体 (1:100; Dianova#115-116-071) 进行检测。所有抗体都在具有2%FCS的PBS中进行稀释。作为阴性对照,细胞与PBS/2%FCS而非与周质提取物一起培养。样品通过FACSCanto II仪器 (Becton Dickinson) 上的流式细胞术测量并用FlowJo软件 (7.6版) 进行分析;参见图3。

[0436] 实施例4 不同重组形式的可溶性人及猕猴BCMA的获得

[0437] A) 人和恒河猴BCMA的编码序列 (如基因库所公布的,登录号NM_001192[人];XM_001106892[恒河猴]) 人白蛋白、人Fc γ 1和鼠白蛋白的编码序列用于人工cDNA序列的构建,所述人工cDNA序列分别编码人和猕猴BCMA分别与人白蛋白、人IgG1Fc和鼠白蛋白的可溶性融合蛋白以及仅包含BCMA胞外结构域的可溶性蛋白。为了产生用于表达可溶性人和猕猴BCMA蛋白的构建体,通过上述全长BCMA cDNA的PCR诱变和根据标准方案的分子克隆获得cDNA片段。

[0438] 对于具有人白蛋白的融合蛋白而言,经修饰的cDNA片段被设计为首先包含用于构

建体真核表达的Kozak位点,接着分别是人和恒河猴(或恒河猕猴)BCMA蛋白的编码序列,其包含分别对应于人及恒河猴BCMA的胞外结构域的氨基酸1至54和1至53,框架中随后是人工Ser1-Gly4-Ser1-连接子的编码序列,框架中随后是人血清白蛋白的编码序列,框架中接着是Flag标签的编码序列,框架中随后是经修饰的组氨酸标签(SGHHGGHHGGHH)的编码序列及终止密码子。

[0439] 对于具有鼠IgG1的融合蛋白而言,经修饰的cDNA片段被设计为首先包含用于构建体真核表达的Kozak位点,接着分别是人和猕猴BCMA蛋白的编码序列,其包含分别对应于人及恒河猴BCMA的胞外结构域的氨基酸1至54和1至53,框架中随后是人工Ser1-Gly4-Ser1-连接子的编码序列,框架中接着是人IgG1的铰合部分和Fc γ 部分的编码序列,框架中随后是六组氨酸标签的编码序列及终止密码子。

[0440] 对于具有鼠白蛋白的融合蛋白而言,经修饰的cDNA片段被设计为首先包含用于构建体真核表达的Kozak位点,接着分别是人和猕猴BCMA蛋白的编码序列,其包含分别对应于人及恒河猴BCMA的胞外结构域的氨基酸1至54和1至53,框架中随后是人工Ser1-Gly4-Ser1-连接子的编码序列,框架中接着是鼠血清白蛋白的编码序列,框架中接着是Flag标签的编码序列,框架中随后是经修饰的组氨酸标签(SGHHGGHHGGHH)的编码序列及终止密码子。

[0441] 对于可溶性胞外结构域构建体而言,经修饰的cDNA片段被设计为首先包含用于构建体真核表达的Kozak位点,接着分别是人和猕猴BCMA蛋白的编码序列,其包含分别对应于人及恒河猴BCMA的胞外结构域的氨基酸1至54和1至53,框架中随后是人工Ser1-Gly1-连接子的编码序列,框架中接着是Flag标签的编码序列,框架中随后是经修饰的组氨酸标签(SGHHGGHHGGHH)的编码序列及终止密码子。

[0442] 所述cDNA片段也被设计为在片段的起点和终点处引入限制性位点。引入的限制性位点(在5'端引入EcoRI及在3'端引入SalI)被应用于以下的克隆过程中。通过EcoRI和SalI将cDNA片段克隆至命名为pEF-DHFR的质粒(pEF-DHFR描述于Raum等Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150中)中。上述提到的程序都依据标准方案(Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3rd edition, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, New York (2001))实施。

[0443] B) 上述人和猕猴BCMA的编码序列和人白蛋白、人Fc γ 1、鼠Fc γ 1、鼠Fc γ 2a、鼠白蛋白、大鼠白蛋白、大鼠Fc γ 1和大鼠Fc γ 2b的编码序列用于人工cDNA序列的构建所述人工cDNA序列分别编码人和猕猴BCMA分别与人白蛋白、人IgG1Fc、鼠IgG1Fc、鼠IgG2a Fc、鼠白蛋白、大鼠IgG1Fc、大鼠IgG2b及大鼠白蛋白的可溶性融合蛋白以及仅包含BCMA胞外结构域的可溶性蛋白。为了产生用于表达可溶性人和猕猴BCMA蛋白的构建体,通过上述全长BCMA cDNA的PCR诱变和根据标准方案的分子克隆获得cDNA片段。

[0444] 对于具有白蛋白的融合蛋白,经修饰的cDNA片段被设计为首先包含用于构建体真核表达的Kozak位点和19个氨基酸的免疫球蛋白前导肽的编码序列,框架中随后是相应BCMA蛋白的胞外结构域的编码序列,框架中随后是人工Ser1-Gly4-Ser1-连接子的编码序列,框架中接着是相应的血清白蛋白的编码序列,框架中接着是Flag标签的编码序列,框架中随后是经修饰的组氨酸标签(SGHHGGHHGGHH)的编码序列及终止密码子。

[0445] 对于具有IgG Fc的融合蛋白而言,经修饰的cDNA片段被设计为首先包含用于构建

体真核表达的Kozak位点和19个氨基酸的免疫球蛋白前导肽的编码序列,框架中接着是相应BCMA蛋白的胞外结构域的编码序列,框架中随后是人工Ser1-Gly4-Ser1-连接子的编码序列(除了其中使用人工Ser1-Gly1-连接子的人IgG Fc),框架中接着是相应IgG的铰合部分和Fc γ 部分的编码序列,框架中接着是Flag标签的编码序列,框架中随后是经修饰的组氨酸标签(SGHHGGHHGGHH)的编码序列及终止密码子。

[0446] 对于可溶性胞外结构域构建体而言,经修饰的cDNA片段被设计为首先包含用于构建体真核表达的Kozak位点和19个氨基酸的免疫球蛋白前导肽的编码序列,框架中接着是相应BCMA蛋白胞外结构域的编码序列,框架中随后是人工Ser1-Gly1-连接子的编码序列,框架中接着是Flag标签的编码序列,框架中随后是经修饰的组氨酸标签(SGHHGGHHGGHH)的编码序列及终止密码子。

[0447] 对于构建体的克隆而言,引入了适当的限制性位点。cDNA片段全部被克隆至命名为pEF-DHFR的质粒(pEF-DHFR描述于Raum等,2001)中。上述提到的程序都依据标准方案(Sambrook,2001)实施。

[0448] 下述构建体被设计为能够在不同表位进行定向淘选。鼠-人BCMA嵌合体和鼠-猕猴BCMA嵌合体(小鼠、人和猕猴BCMA序列如上所述)的编码序列以及鼠白蛋白和鼠Fc γ 1的编码序列用于人工cDNA序列的构建,所述人工cDNA序列分别编码鼠-人和鼠-猕猴BCMA嵌合体分别与鼠IgG1 Fc和鼠白蛋白的可溶性融合蛋白。为了产生用于表达可溶性鼠-人和鼠-猕猴BCMA嵌合体的构建体,通过根据标准方案采用基因合成获得鼠BCMA(氨基酸1-49)的cDNA片段,该片段的相应表位结构域分别突变为人和猕猴的序列。构建体的克隆按如上所述和根据标准方案(Sambrook,2001)进行。

[0449] 构建下述分子:

- [0450] ●人氨基酸1-4,鼠IgG1 Fc
- [0451] ●人氨基酸1-4,鼠白蛋白
- [0452] ●恒河猴氨基酸1-4,鼠IgG1 Fc
- [0453] ●恒河猴氨基酸1-4,鼠白蛋白
- [0454] ●人氨基酸5-18,鼠IgG1 Fc
- [0455] ●人氨基酸5-18,鼠白蛋白
- [0456] ●恒河猴氨基酸5-18,鼠IgG1 Fc
- [0457] ●恒河猴氨基酸5-18,鼠白蛋白
- [0458] ●人氨基酸37-49,鼠IgG1 Fc
- [0459] ●人氨基酸37-49,鼠白蛋白
- [0460] ●恒河猴氨基酸37-49,鼠IgG1 Fc
- [0461] ●恒河猴氨基酸37-49,鼠白蛋白

[0462] 实施例5

[0463] 5.1双特异性抗体对人和猕猴BCMA及CD3的亲和性的基于Biacore的测定

[0464] 使用具有人血清白蛋白(ALB)的重组BCMA融合蛋白进行Biacore分析实验,来测定BCMA靶向结合。对于CD3亲和性的测定,采用具有与人抗体Fc部分融合的CD3 ϵ (CD3 ϵ)的N-末端27个氨基酸的重组融合蛋白。所述重组蛋白以人CD3 ϵ 1-27形式和食蟹猕猴(cynomolgous)CD3 ϵ 形式存在,二者都具有双特异性抗体中的CD3结合剂的表位。

[0465] 具体地,根据制造商的说明书,采用pH4.5的醋酸盐缓冲溶液使CM5传感器芯片(GE Healthcare)固定大约100至150RU的相应重组抗原。双特异性抗体样品按照五个浓度装载:用HBS-EP运行缓冲液(GE Healthcare)稀释的50nM、25nM、12.5nM、6.25nM及3.13nM。以流速为30至35 μ l/min进行3分钟,然后以30至35 μ l/ml的流速再使用HBS-EP运行缓冲液进行8分钟。使用pH 2.45的10mM甘氨酸、0.5M NaCl进行芯片再生。所得数据集使用BiaEval软件进行分析(参见图4)。通常进行两个独立的实验。

[0466] 5.2与人和猕猴BCMA的结合亲和性

[0467] BCMA/CD3双特异性抗体与人和猕猴BCMA的结合亲和性使用与小鼠白蛋白(ALB)的重组BCMA融合蛋白通过Biacore分析测定。

[0468] 具体地,根据制造商的说明书,采用pH4.5的醋酸盐缓冲液使CM5传感器芯片(GE Healthcare)固定大约150至200RU的相应重组抗原。双特异性抗体样品按照五个浓度装载:用HBS-EP运行缓冲液(GE Healthcare)稀释的50nM、25nM、12.5nM、6.25nM及3.13nM。对于BCMA亲和性的测定,以流速为35 μ l/min进行3分钟,然后以35 μ l/ml的流速再使用HBS-EP运行缓冲液进行10、30或60min。使用由pH 1.5的10mM甘氨酸、0.5M NaCl与6M盐酸胍溶液的1:1混合液组成的缓冲液进行芯片再生。数据集使用BiaEval软件进行分析(参见图6)。通常进行两个独立的实验。

[0469] 采用与用于BCMA结合的相同浓度在单独实验中进行验证性的人和猕猴CD3 ϵ 结合;解离速度的测定在10min解离时间内进行。

[0470] 所有的表位簇E3的BCMA/CD3双特异性抗体都表现出与人BCMA的高亲和性,其中亲和性从亚纳摩尔范围降至1位皮摩尔范围。对于与猕猴BCMA的结合是平衡的,也显示出在1位纳摩尔降至亚纳摩尔范围的亲和性。BCMA/CD3双特异性抗体的亲和性和亲和性差距示于表2。

[0471] 表2:表位簇E3的BCMA/CD3双特异性抗体与人和猕猴BCMA的亲和性通过Biacore分析测定,并计算亲和性差距(ma BCMA:hu BCMA)。

[0472]

BCMA/CD3 双特异性抗体	hu BCMA [nM]	ma BCMA [nM]	亲和性差距 ma BCMA : hu BCMA
BCMA-83	0.031	0.077	2.5
BCMA-98	0.025	0.087	3.5
BCMA-71	0.60	2.2	3.7
BCMA-34	0.051	0.047	1 : 1.1
BCMA-74	0.088	0.12	1.4
BCMA-20	0.0085	0.016	1.9

[0473] 5.3双特异性抗体与人和猕猴BCMA亲和性的基于Biacore的测定

[0474] 用Biacore测定法重复测定BCMA/CD3双特异性抗体与CM5芯片上的重组可溶性BCMA的亲和性,从而再次证实KD,特别是通过采用较长解离时间段(用60min代替用于之前

实验中的10min)的解离速度。所有进行实验的BCMA/CD3双特异性抗体都进行两个独立亲和性测定,每个测定按照五个不同浓度进行。

[0475] 表位簇E3的BCMA/CD3双特异性抗体的亲和性明显的从亚纳摩尔降至1位皮摩尔,参见表3中的实例。

[0476] 表3:从使用增长解离时间(各自为两个独立的实验)的Biacore实验得出的表位簇E3的BCMA/CD3双特异性抗体的亲和性(KD)

[0477]

BCMA/CD3 双特异性抗体	KD [nM] 人BCMA	KD [nM] 猕猴BCMA
BCMA-83	0.053 ± 0.017	0.062 ± 0.011
BCMA-98	0.025 ± 0.003	0.060 ± 0.001
BCMA-71	0.242 ± 0.007	0.720 ± 0.028
BCMA-34	0.089 ± 0.019	0.056 ± 0.003
BCMA-74	0.076 ± 0.002	0.134 ± 0.010
BCMA-20	0.0095 ± 0.0050	0.0060 ± 0.0038

[0478] 实施例6 双特异性结合及跨物种交叉反应性

[0479] 为了确认与人和猕猴BCMA及CD3的结合,采用分别被人和猕猴BCMA转染的CHO细胞、表达天然人BCMA的人多发性骨髓瘤细胞系NCI-H929、表达CD3的人T细胞白血病细胞系HPB-ALL (DSMZ, Braunschweig, ACC483) 及表达CD3的猕猴T细胞系4119LnPx (Knappe A等, Blood, 2000, 95, 3256-3261) 通过流式细胞术测定双特异性抗体。另外,未经转染的CHO细胞用作阴性对照。

[0480] 对于流式细胞术而言,相应细胞系的200,000个细胞与50μl浓度为5μg/ml纯化的双特异性抗体在冰上培养30分钟。细胞用PBS/2% FCS洗涤两次且构建体的结合用鼠PentaHis抗体 (Qiagen; 用50μl PBS/2% FCS 1:20稀释) 检测。洗涤过后,结合的PentaHis抗体用与藻红蛋白缀合的Fc γ -特异性抗体 (Dianova) (用PBS/2% FCS 1:100稀释) 检测。样品在FACSCanto II仪器上通过流式细胞术测定并用FACSDiva软件 (两者都来自Becton Dickinson) 进行分析。

[0481] 表位簇E3的BCMA/CD3双特异性抗体将被人和猕猴BCMA转染的CHO细胞、表达人BCMA的多发性骨髓瘤细胞系NCI-H929以及人和猕猴T细胞染色。另外,未经转染的CHO细胞没有染色(参见图7)。

[0482] 实施例7 双特异性抗体对人和猕猴BCMA的亲和性的基于Scatchard的测定

[0483] 对于Scatchard分析,饱和结合实验采用Micromet开发的单价检测系统(抗-His Fab/Alexa 488) 进行以精确测定双特异性抗体与相应细胞系的单价结合。

[0484] 各细胞系(表达重组人BCMA的CHO细胞系,表达重组猕猴BCMA的CHO细胞系)的2×10⁴个细胞与起始为100nM的相应BCMA双特异性抗体的各50μl一式三份稀释系列(以1:2进

行八次稀释)一起培养,然后在4℃下搅拌培养16h并进行一次残留洗涤步骤。随后,所述细胞与30μl抗-His Fab/Alexa 488溶液(Micromet;30μg/ml)再一起培养30min。在一次洗涤步骤后,细胞悬浮于150μl包含3.5%甲醛的FACS缓冲液中,再培养15min,离心,重新悬浮于FACS缓冲液中并用FACS Canto II仪器及FACS Diva软件进行分析。数据是由两组独立的实验产生的。其值绘制成双曲线结合曲线。计算相应的Scatchard分析值从而推断最大结合(B_{max})。测定在半数最大结合时的双特异性抗体的浓度,从而反映相应的KD。一式三份测定的值绘制成双曲线。采用Scatchard评价法测定最大结合并计算相应的KD。

[0485] BCMA/CD3双特异性抗体与被人或猕猴BCMA转染的CHO细胞的亲和性采用Scatchard分析法测定,该分析法是用于测定人与猕猴BCMA之间潜在亲和性差距的最可靠方法。

[0486] 表达BCMA抗原的细胞与浓度递增直至达到饱和的相应单体BCMA/CD3双特异性抗体一起培养(16h)。通过流式细胞术检测结合的双特异性抗体。测定在半数最大结合时的BCMA/CD3双特异性抗体的浓度,从而反映相应的KD。

[0487] 一式三份测定的值绘制成双曲线及S型曲线从而证明从最小到最佳结合的适当的浓度范围。采用Scatchard评估法测定最大结合(B_{max})并计算相应的KD。示于表4的值由每个BCMA/CD3双特异性抗体的两个独立实验得到。

[0488] 基于细胞的Scatchard分析证实,表位簇E3的BCMA/CD3双特异性抗体与人BCMA的亲和性是亚纳摩尔的,且具有低于五的小的种间BCMA亲和性差距。

[0489] 表4:由基于细胞的Scatchard分析(各为两个独立实验)得到的表位簇E3的BCMA/CD3双特异性抗体的亲和性(KD)并计算亲和性差距KD猕猴BCMA/KD人BCMA。

[0490]

BCMA/CD3 双特异性抗体	KD [nM] 人BCMA	KD [nM] 猕猴BCMA	x-倍的KD差异 KD ma BCMA 相对于 KD hu BCMA
BCMA-83	0.40 ± 0.13	1.22 ± 0.25	3.1
BCMA-98	0.74 ± 0.02	1.15 ± 0.64	1.6
BCMA-71	0.78 ± 0.07	3.12 ± 0.26	4.0
BCMA-34	0.77 ± 0.11	0.97 ± 0.33	1.3
BCMA-74	0.67 ± 0.03	0.95 ± 0.06	1.4
BCMA-20	0.78 ± 0.10	0.85 ± 0.01	1.1

[0491] 实施例8 细胞毒性活性

[0492] 8.1采用经刺激的人T细胞的铬释出分析法

[0493] 富集CD8⁺T细胞的经刺激的T细胞按如下描述方法获得。

[0494] 在37℃下,将皮氏培养皿(直径为145mm, Greiner bio-one GmbH, Kremsmünster)涂布最终浓度为1μg/ml的市售抗-CD3特异性抗体(OKT3, Orthoclone)达1小时。使用PBS通过一次洗涤步骤移除未结合的蛋白。将3-5x 10⁷个人PBMC添加到预涂布的皮氏培养皿中的具有稳定化谷氨酰胺/10%FCS/IL-2 20U/ml(Proleukin®, Chiron)的120ml RPMI 1640

中,并刺激两天。第三天,收集细胞并用RPMI 1640洗涤一次。添加IL-2至终浓度为20U/ml并在上述相同的细胞培养基中再次培养细胞一天。

[0495] 根据制造商的方案,通过使用Dynal-Beads耗竭CD4⁺T细胞和CD56⁺NK细胞,从而富集CD8⁺细胞毒性T淋巴细胞(CTL)。

[0496] 采用PBS洗涤两次由猕猴或人BCMA转染的CHO靶细胞,并于37℃下在具有50%FCS的终体积为100μl的RPMI中用11.1MBq⁵¹Cr标记60分钟。随后,被标记的靶细胞用5ml RPMI洗涤三次然后用于细胞毒性分析。所述分析在96孔板中以E:T比为10:1补充的总体积为200μl的RPMI中进行。采用起始浓度为0.01-1μg/ml的纯化双特异性抗体及其三倍稀释物。该分析的培养时间为18小时。细胞毒性按照上清液中释放的铬相对于最大裂解(添加Triton-X)与自发裂解(没有效应细胞)之间差异的相对值进行测定。所有的测定均重复四次进行。上清液中铬活性的测定在Wizard 3" γ计数器(Perkin Elmer Life Sciences GmbH, Köln, 德国)上进行。使用针对Windows的Prism 5(5.0版, GraphPad Software Inc., San Diego, California, USA)进行结果分析。通过从S形剂量响应曲线分析程序计算的EC50值用于细胞毒性活性的比较(参见图5)。

[0497] 8.2重新定向刺激的人效应T细胞对抗经人BCMA转染的CHO细胞的效力

[0498] 使用经人BCMA转染的CHO细胞作为靶细胞,及经刺激的富集的人CD8 T细胞作为效应细胞,在51-铬(⁵¹Cr)释放细胞毒性实验中分析BCMA/CD3双特异性抗体的细胞毒性活性。该实验按照实施例8.1描述实施。

[0499] 表位簇E3的所有BCMA/CD3双特异性抗体对经人BCMA转染的CHO细胞都表现出非常强效的细胞毒性活性,其中EC50值在1-位pg/ml的范围内或更低(图9和表5)。因此表位簇E3呈现出十分有利的表位活性关系,从而支持了非常强效的双特异性抗体介导的细胞毒性活性。

[0500] 表5:使用用人BCMA转染的CHO细胞作为靶细胞,及经刺激的富集的人CD8 T细胞作为效应细胞,在51-铬(⁵¹Cr)释放细胞毒性实验中分析表位簇E3的BCMA/CD3双特异性抗体的EC50值[pg/ml]。

[0501]

BCMA/CD3双特异性抗体	EC50[pg/ml]	R平方值
BCMA-83	0.38	0.79
BCMA-98	0.27	0.85
BCMA-71	3.2	0.85
BCMA-34	3.4	0.81
BCMA-74	0.73	0.80
BCMA-20	0.83	0.82

[0502] 8.3用未经刺激的人PBMC的基于FACS的细胞毒性实验

[0503] 效应细胞的分离

[0504] 通过Ficoll密度梯度离心法,从富集的淋巴细胞制备物(血沉棕黄层)中制备人外周血单核细胞(PBMC),所述制备物为血库采集输注用血的副产物。血沉棕黄层由当地血库供应并且在血液采集的同一天制备PBMC。Ficoll密度离心并用Dulbecco's PBS(Gibco)充分洗涤后,通过用红细胞裂解缓冲液(155mM NH₄Cl, 10mM KHCO₃, 100μM EDTA)培养,从PBMC中移除残留的红细胞。通过PBMC在100×g离心从上清液中移除血小板。保留的淋巴细胞主

要包括B淋巴细胞和T淋巴细胞、NK细胞和单核细胞。PBMC在具有10%FCS (Gibco) 的RPMI培养基 (Gibco) 中于37℃/5%CO₂下继续培养。

[0505] CD14⁺和CD56⁺细胞的耗竭

[0506] 对于CD14⁺细胞的耗竭,采用人CD14 Microbeads (Miltenyi Biotec, MACS, #130-050-201),对于NK细胞的耗竭,采用人CD56 Microbeads (MACS, #130-050-401)。对PBMC进行计数并在室温下用300×g离心10分钟。弃去上清液并将细胞沉淀重新悬浮于MACS分离缓冲液[80μL/10⁷个细胞;PBS (Invitrogen, #20012-043), 0.5% (v/v) FBS (Gibco, #10270-106), 2mM EDTA (Sigma-Aldrich, #E-6511)]中。加入CD14 Microbeads和CD56 Microbeads (20μL/10⁷个细胞)并在4-8℃下培养15分钟。用MACS分离缓冲液(1-2mL/10⁷个细胞)洗涤细胞。离心过后(参见上述),弃去上清液并将细胞重新悬浮于MACS分离缓冲液中(500μL/10⁸个细胞)。然后使用LS柱 (Miltenyi Biotec, #130-042-401) 分离CD14/CD56阴性细胞。将不具有CD14⁺/CD56⁺细胞的PBMC在37℃的培养箱中的RPMI完全培养基中培养直至使用,所述培养基即补充有10%FBS (Biochrom AG, #S0115)、1x非必需氨基酸 (Biochrom AG, #K0293)、10mM Hepes缓冲液 (Biochrom AG, #L1613)、1mM丙酮酸钠 (Biochrom AG, #L0473) 和100U/mL青霉素/链霉素 (Biochrom AG, #A2213) 的RPMI1640 (Biochrom AG, #FG1215)。

[0507] 靶细胞标记

[0508] 对于细胞裂解在流式细胞术检测的分析,使用荧光膜染料DiOC₁₈ (DiO) (Molecular Probes, #V22886) 标记作为靶细胞的人BCMA-或猕猴BCMA-转染的CHO细胞,并将所述细胞从效应细胞中区分出来。简言之,将细胞收集、用PBS洗涤一次并且在包含2% (v/v) FBS和膜染料DiO (5μL/10⁶个细胞) 的PBS中调节至10⁶个细胞/mL。在37℃下培养3min后,细胞在完全RPMI培养基中洗涤两次并且将细胞数量调节至1.25×10⁵个细胞/mL。采用0.5% (v/v) 的等渗EosinG溶液 (Roth, #45380) 测定细胞活力。

[0509] 基于流式细胞术的分析

[0510] 设计这一分析方法,从而量化在BCMA双特异性抗体的系列稀释液存在下经猕猴或人BCMA转染的CHO细胞的裂解。

[0511] 等体积的DiO标记的靶细胞和效应细胞(即不具有CD14⁺细胞的PBMC)混合,使E:T细胞比为10:1。将160μl的此悬浮液转移至96-孔板的每个孔中。添加40μL BCMA双特异性抗体的系列稀释液和阴性对照双特异性(一种识别不相关靶抗原的基于CD3的双特异性抗体)或作为附加阴性对照的RPMI完全培养基。由双特异性抗体介导的细胞毒性反应在7%CO₂加湿培养箱中进行48小时。然后将细胞转移至新的96孔板并且通过添加最终浓度为1μg/mL的碘化丙啶 (PI) 对靶细胞膜的完整性缺失进行监测。PI是一种膜不渗透染料,其通常被活细胞排除在外,而能够进入死细胞使其能够通过发射荧光而被识别。

[0512] 样品在FACSCanto II 仪器上通过流式细胞术测定并用FACSDiva软件(两者都来自Becton Dickinson)进行分析。

[0513] 靶细胞被识别为DiO-阳性细胞。PI-阴性靶细胞归类为活的靶细胞。根据下式计算细胞毒性的百分比:

$$[0514] \text{细胞毒性} [\%] = \frac{n_{\text{死亡靶细胞}}}{n_{\text{靶细胞}}} \times 100$$

[0515] n=事件数目

[0516] 使用GraphPad Prism 5软件(Graph Pad Software, San Diego), 将细胞毒性百分比相对于相应双特异性抗体浓度作图。采用用于评估具有固定斜率的S型剂量响应曲线的四参数logistic回归模型进行剂量响应曲线分析, 并计算EC50值。

[0517] 8.4未经刺激的人PBMC对抗经人BCMA-转染的靶细胞

[0518] BCMA/CD3双特异性抗体的细胞毒性活性的分析是使用由人BCMA转染的CHO细胞作为靶细胞, 和未经刺激的人PBMC作为效应细胞通过基于FACS的细胞毒性分析法进行的。该分析方法按照如上所述实施(实施例8.3)。

[0519] 采用未经刺激的人PBMC作为效应细胞以及经人BCMA转染的CHO细胞作为靶细胞的基于FACS的细胞毒性分析法的结果示于图10和表6。表6: 表位簇E3的BCMA/CD3双特异性抗体的EC50值[pg/ml], 其是由未经刺激的人PBMC作为效应细胞以及由人BCMA转染的CHO细胞作为靶细胞的48小时基于FACS的细胞毒性分析法的测定的。

BCMA/CD3 双特异性抗体	EC50 [pg/ml]	R 平方值
BCMA-83	212	0.97
BCMA-7	102	0.97
BCMA-5	58.4	0.94
BCMA-98	53.4	0.95
BCMA-71	208	0.94

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

[0520] 实施例9

[0521] 9.1与BAFF受体交叉反应性的排除

[0524] 对于流式细胞术而言, 相应细胞系的200,000个细胞与50μl浓度为5μg/ml纯化的双特异性分子在冰上培养30分钟。细胞用具有2%FCS的PBS洗涤两次且构建体的结合用鼠PentaHis抗体(Qiagen; 用50μl具有2%FCS的PBS 1:20稀释)检测。洗涤过后, 结合的PentaHis抗体用与藻红蛋白缀合的Fc γ -特异性抗体(Dianova) (用具有2%FCS的PBS 1:100稀释)检测。样品在FACSCanto II仪器上通过流式细胞术测定并用FACSDiva软件(两者都来自Becton Dickinson公司)进行分析。双特异性结合剂显示与BAFF受体不具有交叉反应性。

[0525] 9.2BCMA/CD3双特异性抗体与人BAFF受体(BAFF-R)和TACI交叉反应性的排除

[0526] 对于与人BAFF-R和TACI结合的排除, 采用经人BAFF-R和TACI分别转染的CHO细胞通过流式细胞术测定BCMA/CD3双特异性抗体。此外, 将L363多发性骨髓瘤细胞作为阳性对照用于与人BCMA结合。通过两个阳性对照抗体来证实BAFF-R和TACI抗原在CHO细胞上的表达。流式细胞术按照前述实施例中所述的方法实施。

[0527] 流式细胞术分析证实, 表位簇E3的BCMA/CD3双特异性抗体无一与人BAFF-R或人TACI交叉反应(参见图11)。

[0528] 实施例10 细胞毒性活性

[0529] 分析人样BCMA双特异性抗体在重新定向效应T细胞对抗表达BCMA的靶细胞方面的效力,该分析在五个另外的体外细胞毒性实验中进行:

[0530] 1.BCMA双特异性抗体在重新定向经刺激的人效应T细胞对抗BCMA阳性(人)肿瘤细胞系方面的效力通过51-铬释放实验测定。

[0531] 2.BCMA双特异性抗体在重新定向未经刺激的人PBMC中T细胞对抗经人BCMA转染的CHO细胞方面的效力通过基于FACS的细胞毒性实验测定。

[0532] 3.BCMA双特异性抗体在重新定向未经刺激的人PBMC中T细胞对抗BCMA阳性(人)肿瘤细胞系方面的效力通过基于FACS的细胞毒性实验测定。

[0533] 4.采用猕猴T细胞系作为效应T细胞进行基于FACS的细胞毒性实验,从而证实交叉反应性的BCMA双特异性抗体能够重新定向猕猴T细胞对抗经猕猴BCMA转染的CHO细胞。

[0534] 5.使用经人BCMA转染的CHO细胞作为靶细胞和经刺激的人T细胞作为效应细胞,通过51-铬释放实验测定BCMA双特异性抗体的单体和二聚体形式之间的效力差距。

[0535] 实施例11 经刺激的人T细胞对抗BCMA阳性人多发性骨髓瘤细胞系L363

[0536] 采用BCMA阳性人多发性骨髓瘤细胞系L363 (DSMZ No. ACC49) 作为靶细胞源,和采用经刺激的富集的人CD8 T细胞作为效应细胞,通过51-铬(⁵¹Cr)释放细胞毒性实验分析BCMA/CD3双特异性抗体的细胞毒性活性。所述实验按照实施例8.1所述方法实施。

[0537] 根据采用经刺激的富集的人CD8 T淋巴细胞作为效应细胞和经人BCMA转染的CHO细胞作为靶细胞的51-铬释放实验的结果,表位簇E3的BCMA/CD3双特异性抗体在细胞毒性活性方面是非常强效的(图12和表7)。

[0538] 在表位成簇(参见实施例1和3)期间识别出另外一组能够结合至BCMA表位簇1和4(“E1/E4”)的抗体。出乎意料的,表位簇E1/E4的BCMA/CD3双特异性抗体尽管在对抗用人BCMA转染的CHO细胞方面的细胞毒性活性是强效的,但是其被证明在对抗在细胞表面以低密度表达天然BCMA的人多发性骨髓瘤细胞系L363方面的细胞毒性相当弱(图12和表7)。在不希望受到理论束缚的情况下,本发明的发明人相信在天然BCMA表达体上的人BCMA的E1/E4表位比在经BCMA转染的细胞上更不易接近。

[0539] 表7:在18小时51-铬(⁵¹Cr)释出细胞毒性分析法中分析的表位簇E1/E4(第1和2行)和E3(第3至8行)的BCMA/CD3双特异性抗体的EC50值[pg/ml],其中BCMA-阳性人多发性骨髓瘤细胞系L363作为靶细胞源,经刺激的富集的人CD8 T细胞作为效应细胞。

	BCMA/CD3 双特异性抗体	EC50 [pg/ml]	R 平方值
[0540]	1 BCMA-54	685	0.84
	2 BCMA-53	1107	0.82
	3 BCMA-83	28	0.83
	4 BCMA-98	10	0.81
[0541]	5 BCMA-71	125	0.86
	6 BCMA-34	42	0.81
	7 BCMA-74	73	0.79
	8 BCMA-20	21	0.85

[0542] 实施例12 未经刺激的人PBMC对抗BCMA阳性人多发性骨髓瘤细胞系L363

[0543] BCMA/CD3双特异性抗体的细胞毒性活性进一步在基于FACS的细胞毒性实验中分析,该实验采用BCMA阳性人多发性骨髓瘤细胞系L363 (DSMZ, ACC49)——其在所有测试的靶T细胞系中显示出天然BCMA的的表面表达最弱——作为靶细胞源,未经刺激的人PBMC作为效应细胞。该实验按照上述方法实施(实施例8.3)。

[0544] 从采用经刺激的富集的人CD8 T淋巴细胞对抗人多发性骨髓瘤细胞系L363的51-铬释放实验观察到,表位簇E1/E4的BCMA/CD3双特异性抗体——与其对抗用人BCMA转染的CHO细胞的强效细胞毒性活性相比——再次被证明在重新定向的未经刺激的PBMC对抗在细胞表面以低密度表达天然BCMA的人多发性骨髓瘤细胞系L363的细胞毒性活性方面效力较低。这与上文提供的理论相符,即在天然BCMA表达体上的人BCMA的E1/E4表位比在经BCMA转染的细胞上更不易接近。在这一实验中表位簇E3的BCMA/CD3双特异性抗体呈现出3-位pg/ml的EC50值(参见图13和表8)。

[0545] 表8:在48小时基于FACS的细胞毒性实验中测定的表位簇E1/E4(第1和2行)和E3(第3至8行)的BCMA/CD3双特异性抗体的EC50值[pg/ml],其中未经刺激的人PBMC作为效应细胞,人多发性骨髓瘤细胞系L363作为靶细胞源。

	BCMA/CD3 双特异性抗体	EC50 [pg/ml]	R 平方值
1	BCMA-54	3162	0.99
2	BCMA-53	2284	0.98
3	BCMA-83	241	0.99
4	BCMA-98	311	0.99
5	BCMA-71	284	0.99
6	BCMA-34	194	0.99
7	BCMA-74	185	0.99
8	BCMA-20	191	0.99

[0546] [0547]

[0548] 预期地,在细胞毒性实验中使用作为效应细胞的未经刺激的PBMC比在细胞毒性实验中使用富集的经刺激的人CD8 T细胞具有较高的EC50值。

[0549] 实施例13 未经刺激的人PBMC对抗BCMA阳性人多发性骨髓瘤细胞系NCI-H929

[0550] BCMA/CD3双特异性抗体的细胞毒性活性在基于FACS的细胞毒性实验中分析,该实验采用BCMA阳性人多发性骨髓瘤细胞系NCI-H929 (ATCC CRL-9068) 作为靶细胞源,未经刺激的人PBMC作为效应细胞。该实验按照上述方法实施(实施例8.3)。

[0551] 本实验采用在细胞表面表达天然BCMA的另一人多发骨髓瘤细胞系(即NCI-H929)所得的结果证实了采用人多发性骨髓瘤细胞系L363所获得的那些结果。再次,表位簇E1/E4的BCMA/CD3双特异性抗体——与其对抗用人BCMA转染的CHO细胞的强效细胞毒性活性相比——被证明在重新定向未经刺激的PBMC对抗人多发性骨髓瘤细胞的细胞毒性活性方面效力较低,这证实了这一理论,即在天然BCMA表达体上的人BCMA的E1/E4表位比在经BCMA转染的细胞上的人BCMA的E1/E4表位可能更不易接近。对于E1/E4结合剂观察到的经BCMA-转染的靶细胞与天然表达体之间的这种活性差距没有对于E3发现。表位簇E3的BCMA/CD3双特

异性抗体呈现出2-至3-位pg/ml的EC50值,因此以非常良好的EC50值重新定向未经刺激的PBMC对抗NCI-H929靶细胞(参见图14和表9)。

[0552] 表9:在48小时基于FACS的细胞毒性实验中测定的表位簇E1/E4(第1和2行)和E3(第3至8行)的BCMA/CD3双特异性抗体的EC50值[pg/ml],其中未经刺激的人PBMC作为效应细胞,人多发性骨髓瘤细胞系NCI-H929作为靶细胞源。

	BCMA/CD3 双特异性抗体	EC50 [pg/ml]	R 平方值
[0553]	1 BCMA-54	2604	0.99
	2 BCMA-53	2474	0.99
	3 BCMA-83	154	0.93
	4 BCMA-98	67.6	0.87
	5 BCMA-71	50.7	0.96
	6 BCMA-34	227	0.99
[0554]	7 BCMA-74	103	0.97
	8 BCMA-20	123	0.97

[0555] 如预期,与L363相比,在细胞表面表达较高水平的BCMA的人多发性骨髓瘤细胞系NCI-H929具有较低的EC50值。

[0556] 实施例14 猕猴T细胞对抗表达猕猴BCMA的靶细胞

[0557] 最后,BCMA/CD3双特异性抗体的细胞毒性活性通过基于FACS的细胞毒性实验进行分析,其中使用经猕猴BCMA转染的CHO细胞作为靶细胞,猕猴T细胞系作为效应细胞源。

[0558] 猕猴T细胞系4119LnPx(Knappe等.Blood 95:3256-61(2000))用作效应细胞源。经猕猴BCMA转染的CHO细胞的靶细胞标记和基于流式细胞术的细胞毒性活性分析按照上述方法进行。

[0559] 由E3表位簇的BCMA/CD3双特异性抗体诱导源自细胞系4119LnPx的猕猴T细胞有效杀死经猕猴BCMA转染的CHO细胞。在这一实验中,所述抗体表现出高效力,其具有1-位至低至2-位pg/ml的EC50值,这证实这些抗体在猕猴系统中是非常活跃的。另一方面,表位簇E1/E4的BCMA/CD3双特异性抗体表现出显著较弱的效力,其EC50值在2-位至3-位pg/ml范围内(参见图15和表10)。因此,E3特异性抗体在猕猴系统中的效力强约3倍至约100倍。

[0560] 表10:如在48小时基于FACS的细胞毒性实验中测定的表位簇E1/E4(第1和2行)和E3(第3至8行)的BCMA/CD3双特异性抗体的EC50值[pg/ml],其中猕猴T细胞系4119LnPx作为效应细胞,经猕猴BCMA转染的CHO细胞作为靶细胞。

[0561]

	BCMA/CD3双特异性抗体	EC50 [pg/ml]	R平方值
1	BCMA-54	78.5	0.98
2	BCMA-53	183	0.96
3	BCMA-83	10.9	0.97
4	BCMA-98	2.5	0.89
5	BCMA-71	3.2	0.97

6	BCMA-34	2.1	0.95
7	BCMA-74	2.0	0.95
8	BCMA-20	26	0.98

[0562] 实施例15 BCMA/CD3双特异性抗体单体与二聚体之间的效力差距

[0563] 为了测定各个BCMA/CD3双特异性抗体单体和二聚体同工型之间的细胞毒性活性方面的差异性(称为效力差距),采用纯化的BCMA/CD3双特异性抗体单体和二聚体实施如本文上述(实施例8.1)的51-铬释放细胞毒性实验。效力差距计算为双特异性抗体的单体和二聚体的EC50值之间的比值。测定的表位簇E3的BCMA/CD3双特异性抗体的效力差距在0.03与1.2之间。因此,与其相应的单体相比,实质上不存在活性更高的二聚体。

[0564] 实施例16 三次冻结/解冻循环后的单体向二聚体的转化

[0565] 使双特异性BCMA/CD3抗体单体经过三次冻结/解冻循环,随后进行高效SEC来测定初始单体抗体中已经转化为抗体二聚体的百分比。

[0566] 采用通用缓冲液将15 μ g的单体抗体调节浓度为250 μ g/ml,并且随后在-80°C下冷冻30min,之后在室温下解冻30min。三次冻结/解冻循环后通过HP-SEC测定二聚体含量。为此,抗体的单体同工型的15 μ g等分试样解冻并在原SEC缓冲液(10mM柠檬酸-75mM赖氨酸HCl-4%海藻糖-pH 7.2)中均衡至浓度为250 μ g/ml,随后在37°C下培养7天。将高分离度的SEC柱TSK Gel G3000 SWXL (Tosoh, Tokyo-日本)与配有A905自动进样器的Äkta Purifier 10 FPLC (GE Lifesciences)连接。柱的平衡及运行缓冲液由100mM KH2PO4-200mM Na2SO4组成并调成pH 6.6。在7天培养后,抗体溶液(15 μ g蛋白)施用于平衡柱中并以流速为0.75ml/min在最大压力为7MPa下进行洗脱。整个运行过程在280、254和210nm光吸收下监测。通过记录在Äkta Unicorn软件运行评估表中的210nm信号的峰值积分进行分析。通过二聚体峰面积除以单体加上二聚体峰的总面积计算二聚体的含量。

[0567] 表位簇E3的BCMA/CD3双特异性抗体在三次冷冻/解冻循环后呈现的二聚体百分比为0.7至1.1%,这被视为是良好的。但是,表位簇E1/E4的BCMA/CD3双特异性抗体的二聚体转化率达到了不利的高值,其超过了不利的二聚体值 $\geq 2.5\%$ 的阈值(分别为4.7%和3.8%),参见表11。

[0568] 表11:三次冷冻/解冻循环后,由高效体积排阻色谱法(HP-SEC)测定的单体与二聚体的表位簇E1/E4(第1和2行)和E3(第3至8行)的BCMA/CD3双特异性抗体的百分比。

	BCMA/CD3 双特异性抗体	单体[%]	二聚体[%]
[0569]	1 BCMA-54	95.3	4.7
	2 BCMA-53	96.2	3.8
	3 BCMA-83	99.1	0.9
	4 BCMA-98	99.1	0.9
[0570]	5 BCMA-71	99.1	0.9
	6 BCMA-34	98.9	1.1
	7 BCMA-74	99.3	0.7
	8 BCMA-20	99.2	0.8

[0571] 实施例17 热稳定性

[0572] 通过差示扫描量热法(DSC)测得的温度熔融曲线从而确定BCMA/CD3双特异性抗体的固有生物物理蛋白质稳定性。这些实验采用MicroCal LLC (Northampton, MA, U.S.A) VP-DSC仪器进行。记录包含BCMA/CD3双特异性抗体的样品从20至90°C的能量吸收,并与仅包含抗体的制剂缓冲液比较。

[0573] 详细地说,将BCMA/CD3双特异性抗体在储存缓冲液中调节终浓度为250μg/ml。将300μl所制备的蛋白质溶液转移至深孔板并将该板放置于DSC仪器的冷却式自动进样器机架位置。其它孔中添加SEC运行缓冲液作为测量的参照物质。对于测量过程,蛋白质溶液通过自动进样器转移至毛细管中。在另外的毛细管中添加SEC运行缓冲液作为参照。对所有的样品进行加热并记录了从20至90°C将两个毛细管加热至相同温度所需的热量。

[0574] 为了记录相应的熔融曲线,逐步增加整体样品温度。记录每一温度T下样品和参照制剂缓冲液的能量吸收。将样品减去参照物的能量吸收Cp (kcal/mole/°C)方面的差异对照相应的温度绘图。熔融温度定义为首次最大能量吸收发生时的温度。

[0575] 所有测试的表位簇E3的BCMA/CD3双特异性抗体都表现出良好的热稳定性,其熔融温度大于60°C,更精确地在61.62°C与63.05°C之间。

[0576] 实施例18 通过流式细胞术的等离子干扰的排除

[0577] 为了测定BCMA/CD3双特异性抗体与人血浆蛋白之间潜在的相互作用,建立血浆干扰测试。为此,10μg/ml的相应BCMA/CD3双特异性抗体分子在37°C下在90%人血浆中培养一小时。随后,通过流式细胞术测定与表达人BCMA的CHO细胞的结合。

[0578] 对于流式细胞术而言,相应细胞系的200,000个细胞与50μl浓度为5μg/ml纯化的抗体在冰上培养30分钟。细胞用PBS/2%FCS洗涤两次且构建体的结合用鼠PentaHis抗体 (Qiagen; 用50μl PBS/2%FCS 1:20稀释) 检测。洗涤过后,结合的PentaHis抗体用与藻红蛋白缀合的Fc γ -特异性抗体(Dianova) (用PBS/2%FCS 1:100稀释) 检测。样品在FACSCanto II仪器上通过流式细胞术测定并用FACSDiva软件(两者都来自Becton Dickinson)进行分析。

[0579] 所得数据与使用PBS替代人血浆的对照实验进行比较。相对结合按如下方法计算:

[0580] $(\text{PBS样品的信号}/\text{不具有检测剂的信号}) / (\text{血浆样品的信号}/\text{不具有检测剂的信号})$ 。

[0581] 在这一实验中显而易见的是,由血浆蛋白介导的表位簇E3的相应BCMA/CD3双特异性抗体的靶向结合并没有显著的降低。在所有情况下,相对血浆干扰值低于数值2,更精确地在 1.29 ± 0.25 和 1.70 ± 0.26 之间(认为数值“2”是干扰信号的较低阈值)。

[0582] 实施例19 BCMA/CD3双特异性抗体在人肿瘤异种移植模型中的治疗功效

[0583] 在研究的第1天,在雌性NOD/SCID小鼠的右背侧面以皮下方式注射人癌症细胞系NCI-H929的 5×10^6 个细胞。

[0584] 在第9天,当平均肿瘤体积达到约 100mm^3 时,通过注射约 2×10^7 个细胞至动物的腹膜腔内将体外扩增的人CD3⁺T细胞移植至小鼠中。载体对照组1 (n=5) 的小鼠并未接受效应细胞并用作未移植的对照,与载体对照组2 (n=10, 接受效应细胞) 比较,从而监测仅T细胞对肿瘤生长的影响。

[0585] 抗体的治疗开始于第13天,当平均肿瘤体积达到约 200mm^3 时。在治疗开始的当天,

各治疗组的平均肿瘤尺寸与其它任何组(变异性分析)并无统计学上的差异。通过静脉内团注0.5mg/kg/天的BCMA/CD3双特异性抗体BCMA-98×CD3(组3,n=7)或BCMA-34×CD3(组4,n=6)达17天对小鼠进行治疗。

[0586] 在研究期间采用卡尺测量肿瘤并通过肿瘤体积(TV)的组间比较来评估进展。通过按照 $T/C\% = 100 \times (\text{分析组的中值TV}) / (\text{对照组2的中值TV})$ 计算TV来测定肿瘤生长抑制T/C[%]。结果示于表12和图16。

[0587] 表12:第13天至30天的中值肿瘤体积(TV)和肿瘤生长抑制(T/C)

[0588]

剂量组	数据	d13	d14	d15	d16	d18	d19	d21	d23	d26	d28	d30
-----	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

[0589]

1 不具有 T 细胞 的载体 对照	中值 TV [mm³]]	238	288	395	425	543	632	863	1067	1116	1396	2023
	T/C [%]]	120	123	127	118	104	114	122	113	87	85	110
2 载体对 照	中值 TV [mm³]]	198	235	310	361	525	553	706	942	1290	1636	1839
	T/C [%]]	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
3 BCMA- 98	中值 TV [mm³]]	207	243	248	235	164	137	93.5	46.2	21.2	0.0	0.0
	T/C [%]]	105	104	79.7	65.0	31.2	24.7	13.2	4.9	1.6	0.0	0.0
4 BCMA- 34	中值 TV [mm³]]	206	233	212	189	154	119	56.5	17.4	0.0	0.0	0.0
	T/C [%]]	104	99.2	68.2	52.3	29.4	21.5	8.0	1.8	0.0	0.0	0.0

[0590] 实施例20 靶阴性细胞的裂解的排除

[0591] 采用BCMA-阳性人多发性骨髓瘤细胞系NCI-H929和纯化的T细胞实施体外裂解实验,其中效应细胞与靶细胞的比率为5:1,培养时间为24小时。在NCI-H929的裂解中表位簇E3的BCMA/CD3双特异性抗体(BCMA-34与BCMA-98)表现出高效力和有效性。但是,对于高达500nM的相应抗体,未在BCMA阴性细胞系HL60(AML/成髓细胞形态)、MES-SA(子宫肉瘤,成纤维细胞形态)和SNU-16(胃癌,上皮形态)中检测到裂解。

[0592] 实施例21 不同PBMC亚群的T细胞活化的诱导

[0593] 采用人多发性骨髓瘤细胞系NCI-H929、L-363和OPM-2作为靶细胞及人PBMC(CD4⁺/CD8⁺/CD25⁺/CD69⁺)的不同亚群作为效应细胞,实施基于FACS的细胞毒性实验(48小时;E:T=10:1)。结果(参见表13)显示,针对所分析的PBMC的不同亚群,如由EC₅₀值度量的活化程度基本上处于相同的范围内。

[0594] 表13:在48小时基于FACS的细胞毒性实验中测定的表位簇E3的BCMA/CD3双特异性抗体的EC₅₀值[pg/ml],其中人PBMC的不同亚群作为效应细胞,不同的人多发性骨髓瘤细胞系作为靶细胞。

[0595]

		EC ₅₀ [ng/ml]	
细胞系	PBMC	BCMA-98 x CD3	BCMA-34 x CD3
NCI-H929	CD4 ⁺ / CD25 ⁺	1.46	1.20
	CD8 ⁺ / CD25 ⁺	0.53	0.49
	CD4 ⁺ / CD69 ⁺	0.59	0.47
	CD8 ⁺ / CD69 ⁺	0.21	0.21
OPM-2	CD4 ⁺ / CD25 ⁺	2.52	4.88
	CD8 ⁺ / CD25 ⁺	1.00	1.20
	CD4 ⁺ / CD69 ⁺	1.65	2.27
	CD8 ⁺ / CD69 ⁺	0.48	0.42
L-363	CD4 ⁺ / CD25 ⁺	0.54	0.62
	CD8 ⁺ / CD25 ⁺	0.24	0.28
	CD4 ⁺ / CD69 ⁺	0.35	0.34
	CD8 ⁺ / CD69 ⁺	0.12	0.11

[0596] 实施例22 细胞因子释放的诱导

[0597] 采用人多发性骨髓瘤细胞系NCI-H929、L-363和OPM-2作为靶细胞及人PBMC作为效应细胞,实施基于FACS的细胞毒性实验(48小时;E:T=10:1)。通过递增浓度的表位簇E3的BCMA/CD3双特异性抗体测定细胞因子释放的水平[pg/ml]。分析下列细胞因子:IL-2、IL-6、IL-10、TNF和IFN- γ 。结果示于表14和图17。

[0598] 表14:由2.5 μ g/ml的表位簇E3的BCMA/CD3双特异性抗体(BCMA-98和BCMA-34)在48

小时基于FACS的细胞毒性实验中诱导的IL-2、IL-6、IL-10、TNF和IFN- γ 的释放,其中人PBMC作为效应细胞,不同人多发性骨髓瘤细胞系作为靶细胞(E:T=10:1)。

	细胞因子水平[pg/ml]				
	NCI-H929				
	IL-2	IL-6	IL-10	TNF	IFN- γ
[0599]	BCMA-98	1357	699	2798	10828
	BCMA-34	1327	631	3439	6675
	OPM-2				
	IL-2	IL-6	IL-10	TNF	IFN- γ
	BCMA-98	41	118	990	5793
	BCMA-34	28	109	801	4913
	L-363				
	IL-2	IL-6	IL-10	TNF	IFN- γ
	BCMA-98	97	314	2433	5397
	BCMA-34	168	347	2080	5930
					75681

SEQ	ID	命名 NO	命名	形式 / 来 源	类 型	序 列
1	BCMA-1	BC	5G9 91-C7-B10	VH CDR1	aa	NYDMA
2	BCMA-1	BC	5G9 91-C7-B10	VH CDR2	aa	SIITSGDATYYRDSVKG
3	BCMA-1	BC	5G9 91-C7-B10	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGGFAY
4	BCMA-1	BC	5G9 91-C7-B10	VL CDR1	aa	KASQSVGINV
5	BCMA-1	BC	5G9 91-C7-B10	VL CDR2	aa	GASNRT
6	BCMA-1	BC	5G9 91-C7-B10	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
7	BCMA-1	BC	5G9 91-C7-B10	VH	aa	QVQLVESGGVVQPGRSIRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKG FTISRDNSKNTIYLQMNNSLRAEDTAVYYCVRHDYDGSSYGFAYWQGQGTIVTVSS

[0600]

[0601]

8	BCMA-1	BC 5G9 91-C7-B10	VL	aa	ELVMTQSPATLSSVSPGERVTLSCKASQSVGINVWDWYQQKPGQAFRLLIYGASNRRHTGIPARFSGSGS GREFTLTISLQSEDFAVYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
9	BCMA-1	BC 5G9 91-C7-B10	scFv	aa	QVQLVESGGVVQPGRSRLSCLAAAGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASLITSGDATYYRDSVKGR FT1SRDdnskntlylQmnslrAedtaVyyCvRhDyyDgsyGfayWgQgtlVtVSSGGGSGGGGG GSEIVMTQSPATLSSVSPGERVTLSCKASQSVGINVWDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRRHTGIPARFSGS GSGREFTLTISLQSEDFAVYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
10	BCMA-1 HIL x CD3 HL	BC 5G9 91-C7-B10 HL x CD3 HL	双特异性 分子	aa	QVQLVESGGVVQPGRSRLSCLAAAGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASLITSGDATYYRDSVKGR FT1SRDdnskntlylQmnslrAedtaVyyCvRhDyyDgsyGfayWgQgtlVtVSSGGGSGGGGG GSEIVMTQSPATLSSVSPGERVTLSCKASQSVGINVWDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRRHTGIPARFSGS GSGREFTLTISLQSEDFAVYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAAAGFTfknkyamnWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRTISRDDSKNTAYLQMN NIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIISYWAYWgQgtlVtVSSGGGSGGGGGSGTvvTQEPSLTVs PGGTvTlTcgsstGAwtSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI.GGTkFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEEYYCvLWYSNRMWVFGGGTklTvl
11	BCMA-2	BC 5G9 91-C7-D8	VH CDR1	aa	NYDMA
12	BCMA-2	BC 5G9 91-C7-D8	VH CDR2	aa	SITSGDMTYRDSVKG

[0602]

13	BCMA-2	BC 91-C7-D8	5G9 VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
14	BCMA-2	BC 91-C7-D8	5G9 VL CDR1	aa	KASQSVGINV
15	BCMA-2	BC 91-C7-D8	5G9 VL CDR2	aa	GASNRT
16	BCMA-2	BC 91-C7-D8	5G9 VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
17	BCMA-2	BC 91-C7-D8	5G9 VH	aa	QYQLVESGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGRTTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTIVTVSS
18	BCMA-2	BC 91-C7-D8	5G9 VL	aa	EIVMTQSPATLSSPGERTVLSCKASQSVGINVWDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGSGREFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
19	BCMA-2	BC 91-C7-D8	5G9 scFv	aa	QYQLVESGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGRTTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTIVTVSSGGGSGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSSPGERTVLSCKASQSVGINVWDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSGSGREFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
20	BCMA-2 HL x CD3 HL	BC 91-C7-D8	5G9 双特异性 分子	aa	QYQLVESGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGRTTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTIVTVSSGGGSGGGSGGG

[0603]

	HL x CD3 HL		GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTILSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLYGA SGSGREFTLTISSLQSEDFAVYYCLQYGS1PFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQL LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFT NLKTEDTAWYYCVRHGNFGNSY1SYWAYWQGTLVTVSSGGGSGGGGSQTV PGGTVTLLTCGSSTGAVTSGNYPNWQQKPGQAPRGLIIGGTFLAPGTPAR QPEDEAYYYCVLWYSNRMWVFGGGTKLTVL
21	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VH CDR1 aa NYDMA
22	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VH CDR2 aa SIITSGDATYYRDSVKG
23	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VH CDR3 aa HDYYDGSYGFAY
24	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VL CDR1 aa KASQSVGINV
25	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VL CDR2 aa GASNRT
26	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VL CDR3 aa LQYGS1PFT
27	BCMA-3	BC 5G9 V/H	aa QWOLVESGGVVQPGRSLLSCLASGFTFSNYDMAWVROAPGKGLEW VASITTSGDATAVYRDSVKGR

[0604]

		91-E4-B10			FT1SRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWQGQTLVTVSS
28	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	VL aa		EIVMTQSPATLVSPGERVTLSCKAQSQVGINVWDYQQKPGQAFRLLIYGASN RHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISLQSEDFAVYYCQLQYGSIPFTFGPGTKVDIR
29	BCMA-3	BC 5G9 91-E4-B10	scFv aa		QVQLVESGGVVQPGRSRLSCLAAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FT1SRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWQGQTLVTVSSGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPATLVSPGERVTLSCKAQSQVGINVWDYQQKPGQAPRLLIYGASN RHTGIPARFSGSG GSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQLQYGSIPFTFGPGTKVDIR
30	BCMA-3 HL CD3 HL	BC 5G9 91-E4-B10 HL x CD3 HL	双特异性 分子	aa	QVQLVESGGVVQPGRSRLSCLAAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGR FT1SRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWQGQTLVTVSSGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPATLVSPGERVTLSCKAQSQVGINVWDYQQKPGQAPRLLIYGASN RHTGIPARFSGSG GSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQLQYGSIPFTFGPGTKVDIR LSCAAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRETTISRDDSNTAYLQMN NIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWQGQTLVTVSSGGGSGGGSGQTVVTQEPSLTVS PGGTIVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIIGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEEYYCVLWYSNWRVFGGKTLTVL
31	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VH CDR1 aa		NYDMA
32	BCMA-4	BC 5G9	VH CDR2 aa		SIITSGDMTYYRDSVKG

		91-E4-D8					
33	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY		
34	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VL CDR1	aa	KASQSVGINV		
35	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VL CDR2	aa	GASNRT		
36	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT		
37	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VH	aa	QVQLVESGGVVQPGRSRLSCLASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTIVTVSS		
38	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	VL	aa	EIVMTQSPATLSSPGERVTLSCASQSVGIVNDWYQQKPGQAPRLLIYGA GTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK		
39	BCMA-4	BC 5G9 91-E4-D8	scFv	aa	QVQLVESGGVVQPGRSRLSCLASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTIVTVSSGGGGGGGGGG GSEIVMTQSPATLSSPGERVTLSCASQSVGIVNDWYQQKPGQAPRLLIYGA GSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK		
40	BCMA-4 HL x CD3 HL	BC 5G9 91-E4-D8	双特异性 分子	aa	QVQLVESGGVVQPGRSRLSCLASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTIVTVSSGGGGGGGG		

[0605]

[0606]

	HL x CD3 HL			GSEIVMTQSPATLSVSPGERVTILSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGA SGGTEFTLTLISLQSEDFAVYYCLQYGSIBPFTFGPTKVDIKSGGGSEVQL LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR NLKTEDTAWYYCVRHGNFGNSYIISYWAYWGQTLTVSSGGGSGGGGSQTV PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWQQKPGQAPRGLIIGGTFLAPGTPAR QPEDEAYYYCVLWYSNRRWVFGGTTKLTVL
41	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	VH CDR1 aa	NYDMA
42	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	VH CDR2 aa	SIITSGDATYYRDSVKG
43	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	VH CDR3 aa	HDYYDGSYGFAY
44	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	VL CDR1 aa	KASQSVGINVD
45	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	VL CDR2 aa	GASNRT
46	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	VL CDR3 aa	IQYGSIPFT
47	BCMA-5	BC 5G9 V/H	aa	QYQLVESGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEW VASILITSGDATYYRDSVKG

[0607]

		91-D2-B10			FT1SRDNNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWQGQTLIVTVSS
48	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	VL aa		EIVMTQSPASMSVSPGERATLSCAKASQSVGINVWDYQQKPGQAPRLLIYGASNMRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
49	BCMA-5	BC 5G9 91-D2-B10	scFv aa		QVQLVESGGVVQPGRSRLSLCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYRDSVKGR FT1SRDNNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWQGQTLIVTSSGGGGSGGGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCAKASQSVGINVWDYQQKPGQAPRLLIYGASNMRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
50	BCMA-5 HL x CD3 HL	BC 5G9 91-D2-B10 HL x CD3 HL	双特异性 分子	aa	QVQLVESGGVVQPGRSRLSLCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYRDSVKGR FT1SRDNNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWQGQTLIVTSSGGGGSGGGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCAKASQSVGINVWDYQQKPGQAPRLLIYGASNMRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDREFTISRDDSKNTAYLQMN NIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIISYWAYWQGQTLIVTSSGGGGSGGGSQTVVQEPLTIVS PGGTIVTLLTCGSSTGAWTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIIGGTFLAPGTPARFSGSLIGGKAALTLSGV QPEDEAEEYYCVLWYSNRRWWVFGGGTKLTVL
51	BCMA-6	BC 5G9 91-D2-D8	VH CDR1 aa		
52	BCMA-6	BC 5G9	VH CDR2 aa		SIITSGDMTYRDSVKG

[0608]

		91-D2-D8				
53	BCMA-6	BC 5G9 91-D2-D8	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY	
54	BCMA-6	BC 5G9 91-D2-D8	VL CDR1	aa	KASQSVGINV	
55	BCMA-6	BC 5G9 91-D2-D8	VL CDR2	aa	GASN RHT	
56	BCMA-6	BC 5G9 91-D2-D8	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT	
57	BCMA-6	BC 5G9 91-D2-D8	VH	aa	QYQLVESGGVVQPGRSRLS CAAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKG FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYDGSYGFAYWGQGTIVTVSSGGGSGGGSGGG	
58	BCMA-6	BC 5G9 91-D2-D8	VL	aa	ELVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVWDYQQKPGQAPRLIYGA GTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK	
59	BCMA-6	BC 5G9 91-D2-D8	scFv	aa	QYQLVESGGVVQPGRSRLS CAAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKG FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYDGSYGFAYWGQGTIVTVSSGGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGINVWDYQQKPGQAPRLIYGA GSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK	
60	BCMA-6	HL x	BC 5G9	双特异性	aa	QYQLVESGGVVQPGRSRLS CAAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKG

[0609]

	CD3 HL	91-D2-D8	分子	ETTISRDNAKNTLYLQMNNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWQGTILVTVSSGGCGSGGGSGGGCGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCKASQSVGLINVWDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLOQGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGSEVOLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWQGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGQTVTQEPLTIVS PGGTVTLLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLIGGKAALTLSGV QPEDEAYYYCVLWYSNIRWVFGGTLKLTVL	
61	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B1 0	VH CDR1 aa	NYDMA	
62	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B1 0	VH CDR2 aa	SIITSGDATYYRDSVKG	
63	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B1 0	VH CDR3 aa	HDYYDGSYGFAY	
64	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B1 0	VL CDR1 aa	KASQSVGINV	

[0610]

65	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B1 0	VL CDR2	aa	GASN RHT
66	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B1 0	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
67	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B1 0	VH	aa	QVQLVESGGVVQPGRLSLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGRT FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDCGSYGFAYWGQGTIVTVSS
68	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B1 0	VL	aa	ELVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVWDYQQKPGQAPRLLIYGASN RHTGIPARFSGSGS GTEFTLTSSLQAEDFADVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
69	BCMA-7	BC 5G9 92-E10-B1 0	scFv	aa	QVQLVESGGVVQPGRLSLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGRT FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDCGSYGFAYWGQGTIVTVSSGGCGGGGGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVWDYQQKPGQAPRLLIYGASN RHTGIPARFSGSGS GSGTEFTLTSSLQAEDFADVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
70	BCMA-7 CD3 HL	BC 5G9 92-E10B10 HL	双特异性 分子	aa	QVQLVESGGVVQPGRLSLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDATYYRDSVKGRT FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDCGSYGFAYWGQGTIVTVSSGGCGGGGGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVWDYQQKPGQAPRLLIYGASN RHTGIPARFSGSGS

[0611]

				GSGTEFTLTISLQAEDFAVYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLNLKTEDTAVYCYVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTIVTSSGGGSGGSGQTVTQEPSLTVPGGTVTILTCGSSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGTKFLAPTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGTLKLTVL
71	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VH CDR1 aa	NYDMA
72	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VH CDR2 aa	SIITSGDMTYYRDSVKG
73	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VH CDR3 aa	HDYYDGSYGFAY
74	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VL CDR1 aa	KASQSVGINV
75	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VL CDR2 aa	GASNRT
76	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VL CDR3 aa	LQYGSIPFT
77	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VH aa	QVQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGDMTYYRDSVKGRFTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTVSS

[0612]

78	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	VL	aa	EIVMTQSPATLSSVSPGERATLSCAKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGA NMRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISLQAEDEAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVVDIK
79	BCMA-8	BC 5G9 92-E10-D8	scFv	aa	QVQLVESGGVVQPGRSRSLRLSCAAASGFTFSNYDMAWTRQAPGKGLEWVASI ITSGDMTYYRDSVKG FTVSRDNTSKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGT LVTVSSGGGSGGGGG GSEIVMTQSPATLSSVSPGERATLSCAKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGA SNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISLQAEDEAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVVDIK
80	BCMA-8 HIL x CD3 HL	BC 5G9 92-E10-D8 HL x CD3 HL	双特异性 分子	aa	QVQLVESGGVVQPGRSRSLRLSCAAASGFTFSNYDMAWTRQAPGKGLEWVASI ITSGDMTYYRDSVKG FTVSRDNTSKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGT LVTVSSGGGSGGGGG GSEIVMTQSPATLSSVSPGERATLSCAKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGA SNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISLQAEDEAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVVDIKSGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRAFTISRDDSKNTAYLQMN NIKTEDTAWYYCVRHGNFGNSYIISWAYWGQGT LVTVSSGGGSGGGGGSGQTVV TQEPSLTV PGGT VTLTCGSSTGA WTSGNYPNWQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLIGGKA AALTL SGV QPEDEA EYVCLWYSN RWWFGGGTKLTVL
81	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	VH CDR1	aa	NYWIH
82	BCMA-9	BC H1 38-D2-A4	VH CDR2	aa	AIYPGNSDTHYNQKFQG

[0613]

83	BCMA-9	BC	H1 38-D2-A4	VH CDR3	aa	SSYYDGSILFAS
84	BCMA-9	BC	H1 38-D2-A4	VL CDR1	aa	RSSQSIVHSNGNTYLY
85	BCMA-9	BC	H1 38-D2-A4	VL CDR2	aa	RVSNRFS
86	BCMA-9	BC	H1 38-D2-A4	VL CDR3	aa	FQGSTLPFT
87	BCMA-9	BC	H1 38-D2-A4	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFITNYWIHWVKOAPGQRLWIGALYPGNSDTHYNQKFQGK VITIRDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYCYCTRSSYYDGSILFASWQGQTLVTVSS
88	BCMA-9	BC	H1 38-D2-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQQLIYRVSNRFGVPDRF SGSGSGTDDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
89	BCMA-9	BC	H1 38-D2-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFITNYWIHWVKOAPGQRLWIGALYPGNSDTHYNQKFQGK VITIRDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYCYCTRSSYYDGSILFASWQGQTLVTVSSGGGSGGGSGGG GSDIVMTQTPLSVSPGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQQLIYRVSNRFGVPD RFGSGSGTDDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
90	BCMA-9 CD3 HL	HL x 38-D2-A4	BC 分子	H1 双特异性	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFITNYWIHWVKOAPGQRLWIGALYPGNSDTHYNQKFQGK VITIRDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYCYCTRSSYYDGSILFASWQGQTLVTVSSGGGSGGGSGGG

[0614]

	HL x CD3 HL			GSDIVMTQTPLSISVSPGQASLSCRSSQSTIVHSNGNTTYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFGWPD RFGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCFQGSTLPFTFGQGTRLEIKSGGGSEVQLVESGGGLWQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMMNWVRQAPGKGLEVARLRSKNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTIA YLQMNKLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWQGQTLVTVSSGGGSGGGGSGGGSGTQVVTQEP SLTVSPGTTVLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQOKPGQAPRGLIGGTFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCWLWYSNRRWVFGGTTKLTVL
91	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	VH CDR1 aa	NYWIH
92	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	VH CDR2 aa	AIYPGNSDTHYNQKFQG
93	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	VH CDR3 aa	SSYYDGSILFAS
94	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	VL CDR1 aa	RSSQSTIVHSNGNTYLY
95	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	VL CDR2 aa	RVSNRFS
96	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	VL CDR3 aa	FQGSHLPFT
97	BCMA-10	BC H1 VH	aa	QYOLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFNTYWTHWVKOAPGQRLEWIGATYPGNSDTHYNQKFOGK

[0615]

		38-D2-F12			VITIRDTSAASTAYMELLSLTSED TAVYYCTRSSYYDGS LFA SWGQ GTL VVTVSS
98	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	VL aa		DIVMTQTPLS VSPGQ P ASI C SRS Q SIV H SNG NTY LY WY LQ K P G Q P Q L L I Y R V S N R F S G V P D R F S G S G T D F T L K I S R V E A D V G V Y Y C F Q G S H L P F T F G Q G T K L E I K
99	BCMA-10	BC H1 38-D2-F12	scFv aa		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLIEWIGAIYPGNSDT HYNQKFQGK VITIRDTSAASTAYMELLSLTSED TAVYYCTRSSYYDGS LFA SWGQ GTL VVTVSSGGGSGGGSGGG GSDIVMTQTPLS VSPGQ P ASI C SRS Q SIV H SNG NTY LY WY LQ K P G Q P Q L L I Y R V S N R F S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I S R V E A D V G V Y Y C F Q G S H L P F T F G Q G T K L E I K
100	BCMA-10 HL x CD3 HL	BC H1 38-D2-F12 HL x CD3 HL	双特异性 分子	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIHWVKQAPGQRLIEWIGAIYPGNSDT HYNQKFQGK VITIRDTSAASTAYMELLSLTSED TAVYYCTRSSYYDGS LFA SWGQ GTL VVTVSSGGGSGGGSGGG GSDIVMTQTPLS VSPGQ P ASI C SRS Q SIV H SNG NTY LY WY LQ K P G Q P Q L L I Y R V S N R F S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I S R V E A D V G V Y Y C F Q G S H L P F T F G Q G T K L E I K S G G S L K L S C A A S G F T F N K Y A M N W T R Q A P G K G L E W V A I R S K Y N N Y A T Y A D S V K D R F T I S R D D S K N T A Y I Q M N N L K T E D T A V Y Y C V R H G N F G N S Y I S Y W A Y W G Q G T L V V T V S S G G G S G G G S G Q T V V T Q E P S I T V S P G G T V T L T C G S S T G A V T S G N Y P N W V Q Q K P G Q A P R G L I G G T K F L A P G T P A R F S G S L L G G K A A L T I S G V Q P E D E A E Y Y C V L W Y S N R W V F G G G T K L T V L
101	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VH CDR1	aa	NYWIH
102	BCMA-11	BC H1	VH CDR2	aa	A I Y P G N S D T H Y N Q K F Q Q G

[0616]

		38-C1-A4				
103	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VH CDR3	aa	SSYYDGSILFAS	
104	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VL CDR1	aa	KSSQSIVHSNGNTYLY	
105	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VL CDR2	aa	RVSNRFS	
106	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VL CDR3	aa	FQGSTLPFT	
107	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFITNYWIHWVKQAPGQRLEWIGALYPGNSDTIYNQKFQGK VTTITRDTSAASTAYMELSSLTSEDTAVYYCTRSSYYDGSLFASWQGQTLVTVSS	
108	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIWHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQILLIYRVSNRFSGVPDRF SGSGSGTIDETLK1SRVEADVGWYCFQGSTLPFTFGQGTKEIK	
109	BCMA-11	BC H1 38-C1-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFITNYWIHWVKQAPGQRLEWIGALYPGNSDTIYNQKFQGK VTTITRDTSAASTAYMELSSLTSEDTAVYYCTRSSYYDGSLFASWQGQTLVTVSSGGGGGGGGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQILLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTIDFTLK1SRVEADVGWYCFQGSTLPFTFGQGTKEIK	
110	BCMA-11 HL x	BC H1	双特异性	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFITNYWIHWVKQAPGQRLEWIGALYPGNSDTIYNQKFQGK	

[0617]

CD3 HL	38-C1-A4	分子 HL x CD3 HL	VITITRDTISASTAYMELSSLITSED TAVYYCTRSSYYDGSILFASWGQGTLVTVSSGGGGGGGGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASI SCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQLLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAAASGFTENKYAMNWWVRQAPGKGLEWVARIRSKNNYATYYADSVKDRTFISRDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWQGTLTVTVSSGGGGSGGGGGSGTQTVTQEP SLTVSPGGTVTLLTCGSSTGAVTSGNYPNWQQPKGQAPRGGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
111	BCMA-12	BC H1 38-C1-F12	VH CDR1 aa NYWIH
112	BCMA-12	BC H1 38-C1-F12	VH CDR2 aa ATYPGNSDTHYNQKFQG
113	BCMA-12	BC H1 38-C1-F12	VH CDR3 aa SSYYDDGSLFAS
114	BCMA-12	BC H1 38-C1-F12	VL CDR1 aa KSSQSI VHNSNGNTYLY
115	BCMA-12	BC H1 38-C1-F12	VL CDR2 aa RVSNRFS
116	BCMA-12	BC H1 38-C1-F12	VL CDR3 aa FQGSHLPFT

[0618]

117	BCMA-12	BC	H1	VH	aa	QVQLVQSGAEVKPGAVSVKVSCKASGYFTFTNYWIHWVKQAPGQRLWEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK VTTTRDTSASTAYMELSSLTSEDIAVYCYCTRSSYYDGSILFASWGQGTIVTVSS
118	BCMA-12	BC	H1	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQULLIYRVSNRFSGVPDFR SGSGSGTDEFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIK
119	BCMA-12	BC	H1	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKPGAVSVKVSCKASGYFTFTNYWIHWVKQAPGQRLWEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK VTTTRDTSASTAYMELSSLTSEDIAVYCYCTRSSYYDGSILFASWGQGTIVTVSSGGGSGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQULLIYRVSNRFSGVPDF RFTSGSGSGTDEFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIK
120	BCMA-12 HL x CD3 HL	BC	H1	38-C1-F12 HL x CD3 HL	双特异性 分子	QVQLVQSGAEVKPGAVSVKVSCKASGYFTFTNYWIHWVKQAPGQRLWEWIGAIYPGNSDTHYNQKFQGK VTTTRDTSASTAYMELSSLTSEDIAVYCYCTRSSYYDGSILFASWGQGTIVTVSSGGGSGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASISCKSSQSIIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPPQULLIYRVSNRFSGVPDF RFTSGSGSGTDEFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLPFTFGQGTKLEIK GGSLKLSC2ASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEVARILSKNNYATYYADSVKDRFTIISRDDSKNTA YIQLQMNILKTEDIAVYCYVRHGNFGNSYISYWAYWQGQGTIVTVSSGGGSGGGSGGGSGQTVVTQEP SLTVSPGGTIVTLTCGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TILSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
121	BCMA-13	BC	H1	39-B2-A4	aa	NYWIH

[0619]

122	BCMA-13	BC 39-B2-A4	H1 VH CDR2	aa	AIYPGNSDTHYNQKFQG
123	BCMA-13	BC 39-B2-A4	H1 VH CDR3	aa	SSYYDGSILFAS
124	BCMA-13	BC 39-B2-A4	H1 VL CDR1	aa	KSSQSIVHSNGNTLY
125	BCMA-13	BC 39-B2-A4	H1 VL CDR2	aa	RVSNRFS
126	BCMA-13	BC 39-B2-A4	H1 VL CDR3	aa	FQGSTLIPFT
127	BCMA-13	BC 39-B2-A4	H1 VH	aa	QVQLVQSGAVVAKPGASVKVSCKASGYTFINYWIHWVKQAPGQRLIEWMGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTTDTSASTAYMELSSLRNEDTAVYYCTRSSYYD GSLFASWQGQTLVTVSS
128	BCMA-13	BC 39-B2-A4	H1 VL	aa	DIYMTQTPLSLSVTPGQQASIICKSNSQIVHSNGNTLYWYLQKPGQPPQILLIYRVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDETLKISRVEAEDVGWYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK
129	BCMA-13	BC 39-B2-A4	H1 scFv	aa	QVQLVQSGAVVAKPGASVKVSCKASGYTFINYWIHWVKQAPGQRLIEWMGAIYPGNSDTHYNQKFQGR VTLTTDTSASTAYMELSSLRNEDTAVYYCTRSSYYD GSLFASWQGQTLVTVSSGGGGGGGGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPGQQASIICKSNSQSVHSNGNTLYWYLQKPGQPPQILLIYRVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIK

[0620]

130	BCMA-13 HL x CD3 HL	BC H1 39-B2-A4 HL x CD3 HL	双特异性 分子	QVQLVQSGAVVAKPGASVRVSCKASGYTFITNYWIHWVKQAPGQRLLEWMGALYPGNSDITHYNQKFQGR VTLTTDTSASTAYMELSSLRNEDTAVYYCTRSSYYDGLSLFASWQGQTLVTVSSGGGGSGGGGGGG GSDIVMTQTPLSISVTPGQQASISCKSSQSIVHSNGNTYLYWYLQKPGQPFQLLIYRVSNRFSGVPD RFGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYYCFQGSTLPFTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLWESGGGLVQP GGSLKLSC2ASGFTENKYAMNWVRQAPGKGLEWVARLRSKYNNAATYYADSVVKDRFTLSRDDSKNTA YIQLMNNLKTTEDTAVYYCVRHGNFGENSYISYWAYWGQGTLYTVSSGGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTIVTLCGSSSTGAUTSGNYPNWWOQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPAREFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
131	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VH CDR1 aa	NYWIH
132	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VH CDR2 aa	AIYPGNSDITHYNQKFQG
133	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VH CDR3 aa	SSYYDGLSLFAS
134	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VL CDR1 aa	KSSQSIVHSNGNTYLY
135	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VL CDR2 aa	RVSNRFS
136	BCMA-14	BC H1 39-B2-F12	VL CDR3 aa	EQGSHLIPFT

[0621]

[0622]

		39-C9-A4				
142	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	VH CDR2	aa	AIYPGNSDTIHYNQKFQG	
143	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	VH CDR3	aa	SSYYDGSILFAD	
144	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	VL CDR1	aa	KSSQSTIVHSNGNTLY	
145	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	VL CDR2	aa	RVSNRFS	
146	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	VL CDR3	aa	FQGSTLIPFT	
147	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTSYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTIHYNQKFQGR VTLTRDTISASTAYMELSSLRSEDAVYYCTRSSYYDGSILFADWQGQTLVTVSS	
148	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPQGPASISCKSSQSIVHSNGNTLYWYIQLPGQPPQILLIYRVSNRFSGVPDF SGSGSGTDEFTLKISRVEAEDVGVYICFGQGSTLPFTFGQGTKLEIK	
149	BCMA-15	BC H1 39-C9-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTSYWIHWVKQAPGQRLEWIGAIYPGNSDTIHYNQKFQGR VTLTRDTISASTAYMELSSLRSEDAVYYCTRSSYYDGSILFADWQGQTLVTVSSGGGSGGGSGGG GSDIVMTQTPLSLSVTPQGPASISCKSSQSIVHSNGNTLYWYIQLPGQPPQILLIYRVSNRFSGVPDF	

[0623]

[0625]

161	BCMA-17	BC 33-D7-E6	C3 VH CDR1	aa	NFDMA
162	BCMA-17	BC 33-D7-E6	C3 VH CDR2	aa	SIITGADHAIYADSVKG
163	BCMA-17	BC 33-D7-E6	C3 VH CDR3	aa	HGYYDGYHILFDY
164	BCMA-17	BC 33-D7-E6	C3 VL CDR1	aa	RASQGISNYLN
165	BCMA-17	BC 33-D7-E6	C3 VL CDR2	aa	YTSNLQS
166	BCMA-17	BC 33-D7-E6	C3 VL CDR3	aa	QQYDISSYT
167	BCMA-17	BC 33-D7-E6	C3 VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWTRQAPGKGLVWVSSSIITGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLDYWGQGTIVTVSS
168	BCMA-17	BC 33-D7-E6	C3 VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYIYTTSNLQSGVPSRSGSGS GTDTLTISLQPEDPATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIK
169	BCMA-17	BC 33-D7-E6	C3 scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWTRQAPGKGLVWVSSSIITGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLDYWGQGTIVTVSSGGGSGGGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYIYTTSNLQSGVPSRSGSGS

[0626]

				GGGTDDYTLIISIQQPEDFATYYCQQYDISSYTFQGQTKEIK
				EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSSITTGADHAIYADSVVKGR
170	BCMA-17 HL x CD3 HL	BC C3 33-D7-E6 HL x CD3 HL	双特异性 分子 aa	FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTIVTVSSGGCGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYIYTTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLIISIQQPEDFATYYCQQYDISSYTFQGQTKEIKSGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVVKDRAFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIISIWAYWGQGTIVTVSSGGGSGGGSGGGSGQTVVTVQEPSLITVS PGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWNQQKPGQAPRGLIIGGTFLAPGTPARFSGSLIGGKAALTLSGV QFDEAEYYCVLWYSNRMWVFGGGTKLTVL
171	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B 1	VH CDR1 aa	NFDMA
172	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B 1	VH CDR2 aa	SITTGADHAIYADSVVKG
173	BCMA-18	BC C3 33-D7-E6B 1	VH CDR3 aa	HGYYDGYHLFDY
174	BCMA-18	BC C3 VL CDR1	aa	RASQGISNYLN

		33-D7-E6B					
		1					
175	BCMA-18	BC	C3				
		33-D7-E6B	VL CDR2	aa	YTSNLQS		
		1					
176	BCMA-18	BC	C3				
		33-D7-E6B	VL CDR3	aa	MGQTISYYT		
		1					
177	BCMA-18	BC	C3				
		33-D7-E6B	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSSITTGADHAIYADSVKGR		
		1			FT1SRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTIVTVSS		
178	BCMA-18	BC	C3				
		33-D7-E6B	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYSNLQSGVPSRSGSGS		
		1			GTIYTLTISSLQPEDDEATYYCMGQTISYYTFGQGTKLEIK		
179	BCMA-18	BC	C3				
		33-D7-E6B	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSSITTGADHAIYADSVKGR		
		1			FT1SRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTIVTVSS		
180	BCMA-18 HL x	BC	C3	双特异性	aa	GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYSNLQSGVPSRSGSGS	
						GS GTD YTL TISSLQPEDFATYYCMGQTISYYTFGQGTKLEIK	

[0627]

[0628]

CD3 HL	33-D7-E6B	分子	FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDWQGQTLVTVSSGGGGSGGGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTNSNLQSGVPSRSGS GSGTDTYLTISLQPEDFATYYCMGOTISSLQFQGTTKLEIKSGGGSEVQLVEGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKNNYATYYADSVKDRFTISRDDSNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG PGGTVTLLTCGSSSTGAVTSGNYPNWWQKPGQAPRGLIGGTFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYYCVLWYSNRWWVFGGGTKLTVL
1	HL x CD3		
HL			
181	BCMA-19	C3 33-F8-E6	VH CDR1 aa NEDMA
182	BCMA-19	C3 33-F8-E6	VH CDR2 aa SITTGADHATYADSVVKG
183	BCMA-19	C3 33-F8-E6	VH CDR3 aa HGYYDGYHLFDY
184	BCMA-19	C3 33-F8-E6	VL CDR1 aa RASQGISNYLN
185	BCMA-19	C3 33-F8-E6	VL CDR2 aa YTSNLQS
186	BCMA-19	C3 33-F8-E6	VL CDR3 aa QQYDISSYT

[0629]

187	BCMA-19	BC	C3	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWTRQAPGKGLVWVSSSIITTGADHAIYADSVKGR FT1SRDNNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTIVTVSS
188	BCMA-19	BC	C3	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYIYTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIK
189	BCMA-19	BC	C3	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWTRQAPGKGLVWVSSSIITTGADHAIYADSVKGR FT1SRDNNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTIVTVSSGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYIYTTSNLQSGVPSRFSGSG GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIK
190	BCMA-19 HL x CD3 HL	BC	C3	33-F8-E6 HL x CD3 HL	双特异性 分子	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWTRQAPGKGLVWVSSSIITTGADHAIYADSVKGR FT1SRDNNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTIVTVSSGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYIYTTSNLQSGVPSRFSGSG GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRTTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIISYWAYWGQGTIVTVSSGGGSGGGSGQTVVTVQEPSLTV PGGTIVTLTCGSSTGAWTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIIGGTFLAPGTPARFSGSLIGGKAALTLSGV QPEDEAEMYCYLVWYSNHWVFGGGTKLTIVL
191	BCMA-20	BC	C3	33-F8-E6B	VH CDR1	aa NFDMA

		1				
192	BCMA-20	BC 33-F8-E6B 1	C3 VH CDR2	aa	SITTGADHAIYADSVKG	
193	BCMA-20	BC 33-F8-E6B 1	C3 VH CDR3	aa	HGYYDGYHILFDY	
194	BCMA-20	BC 33-F8-E6B 1	C3 VL CDR1	aa	RASQGISNYLN	
195	BCMA-20	BC 33-F8-E6B 1	C3 VL CDR2	aa	YTTSNLQS	
196	BCMA-20	BC 33-F8-E6B 1	C3 VL CDR3	aa	MGQTISYYT	
197	BCMA-20	BC 33-F8-E6B 1	C3 VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTESNFDMAWVQAPGKGGLVWVSSITITGADHAIYADSVKG FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRHGYYDGYHLDYWGQGTLVTVSS	

[0630]

[0631]

198	BCMA-20	BC 33-F8-E6B 1	C3 VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGTSNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYSNLQSGVPSRSGSGS GTDYTLTISLQPEDFATYYCMGQTISYYTFQGQTKLEIK
199	BCMA-20	BC 33-F8-E6B 1	C3 scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTIVTVSSGGGSGGGGGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGTSNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYSNLQSGVPSRSGSG GSGTDTYTLTISLQPEDFATYYCMGQTISYYTFQGQTKLEIK
200	BCMA-20 HL x CD3 HL	BC 33-F8-E6B 1	C3 双特异性 分子 HL x CD3 HL	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSSITTGADHAIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTIVTVSSGGGSGGGGGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGTSNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYSNLQSGVPSRSGSG GSGTDTYTLTISLQPEDFATYYCMGQTISYYTFQGQTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVVKDRAFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIISIWAYWGQGTIVTVSSGGGSGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG PGGTVTLLTCGSSTGAVTSGNYPNWQQKPGQAPRGLIIGGTFLAPTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEEYYCVLWYSNMRWVFGGGTKLTVL
201	BCMA-21	BC 33-F9-E6	C3 VH CDR1	aa	NFDMA
202	BCMA-21	BC 33-F9-E6	C3 VH CDR2	aa	SITTGADHAIYADSVK

[0632]

203	BCMA-21	BC 33-F9-E6	C3 VH CDR3	aa	HGYYDGYHILFDY
204	BCMA-21	BC 33-F9-E6	C3 VL CDR1	aa	RASQGISNYLN
205	BCMA-21	BC 33-F9-E6	C3 VL CDR2	aa	YTSNLQS
206	BCMA-21	BC 33-F9-E6	C3 VL CDR3	aa	QQYDISSYT
207	BCMA-21	BC 33-F9-E6	C3 VH	aa	EVOLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITLTGADHAIYADSVVKGR FTIISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLDFYWGQGTILVTVSS
208	BCMA-21	BC 33-F9-E6	C3 VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GTDYTLTISLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTITLEIK
209	BCMA-21	BC 33-F9-E6	C3 scFv	aa	EVOLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITLTGADHAIYADSVVKGR FTIISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLDFYWGQGTILVTVSSGGCGGGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDTIITLISLQPEDFATYYCQQYDISSYTFGQGTITLEIK
210	BCMA-21 HL x CD3 HL	BC 33-F9-E6	C3 双特异性 分子	aa	EVOLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITLTGADHAIYADSVVKGR FTIISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLDFYWGQGTILVTVSSGGCGGGGG

[0633]

	HL x CD3 HL		GSIDIQMTOQSPSSISASVGDRVTIISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYSNTSNIQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISLQPEDFATYYCQQYDISSYTFQGQTKLEIKSGGGTLEIQLVESGGGLVQPGGSSLK LSCAASGFTENKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVVKDRTTISRDDSKNTAYLQMN NIKTEDTAWYYCVRHGNFGNSYIISYWAYWGQGTILTVSSGGGSGGGSGGGSGTQVTVQEPSLTVS PGGTVTLLTCGSSTGAVTSGNYPNWQQKPGQAPRGLIIGGTFLAPGTPARFSGSLIGGKAALTLSGV QPEDEAYYYCVLWYSNRWVFGGTKLTVL
211	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B 1-E	VH CDR1 aa NFDMA
212	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B 1-E	VH CDR2 aa SITTGADHATIAYAESVKG
213	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B 1-E	VH CDR3 aa HGYYDGYHLDY
214	BCMA-22	BC C3 33-F9-E6B 1-E	VL CDR1 aa RASQGISNYLN
215	BCMA-22	BC C3	VL CDR2 aa YTISNLQS

[0634]

		33-F9-E6B						
		1-E						
216	BCMA-22	BC	C3					
		33-F9-E6B	VL CDR3	aa	MGQTISYYT			
		1-E						
217	BCMA-22	BC	C3					
		33-F9-E6B	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSSITTGADHAIYAESVKGR			
		1-E			FT1SRDNAAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTIVTVT			
218	BCMA-22	BC	C3					
		33-F9-E6B	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYTTSNLQSGVPSRFSGSGS			
		1-E			GTDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISYYTFFGQGTKLEIK			
219	BCMA-22	BC	C3					
		33-F9-E6B	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSSITTGADHAIYAESVKGR			
		1-E			FT1SRDNAAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTIVTVTSSGGGSGGGSGGG			
220	BCMA-22 HL x CD3 HL	BC	C3		GSIDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYTTSNLQSGVPSRFSGSG			
		33-F9-E6B	双特异性	aa	GSGTIDYTLTISSLQPEDFATYYCMGQTISYYTFFGQGTKLEIK			
		1-E	分子		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSSITTGADHAIYAESVKGR			
		HL x	CD3		FT1SRDNAAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTIVTVTSSGGGSGGGSGGG			

[0635]

		HL		LSCAAASGETTENKYAMNWVRQAPGKGLEWWVARIRSKYNNYATYYZZADSVKDRETTISRDDSKNTAYLQMN NIKTEDTAWYYCVRHGNFGNSYIISYWAYWGQGTILVTSSGGGGSGGGGGSGTQVVTQEPSLTVSPGGTVTLLTCGSSTGAWTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI.GGTKFILAPGTPARFSGSLLGGKAALTLLSGV QPEDEAEEYYCVLWYSNRMWVFGGGTKLTVL
221	BCMA-23	BC 33-F10-E6 B1	C3 VH CDR1 aa	NFDMA
222	BCMA-23	BC 33-F10-E6 B1	C3 VH CDR2 aa	SITTGADHATIYADSVVKG
223	BCMA-23	BC 33-F10-E6 B1	C3 VH CDR3 aa	HGYYDGYHILFDY
224	BCMA-23	BC 33-F10-E6 B1	C3 VL CDR1 aa	RASQGISNYLN
225	BCMA-23	BC 33-F10-E6 B1	C3 VL CDR2 aa	YTTSNLQS

[0636]

				PGGTIVTLLTCGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIIGGTKEFLAPGTPARFSGSLLIGCKAAALTLISGV QPEDEAYYYCVLWYSNTRWVFGGCTKLTVL
231	BCMA-24	BC 64-H5-A4	B6 VH CDR1	aa DYYIN
232	BCMA-24	BC 64-H5-A4	B6 VH CDR2	aa WIYFASGNSEYNQKFTG
233	BCMA-24	BC 64-H5-A4	B6 VH CDR3	aa LYDYDWYFDV
234	BCMA-24	BC 64-H5-A4	B6 VL CDR1	aa KSSQSLVHSNGNTYLN
235	BCMA-24	BC 64-H5-A4	B6 VL CDR2	aa KVSNRFS
236	BCMA-24	BC 64-H5-A4	B6 VL CDR3	aa AETSHVPWT
237	BCMA-24	BC 64-H5-A4	B6 VH	aa QWQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVQAPGQGLEMMGWILYFASGNSEYNQKFTG VTMTRDTSSSTAYMELISSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVSS
238	BCMA-24	BC 64-H5-A4	B6 VL	aa DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLWHSNGNTYLNHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGGPDRF SGSGSGTDRFLKINRVEAEDVGWYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK

[0637]

[0638]

239	BCMA-24	BC	B6	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDPYYINWVROAPGQGLEWWMGWLYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDWDYFDVWGQGTMVTVSSGGGSGGGGG DIVMTQTPLISLVTPGQAPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDFR SGSGSGTDEFTLKINRVEAEDVGVYYCAETSHVWPWTFGQGTKLEIK
240	BCMA-24 HL x CD3 HL	BC	B6	64-H5-A4 HL x CD3 HL	双特异性 分子	aa SIKLSCAAASGFTFNKYAMNNWVRQAPGKGLEVARIRSKNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWQGQTLTVTSSGGGSGGGGSQTVVTQEPSSL TWSPGGTIVTLTCGSSTGAUTSGNYPNWVQOKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSIIIGGKAALT SGVQPEDAEAYYCVLWYSNRWVFGGGTKLITVL
241	BCMA-25	BC	B6	VH CDR1 64-H5-H9	aa	DYYIN
242	BCMA-25	BC	B6	VH CDR2 64-H5-H9	aa	WIVFASGNSEYNQKFTRG
243	BCMA-25	BC	B6	VH CDR3 64-H5-H9	aa	LYDYDWYFDV

[0639]

244	BCMA-25	BC 64-H5-H9	B6 VL CDR1	VL CDR1 aa	KSSQLVHSNGNTYLNH
245	BCMA-25	BC 64-H5-H9	B6 VL CDR2	VL CDR2 aa	KVSNRFS
246	BCMA-25	BC 64-H5-H9	B6 VL CDR3	VL CDR3 aa	LTTSHVWPWT
247	BCMA-25	BC 64-H5-H9	B6 VH	VH aa	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWLIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYYCLTTSHVWPWTFGQGTMTVTVSS
248	BCMA-25	BC 64-H5-H9	B6 VL	VL aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLWHSNGNTYLNHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDFR SGSGSGTIDFTLKINRVEAEDVGWYYCLTTSHVWPWTFGQGTKLEIK
249	BCMA-25	BC 64-H5-H9	B6 scFv	scFv aa	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWLIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYYCLTTSHVWPWTFGQGTMTVTVSSGGGSGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLWHSNGNTYLNHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDFR SGSGSGTIDFTLKINRVEAEDVGWYYCLTTSHVWPWTFGQGTKLEIK
250	BCMA-25 HL x CD3 HL	BC 64-H5-H9 HL x CD3 HL	B6 双特异性 分子 aa	B6 双特异性 分子 aa	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWLIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYYCLTTSHVWPWTFGQGTMTVTVSSGGGSGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLWHSNGNTYLNHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDFR SGSGSGTIDFTLKINRVEAEDVGWYYCLTTSHVWPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG

[0640]

				SLKLSCAASGFTENKYAMNNWVRQAPGKGLEWARI SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYNGQGTIVTVSSGGGGSGGGSGGGSGT VTTQEP SL TVSPGGTVLTCGSSTGA VTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTL SGVQPEDEA EYYCULWYSNRWVFGGT KLT V
251	BCMA-26	BC 65-B5-A4	B6 VH CDR1	aa DYYIN
252	BCMA-26	BC 65-B5-A4	B6 VH CDR2	aa W1YFASGNSEYNQKFTG
253	BCMA-26	BC 65-B5-A4	B6 VH CDR3	aa LYDYDWWYFDV
254	BCMA-26	BC 65-B5-A4	B6 VL CDR1	aa KSSSQSLVHSNGNTY LH
255	BCMA-26	BC 65-B5-A4	B6 VL CDR2	aa KVSNRFS
256	BCMA-26	BC 65-B5-A4	B6 VL CDR3	aa AETSHVPWT
257	BCMA-26	BC 65-B5-A4	B6 VH	aa QVQLVQSGAEVKPGASVKSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTG R VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSED TAVYFCASLYDWDYFDWVGQGTMTVSS
258	BCMA-26	BC 65-B5-A4	B6 VL	aa DIVMTQTPLSISVT PGQPA SISCKSSQSLVHSNGNTY LH WYLOQPKGQSPQLLIYKVS NRFSGV PDR F

[0641]

		65-B5-A4			SGSGSGTIDETLKISRVEAEDVGYYYCAETSHVWPWTFQGTKLEIK
259	BCMA-26	BC B6 65-B5-A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVROAPGQGLEWMGWIIYFASGNSEYNQKFTGR VITMTRDTSSSTAYMELLSLRSEDTAVYFCASLYDWDYFDVWGQGTMVTVSSGGGSGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLNHWYLQKPGQSPQILLIYKVSNRFSGVPDFR SGSGSGTIDETLKISRVEAEDVGYYYCAETSHVWPWTFQGTKLEIK
260	BCMA-26 HL x CD3 HL	BC B6 65-B5-A4	双特异性 分子 x CD3 HL	aa	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVROAPGQGLEWMGWIIYFASGNSEYNQKFTGR VITMTRDTSSSTAYMELLSLRSEDTAVYFCASLYDWDYFDVWGQGTMVTVSSGGGSGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLNHWYLQKPGQSPQILLIYKVSNRFSGVPDFR SGSGSGTIDETLKISRVEAEDVGYYYCAETSHVWPWTFQGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SIKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWQGQTLTVSSGGGSGGGSGGGSGGG TVSPGGTVTILTGSSTGAVTSQNYPNWVQQKPGQAPRGLIGTYFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAZYYCVLWYSNRWVFFGGTKLTVL
261	BCMA-27	BC B6 65-B5-H9	VH CDR1	aa	DYYIN
262	BCMA-27	BC B6 65-B5-H9	VH CDR2	aa	WIIYFASGNSEYNQKFTG
263	BCMA-27	BC B6 65-B5-H9	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV

[0642]

264	BCMA-27	BC 65-B5-H9	B6 VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLNH
265	BCMA-27	BC 65-B5-H9	B6 VL CDR2	aa	KVSNRFS
266	BCMA-27	BC 65-B5-H9	B6 VL CDR3	aa	LITSHVPWT
267	BCMA-27	BC 65-B5-H9	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRAQPGQGLEWMGWLIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDLYDWTYFDVWGQGTMTVTVSSGGGSGGGSGGGGS SCSGSGTDETLKISRVEAEDVGWYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
268	BCMA-27	BC 65-B5-H9	B6 VL	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRAQPGQGLEWMGWLIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDLYDWTYFDVWGQGTMTVTVSSGGGSGGGSGGGGS SCSGSGTDETLKISRVEAEDVGWYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
269	BCMA-27	BC 65-B5-H9	B6 scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRAQPGQGLEWMGWLIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDLYDWTYFDVWGQGTMTVTVSSGGGSGGGSGGGGS SCSGSGTDETLKISRVEAEDVGWYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
270	BCMA-27 HL x CD3 HL	BC 65-B5-H9 HL x CD3 HL	B6 双特异性 分子	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRAQPGQGLEWMGWLIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDLYDWTYFDVWGQGTMTVTVSSGGGSGGGSGGGGS SCSGSGTDETLKISRVEAEDVGWYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK

[0643]

[0644]

		65-H7-A4		SGSGSGTDDETLKISRVEAEDVGWYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
279	BCMA-28	BC B6 65-H7-A4	scFv aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVROAPGQGLEWMGWLYFASGNSEYNQKFTGR VIMTRDTSSSTAYMELLSLRSEDTAVYFCASLYDWDYFDVWGQGTMVTVSSGGGSGGGGGGGG DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLWHSNGNTYLNHWYLQKPQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDDETLKISRVEAEDVGWYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
280	BCMA-28 HL x CD3 HL	BC B6 65-H7-A4 HL x CD3 HL	双特异性 分子	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVROAPGQGLEWMGWLYFASGNSEYNQKFTGR VIMTRDTSSSTAYMELLSLRSEDTAVYFCASLYDWDYFDVWGQGTMVTVSSGGGSGGGGGGGG DIVMTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLWHSNGNTYLNHWYLQKPQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDDETLKISRVEAEDVGWYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK SIKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWARI RSKNNYATYADSVKDRFTISRDDSNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWQGQTLTVSSGGGGSGGGSGGG TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGTKFLAPGTPARFSGSILGGKAALTL SGVQPEDEAZYYCVLWYSNRWVFGGGTKLITVL
281	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VH CDR1 aa	DYVIN
282	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VH CDR2 aa	WLYFASGNSEYNQKFTG
283	BCMA-29	BC B6 65-H7-H9	VH CDR3 aa	LYDYDWYFDV

[0645]

284	BCMA-29	BC 65-H7-H9	B6 VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYIHLH
285	BCMA-29	BC 65-H7-H9	B6 VL CDR2	aa	KVSNRFS
286	BCMA-29	BC 65-H7-H9	B6 VL CDR3	aa	LTTSHVWPWT
287	BCMA-29	BC 65-H7-H9	B6 VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVROAPGQGLEWMGWLIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYYDWTYFDWGGQGTMVTVSS
288	BCMA-29	BC 65-H7-H9	B6 VL	aa	DIVMTQTPLSLSVSPGPASIICKSSQLVHSNGNTYIHLHWYLQKPGQSPQLIYKVSNRFSGVP'DRF SGSGSGTDETLKISRVEAEDVGWYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
289	BCMA-29	BC 65-H7-H9	B6 scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVROAPGQGLEWMGWLIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYYDWTYFDWGGQGTMVTVSSGGGSGGGGGGG DIVMTQTPLSLSVSPGPASIICKSSQLVHSNGNTYIHLHWYLQKPGQSPQLIYKVSNRFSGVP'DRF SGSGSGTDETLKISRVEAEDVGWYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
290	BCMA-29 HL x CD3 HL	BC 65-H7-H9 HL x CD3 HL	B6	双特异性 分子	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVROAPGQGLEWMGWLIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYYDWTYFDWGGQGTMVTVSSGGGSGGGGGGG DIVMTQTPLSLSVSPGPASIICKSSQLVHSNGNTYIHLHWYLQKPGQSPQLIYKVSNRFSGVP'DRF SGSGSGTDETLKISRVEAEDVGWYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK

[0646]

				SLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWARI SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYNGQGTLYTVSSGGGGSGGGSGTQVTTQEPSL TVSPGGTVLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT SGVQPEDEAAYCULWYSNRWVFGGTKLTVL
291	BCMA-30	BC 65-H8-A4	B6 VH CDR1	aa DYYIN
292	BCMA-30	BC 65-H8-A4	B6 VH CDR2	aa W1YFASGNSEYNQKFITG
293	BCMA-30	BC 65-H8-A4	B6 VH CDR3	aa LYDYDWYFDV
294	BCMA-30	BC 65-H8-A4	B6 VL CDR1	aa KSSQSLVHSNGNTYLH
295	BCMA-30	BC 65-H8-A4	B6 VL CDR2	aa KVSNRFS
296	BCMA-30	BC 65-H8-A4	B6 VL CDR3	aa AETSHVPWT
297	BCMA-30	BC 65-H8-A4	B6 VH	aa QVQLVQSGAEVKPGASVKSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWLYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRS ETDIAYFCASLYDYDWYFDWVGQGTIVTVSS
298	BCMA-30	BC	B6 VL	aa DIVMTQTPLSLSTPGEPA STICKSSQSLVHSNGNTYLHWY LQKGQSPQLLIYKVS NRFSGVPDFR

[0647]

[0648]

304	BCMA-31	BC 65-H8-H9	B6 VL CDR1	aa	KSSQLVHSNGNTYLNH
305	BCMA-31	BC 65-H8-H9	B6 VL CDR2	aa	KVSNRFS
306	BCMA-31	BC 65-H8-H9	B6 VL CDR3	aa	LITSHVPWT
307	BCMA-31	BC 65-H8-H9	B6 VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWLYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDLYDWTYFDVWGQGTMTVSS
308	BCMA-31	BC 65-H8-H9	B6 VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLNHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDFR SGSGSGADFTLKISRVEAEVGWYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
309	BCMA-31	BC 65-H8-H9	B6 scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWLYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDLYDWTYFDVWGQGTMTVSSGGGSGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLNHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDFR SGSGSGADFTLKISRVEAEVGWYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIK
310	BCMA-31 HL x CD3 HL	BC 65-H8-H9 HL x CD3 HL	B6 双特异性 分子	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWLYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDLYDWTYFDVWGQGTMTVSSGGGSGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLNHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDFR SGSGSGADFTLKISRVEAEVGWYYCLTTSHVPWTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG

[0649]

				SIKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKNNYATYYADSVVKDRFTTISRDDSNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWQGTLTVTSSGGGGSGGGGGSGQTVVTQEPSSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSNYPNWVQOKPGQAPRGLIGGTXFLAPGTPARFSGSILLGGKAALTL SGVQPEDAEAYYCVLWYSNRWVFGGTTKLTVL
311	BCMA-32	BC A7 27-A6-G7	VH CDR1 aa	NHIIH
312	BCMA-32	BC A7 27-A6-G7	VH CDR2 aa	YINPYPGYHAYNEKFQG
313	BCMA-32	BC A7 27-A6-G7	VH CDR3 aa	DGYYRDTDWLDY
314	BCMA-32	BC A7 27-A6-G7	VH CDR1 aa	QASQDISNYLN
315	BCMA-32	BC A7 27-A6-G7	VL CDR2 aa	YTTSRLHT
316	BCMA-32	BC A7 27-A6-G7	VL CDR3 aa	QQGNTLPWT
317	BCMA-32	BC A7 27-A6-G7	VH aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFNHTHWVROAPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGR ATWTSDTSTSTVYMEISSLRSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTILVTVSS
318	BCMA-32	BC A7 VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLQDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRSGSGS

[0650]

		27-A6-G7			GTIDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLIPWTFQGTTKVEIK
319	BCMA-32	BC A7 27-A6-G7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFTTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMEISSLRSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTIVTSSGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLASLGDRVTTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRSLHTGVPSRFSGS GSGTIDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLIPWTFQGTTKVEIK
320	BCMA-32 HL x CD3 HL	BC A7 27-A6-G7 HL x CD3 HL	双特异性 分子	aa	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFTTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMEISSLRSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTIVTSSGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLASLGDRVTTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRSLHTGVPSRFSGS GSGTIDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLIPWTFQGTTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFKNKYAMNHWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTIVTSSGGGSGGGSGQTVVTOQEPSLITVS PGGTIVTLLTCGSSTGAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIIGGTFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAYYYCVLWYSNRRWWVFGGGTKLTVL
321	BCMA-33	BC A7 27-A6-H11	VH CDR1	aa	NHIIH
322	BCMA-33	BC A7 27-A6-H11	VH CDR2	aa	YINPYDGWGDYNEKFQG
323	BCMA-33	BC A7 27-A6-H11	VH CDR3	aa	DGYYRDAVDLDY

[0651]

324	BCMA-33	BC A7 27-A6-H11	VL CDR1 A7	aa	QASQDISNTLN	
325	BCMA-33	BC A7 27-A6-H11	VL CDR2 aa	YTSRILHT		
326	BCMA-33	BC A7 27-A6-H11	VL CDR3 aa	QQGNTL,PWT		
327	BCMA-33	BC A7 27-A6-H11	VH aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFAQGR ATMITSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDAVDVLDYWGQGTIVTVSS		
328	BCMA-33	BC A7 27-A6-H11	VL aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYSRLLHTGVPSRSGSGS GTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKEIK		
329	BCMA-33	BC A7 27-A6-H11	scFv aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFAQGR ATMITSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDAVDVLDYWGQGTIVTVSSGGGGGGGGGGGG GSDIQMTQSPSSLASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYSRLLHTGVPSRSGSGS GSGTIDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKEIK		
330	BCMA-33 HL x CD3 HL	BC A7 27-A6-H11 HL x CD3 HL	双特异性 分子	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFAQGR ATMITSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDAVDVLDYWGQGTIVTVSSGGGGGGGGGGGG GSDIQMTQSPSSLASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYSRLLHTGVPSRSGSGS GSGTIDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKEIKVQPGGSLK	

[0652]

				LSCAAASGFTENKYAMNNWVRQAPGKGLEMWVARIISKYNNYATYYADSVKDRETTISRDDSKNTAYLQMN NIKTEDTAWYYCVRHGFNGNSYIISYWAYWQGQGTLTVSSGGGGSGGGGGSGTQVTVQEPSLTVS PGGTVTLLTCGSSTGAWTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIIGGTKFALAPGTPARFSGSLIGGGKAALTLSGV QPEDEAYYYCVLWYSNRWWVFGGGTKLTVL
331	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	VH CDR1	aa NHIH
332	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	VH CDR2	aa YINYPGYHAYNEKFQG
333	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	VH CDR3	aa DGYYRDTDVLDY
334	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	VL CDR1	aa QASQDISNYLN
335	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	VL CDR2	aa YTSRLHT
336	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	VL CDR3	aa QQGNTLIPWT
337	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	VH	aa ATMTSDTSTSTVYMEISSLRSEDTAVYYCARDGYRDTDVLDYWGQGTLLVTVSS
338	BCMA-34	BC A7	VL	aa DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLIIYTTSRLHTGVPSRFSGSGS

[0653]

		27-C4-G7			GTIDFTETISSLPEPEDIATYYCQQGNTLIPWTFQGQTKVEIK
339	BCMA-34	BC A7 27-C4-G7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINNPYPGYHAYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMEISSLRSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTILVTVSSGGCGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTTICQASQDIISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDDFTFTISSLPEPEDIATYYCQQGNTLIPWTFQGQTKVEIK
340	BCMA-34 HL x CD3 HL	BC A7 27-C4-G7 HL x CD3 HL	双特异性 分子	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINNPYPGYHAYNEKFQGR ATMTSDTSTSTVYMEISSLRSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTILVTVSSGGCGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTTICQASQDIISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDDFTFTISSLPEPEDIATYYCQQGNTLIPWTFQGQTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTTISRDDSKNTAYLQMN NIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTILVTVSSGGCGGGSGQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEEYYCVLWYSNRMWVFGGGTKLTVL
341	BCMA-35	BC A7 27-C4-H11	VH CDR1	aa	NH11H
342	BCMA-35	BC A7 27-C4-H11	VH CDR2	aa	YINPYDGVGDYNEKFQG
343	BCMA-35	BC A7 27-C4-H11	VH CDR3	aa	DGYYRDAVDLDY

[0654]

344	BCMA-35	BC 27-C4-H11	A7 VL CDR1	aa	QASQDISNYLN
345	BCMA-35	BC 27-C4-H11	A7 VL CDR2	aa	YTSRLHT
346	BCMA-35	BC 27-C4-H11	A7 VL CDR3	aa	QQGNTLPWT
347	BCMA-35	BC 27-C4-H11	A7 VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFQGR ATMTSDTSTSSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDAVDVLDWQGQTLVTVSS
348	BCMA-35	BC 27-C4-H11	A7 VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYIYTSLRHTGVPSRFSGS GTDFTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTTKVEIK
349	BCMA-35	BC 27-C4-H11	A7 scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFQGR ATMTSDTSTSSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDAVDVLDWQGQTLVTVSSGGGGGGGGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYIYTSLRHTGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTTKVEIK
350	BCMA-35 HL x CD3 HL	BC 27-C4-H11 HL x CD3 HL	A7 双特异性 分子	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNEKFQGR ATMTSDTSTSSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDAVDVLDWQGQTLVTVSSGGGGGGGGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYIYTSLRHTGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTTKVEIKSGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK

[0655]

				LS CAAASGFTENKYAMNNWVRQAPGKGLLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRETTISRDDSKNTAYLQMN NIKTEDTAWYYCVRHGFGNSTYLSYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGGSGTQVVTQEPSLTVS PGGTVTLLTCGSSTGAWTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIIGGTFLAPGTPARFSGSLILGGKAALTLSGV QPEDEAEEYYCVLWYSNWRWVFGGGTKLTVL
351	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	VH CDR1 aa	NHIIH
352	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	VH CDR2 aa	YINYPYGYHAYNQKFAQG
353	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	VH CDR3 aa	DGYYRDTDWLDY
354	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	VL CDR1 aa	QASQDISNYLN
355	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	VL CDR2 aa	YTTSRLHT
356	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	VL CDR3 aa	QQGNTLIPWT
357	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	VH aa	QYQLVQSGAKVKGASVKSCKASGYTFTNHIHWVROKPGQGLEWMGYINPYPGYHAYNQKFAQGR VTMTRDKSTSTVYMEISSLTSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTILVTVSS
358	BCMA-36	BC A7 VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDISNYLNWYQQKPGRAPKLLIYIYTSRLHTGVPSRFSGSGS

[0656]

		15-H2-G7		GTDYSFTISSLQPEDIATYYCQQQGNTLPPWTFGQGTKEIK
359	BCMA-36	BC A7 15-H2-G7	scFv aa	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWMGYINNPYPGYHAYNQKFQGR VTMTRDKSTSTVYMEISSLTSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTIVTVSSGGCGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITLTCQASQDISNYLNWYQQKPGRAPKLIIYTYTSRLLHTGVPSRFSGS GSGTDXSFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPPWTFGQGTKEIK
360	BCMA-36 HL x CD3 HL	BC A7 15-H2-G7 HL x CD3 HL	双特异性 分子	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWMGYINNPYPGYHAYNQKFQGR VTMTRDKSTSTVYMEISSLTSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTIVTVSSGGCGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITLTCQASQDISNYLNWYQQKPGRAPKLIIYTYTSRLLHTGVPSRFSGS GSGTDXSFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPPWTFGQGTIVTVSSGGCGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTIVTVSSGGCGGGSGQTVTTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIIGGTFLAPGTPARFSGSLIGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNTRWVFGGGTKLTVL
361	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VH CDR1 aa	NH11H
362	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VH CDR2 aa	YINPYDGWGDYNQKFQG
363	BCMA-37	BC A7 15-H2-H11	VH CDR3 aa	DGYYRDAWLDY

[0657]

364	BCMA-37	BC	A7 15-H2-H11	VL CDR1	aa	QASQDISNYLN
365	BCMA-37	BC	A7 15-H2-H11	VL CDR2	aa	YTTSRLHHT
366	BCMA-37	BC	A7 15-H2-H11	VL CDR3	aa	QQGNTL, PWT
367	BCMA-37	BC	A7 15-H2-H11	VL	aa	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNQKFQGR VTMTRDKSTSTSTVYMELSSLTSED TAVYYCARDGYYRDA DVL D YWQGQTLLVTVSS
368	BCMA-37	BC	A7 15-H2-H11	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGRAPKLLIYYT SRLHTGVPSRSGSGS GTDYSFTISSLQPEDIATYYCQQGNTL PWTFGQGTTKVEIK
369	BCMA-37	BC	A7 15-H2-H11	scFv	aa	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNQKFQGR VTMTRDKSTSTSTVYMELSSLTSED TAVYYCARDGYYRDA DVL D YWQGQTLLVTVSSGGGSGGGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGRAPKLLIYYT SRLHTGVPSRSGSGS GSGTDYSFTISSLQPEDIATYYCQQGNTL PWTFGQGTTKVEIK
370	BCMA-37 HL x CD3 HL	BC	A7 15-H2-H11 HL x CD3 HL	双特异性 分子	aa	QVQLVQSGAKVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWMGYINPYDGWGDYNQKFQGR VTMTRDKSTSTSTVYMELSSLTSED TAVYYCARDGYYRDA DVL D YWQGQTLLVTVSSGGGSGGGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGRAPKLLIYYT SRLHTGVPSRSGSGS GSGTDYSFTISSLQPEDIATYYCQQGNTL PWTFGQGTTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK

[0658]

					LSCAASGFTFNKYAMNNWVRQAPGKGLEMWVARIRSKNNYATYYADSVKDRFTISRDDSNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTIVTSSGGSGGGSGTQVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSSTGAVTSGNYPNQKPGQAPRGLIGTKFLAPTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGTTKLTVL
371	BCMA-38	BC	A7 15-H8-G7	VH CDR1	aa NHIIH
372	BCMA-38	BC	A7 15-H8-G7	VH CDR2	aa YINPYPGYHAYNQKFQG
373	BCMA-38	BC	A7 15-H8-G7	VH CDR3	aa DGYYRDTDVLDY
374	BCMA-38	BC	A7 15-H8-G7	VL CDR1	aa QASQDISNYLN
375	BCMA-38	BC	A7 15-H8-G7	VL CDR2	aa YTSRLHT
376	BCMA-38	BC	A7 15-H8-G7	VL CDR3	aa QQGNTLPWT
377	BCMA-38	BC	A7 15-H8-G7	VH	aa QYQLVQSGAEVTKPGASVKSCKASGGYTFTNHLIHWVTRQKPGQGLEWIGYINPYPGYHAYNQKFQGK VIMTRDTSTSTVYMEMLSSLTSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTLVTVSS
378	BCMA-38	BC	A7	VL	aa DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLIIYTSRLHTGVPSRSGSGS

[0659]

		15-H8-G7		GTIDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLWPWTFGQGTKEIK
379	BCMA-38	BC A7 15-H8-G7	scFv aa	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWIGYINPYPGYHAYNQKFQGK VITMTRDTSTSTVYMEISSLTSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTIVTUVTSSGGCGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTTICQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDFTFITISSLQQEDIATYYCQQGNTLWPWTFGQGTKEIK
380	BCMA-38 HL x CD3 HL	BC A7 15-H8-G7 HL x CD3 HL	双特异性 分子	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWIGYINPYPGYHAYNQKFQGK VITMTRDTSTSTVYMEISSLTSEDTAVYYCARDGYYRDTDVLDYWGQGTIVTUVTSSGGCGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTTICQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTTSRLHTGVPSRFSGS GSGTDFTFITISSLQQEDIATYYCQQGNTLWPWTFGQGTIVTUVTSSGGCGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVVKDRTTISRDDSKNTAYLQMN NIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTIVTUVTSSGGCGSGGGSGQTVTTQEPSLTVS PGGTIVTLLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIIGGTKF LAPGTPARFSGSLIGGKAALTLSGV QPEDEAEEYYCVLWYSNWRVFGGGTKLTVL
381	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	VH CDR1 aa	NHIIH
382	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	VH CDR2 aa	YINPYDGVGDYNQKFQG
383	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	VH CDR3 aa	DGYYRDAWLDY

[0660]

384	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	VL CDR1 aa	QASQDISNYLN
385	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	VL CDR2 aa	YTTSRLHT
386	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	VL CDR3 aa	QQGNTL_PWT
387	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	VH aa	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWIGYINPYDGWGDYNQKFQGK VIMTRDTSTSTVYMELSSLTSED TAVYYCARDGYYRDADVLDYWGQGTIVTVYSS
388	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	VL aa	DIQMTOQSPSSL SASLGDRTVITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYT SRLHTGVPSRFSGS GTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKEIK
389	BCMA-39	BC A7 15-H8-H11	scFv aa	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWIGYINPYDGWGDYNQKFQGK VIMTRDTSTSTVYMELSSLTSED TAVYYCARDGYYRDADVLDYWGQGTIVTVSSGGGGGGGGGG GSDIQMTQSPSSL SASLGDRTVITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYT SRLHTGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKEIK
390	BCMA-39 HL x CD3 HL	BC A7 15-H8-H11 HL x CD3 HL	双特异性 分子 aa	QVQLVQSGAEVIKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQKPGQGLEWIGYINPYDGWGDYNQKFQGK VIMTRDTSTSTVYMELSSLTSED TAVYYCARDGYYRDADVLDYWGQGTIVTVSSGGGGGGGGGG GSDIQMTQSPSSL SASLGDRTVITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYT SRLHTGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLQQEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKEIKVQPGGSLK

[0661]

				LSCAASGFTEPKYAMNNWVRQAPGKGLEMWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRETTISRDDS SKNTAYLQMN NIKTEDTAWYYCVRHGFNGNSYIISYWAYWQGQGTLVTVSSGGGGSGGGGGSGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV PGGTVTLLTCGSSTGAWTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAYYYCVLWYSNRRWVFGGGTKLTVL
391	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	VH CDR1	aa DYYIN
392	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	VH CDR2	aa WIYFASGNSEYNQKFTG
393	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	VH CDR3	aa IYDYDWYFDV
394	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	VL CDR1	aa KSSQSLVHSNGNTYH
395	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	VL CDR2	aa KVSNRFS
396	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	VL CDR3	aa SQSSTAPWT
397	BCMA-40	BC 7A4 96-D4-A12	VH	aa QYOLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWLYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSIISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDWVGQGTMVTVSS
398	BCMA-40	BC 7A4	VL	aa DIVMTQTPLSLPVTLQGPASISCKSSQSLWVHSNGNTYHWWYLQKPGQSPQILLIYKVSNRFSGVPDFR

[0662]

[0663]

404	BCMA-41	BC 96-D4-D7	7A4 VL CDR1	aa	KSSQSLVHNSNGNTYLH
405	BCMA-41	BC 96-D4-D7	7A4 VL CDR2	aa	KVSNRFS
406	BCMA-41	BC 96-D4-D7	7A4 VL CDR3	aa	SQSSIYPTW
407	BCMA-41	BC 96-D4-D7	7A4 VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWLYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWWYFDVWGGQGTMVTVSS
408	BCMA-41	BC 96-D4-D7	7A4 VL	aa	DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDEFTLKISRVEAEDVGWYYCSQSSIYPTWTFGQGTKLEIK
409	BCMA-41	BC 96-D4-D7	7A4 scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWLYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWWYFDVWGGQGTMVTVSSGGGGSGGGGGGG DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDEFTLKISRVEAEDVGWYYCSQSSIYPTWTFGQGTKLEIK
410	BCMA-41 HL x CD3 HL	BC 96-D4-D7 HL x CD3 HL	7A4 双特异性 分子	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWLYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWWYFDVWGGQGTMVTVSSGGGGSGGGGG DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDEFTLKISRVEAEDVGWYYCSQSSIYPTWTFGQGTKLEIK

[0664]

				SIKKLSCAASGFTTENKYAMNWVRQAPGKGLLEWARIISKNNYATYYADSVKIDRFTLISRDDS SKNTIAVL QMNNLKTETDIAVYYCVRHGNFGNISYISYWAYWQGTLTVTSSGGSGGGSGGGSQTVVTQEPSSL TVSPGGTVTLCGSSTGAUTSGNYPNWQOKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSILGGKAALTL SGVQPEDAEAYCVLWYSNRWVFGGTTKLITVL
411	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VH CDR1	aa DYYIN
412	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VH CDR2	aa WIVFASGNSEYNQKFTG
413	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VH CDR3	aa LYDYDWYFDV
414	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VL CDR1	aa KSSQSLVHSNGNTYH
415	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VL CDR2	aa KVSNRFS
416	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VL CDR3	aa SQSTYPEFT
417	BCMA-42	BC 7A4 96-D4-E7	VH	aa VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDWVGQGTMVTVSS
418	BCMA-42	BC 7A4	VL	aa DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLWHSNGNTYHWWYLQKPGQSPQILLIYKVSNRFSGV PDRF

[0665]

[0666]

424	BCMA-43	BC 96-F4-A12	7A4 VL CDR1	VL CDR1 aa	KSSQSLVHSNGNTYIHL
425	BCMA-43	BC 96-F4-A12	7A4 VL CDR2	VL CDR2 aa	KVSNRFS
426	BCMA-43	BC 96-F4-A12	7A4 VL CDR3	VL CDR3 aa	SQSSTAPWT
427	BCMA-43	BC 96-F4-A12	7A4 VH	VH aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVROAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSIISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYYCQSSSTAPWTFGQGTMTVSS
428	BCMA-43	BC 96-F4-A12	7A4 VL	VL aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQLVHSNGNTYIHLHWYLQKPGQSPQILLIYKVSNRFSGVPDFR SCSGSGTDEFTLKISRVEAEDVGVYIYCSQSSSTAPWTFGQGTKLEIK
429	BCMA-43	BC 96-F4-A12	7A4 scFv	7A4 aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVROAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSIISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYYCQSSSTAPWTFGQGTMTVSSGGGSGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQLVHSNGNTYIHLHWYLQKPGQSPQILLIYKVSNRFSGVPDFR SCSGSGTDEFTLKISRVEAEDVGVYIYCSQSSSTAPWTFGQGTKLEIK
430	BCMA-43 HL x CD3 HL	BC HL x CD3 HL	7A4 96-F4-A12 双特异性 分子 分子	7A4 96-F4-A12 HL x CD3 HL	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVROAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSIISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYYCQSSSTAPWTFGQGTMTVSSGGGSGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQLVHSNGNTYIHLHWYLQKPGQSPQILLIYKVSNRFSGVPDFR SCSGSGTDEFTLKISRVEAEDVGVYIYCSQSSSTAPWTFGQGTKLEIK

[0667]

				SLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWARI SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGGTLYTVSSGGGGSGGGSGT VTTQEPSL TVSPGGTVLTCGSSTGAUTSGNYPNWVQOKPGQAPRGLIGGT KPLAPGTPARFSGSLLGGKAALT SGVQPEDEAAYCULWYSNRWVFGGGTKLTVL
431	BCMA-44	BC 96-F4-D7	7A4 VH CDR1	aa DYYIN
432	BCMA-44	BC 96-F4-D7	7A4 VH CDR2	aa WIVFASGNSEYNQKFTG
433	BCMA-44	BC 96-F4-D7	7A4 VH CDR3	aa LYDYDWYFDV
434	BCMA-44	BC 96-F4-D7	7A4 VL CDR1	aa KSSSQLVHSNGNTYLN
435	BCMA-44	BC 96-F4-D7	7A4 VL CDR2	aa KVSNRFS
436	BCMA-44	BC 96-F4-D7	7A4 VL CDR3	aa SQSSIYPWT
437	BCMA-44	BC 96-F4-D7	7A4 VH	aa aa
438	BCMA-44	BC 96-F4-D7	7A4 VL	aa aa

[0668]

		96-F4-D7		SGSGSGTIDETTLKISRVEAEDVGYYYYCSQSSSIYPWTFQGQTKLEIK
439	BCMA-44	BC 7A4 96-F4-D7	scFv aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVQAPGQGLEWMGWIIYFASGNSEYNQKFTGR VITMTRDTSIISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYYDYYFDWGQGTMVTVSSGGGSGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQLVHSNGNTYLYHWYLQKPGQSPQILLIYKVSNRFSGVPDFR SGSGSGTIDETTLKISRVEAEDVGYYYYCSQSSSIYPWTFQGQTKLEIK
440	BCMA-44 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-F4-D7 HL x CD3 HL	双特异性 分子	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVQAPGQGLEWMGWIIYFASGNSEYNQKFTGR VITMTRDTSIISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYYDYYFDWGQGTMVTVSSGGGSGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQLVHSNGNTYLYHWYLQKPGQSPQILLIYKVSNRFSGVPDFR SGSGSGTIDETTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSSIYPWTFQGQTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SIKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSCKNNYATYYADSVKDRFTISRDDSNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSIISYWAYWQGQTLTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGG TVSPGGTVTILTGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTYFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAZYYCVLWYSNRWVFFGGTKLITVL
441	BCMA-45	BC 7A4 96-F4-E7	VH CDR1 aa	DYYIN
442	BCMA-45	BC 7A4 96-F4-E7	VH CDR2 aa	WYYFASGNSEYNQKFTG
443	BCMA-45	BC 7A4 96-F4-E7	VH CDR3 aa	LYDYDWYFDV

[0669]

444	BCMA-45	BC 96-F4-E7	7A4 VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYLNH
445	BCMA-45	BC 96-F4-E7	7A4 VL CDR2	aa	KVSNRFS
446	BCMA-45	BC 96-F4-E7	7A4 VL CDR3	aa	SQSTTYPEFT
447	BCMA-45	BC 96-F4-E7	7A4 VH	aa	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSIISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYYDWTYFDVWGQGTMTVSS
448	BCMA-45	BC 96-F4-E7	7A4 VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLNHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDETLKISRVEAEDVGWYYCSQSTTYPEFTFGQGTKLEIK
449	BCMA-45	BC 96-F4-E7	7A4 scFv	aa	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSIISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYYDWTYFDVWGQGTMTVSSGGGSGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLNHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDETLKISRVEAEDVGWYYCSQSTTYPEFTFGQGTKLEIK
450	BCMA-45 HL x CD3 HL	BC 96-F4-E7 HL x CD3 HL	7A4 双特异性 分子	aa	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSIISTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYYDWTYFDVWGQGTMTVSSGGGSGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLNHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDETLKISRVEAEDVGWYYCSQSTTYPEFTFGQGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGG

				SIKLSCAASGFTENKYAMNWVRQAPGKGLMVARIRSKNNYATYYADSVVKDRFTTISRDDS KNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWQGTLTVTSSGGGGSGGGGGSQTVVTQEPBSL TVSPGGTVTLCGSSTGAVTSQNTVQPKGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSILLGGKAALTLL SGVQPEDEAEEYYCVLWYSNRWVFGGKTLITVL
451	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VH CDR1	aa DYYIN
452	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VH CDR2	aa WIYFASGNSEYNEKFTIG
453	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VH CDR3	aa IYDYDWYFDDV
454	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VL CDR1	aa KSSQSLVHSNGNTYLLH
455	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VL CDR2	aa KVSNRFS
456	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VL CDR3	aa SQSSTAPWT
457	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	VH	aa VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDITAVYFCASLYDYDWYFDVWQGTMVTVSS
458	BCMA-46	BC 7A4	VL	aa DIVMTQTPLSLSVSLQGPASISCKSSQLWHSNGNTYLLHWYLQKPGQSPQLLTYKVSNRFSGV PDRF

[0670]

[0671]

		96-G2-A12		SGSGSGTIDDETLKISRVEAEDVGYYYYCSQSSTAPWTEFGQGTKLEIK
459	BCMA-46	BC 7A4 96-G2-A12	scFv aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVROAPGQGLEWMGWIIYFASGNSEYNEKFTGR VITMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDIDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGSGGGGGGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQLVHSNGNTYLNHWYLQKPGQSPQILLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTIDDETLKISRVEAEDVGYYYYCSQSSTAPWTEFGQGTKLEIK
460	BCMA-46 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-G2-A12	双特异性 分子 x CD3 HL	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVROAPGQGLEWMGWIIYFASGNSEYNEKFTGR VITMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDIDWYFDVWGQGTMVTVSSGGGSGGGGGGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQLVHSNGNTYLNHWYLQKPGQSPQILLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTIDDETLKISRVEAEDVGVYYCSQSSTAPWTEFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SIKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWARI SKNNYATYYADSVKDRFTISRDDS SKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWQGQTLTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGG TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAAYYYCVLWYSNRWVFFGGGTKLTVL
461	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VH CDR1 aa	DYYIN
462	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VH CDR2 aa	WIYFASGNSEYNEKFTG
463	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VH CDR3 aa	LYDYDWYFDV

[0672]

464	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VL CDR1 aa	KSSQLVHSNGNTYLNH
465	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VL CDR2 aa	KVSNRFS
466	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VL CDR3 aa	SQSSIYPTW
467	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VH aa	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWLYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYYDWTYFDVWGGQGTMVTVSS
468	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	VL aa	DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLWHSNGNTYLNHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDFR SGSGSGTIDETLKISRVEAEDVGWYYCSQSSIYPTWTFGQGTKLEIK
469	BCMA-47	BC 7A4 96-G2-D7	scFv aa	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWLYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYYDWTYFDVWGGQGTMVTVSSGGGSGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLWHSNGNTYLNHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDFR SGSGSGTIDETLKISRVEAEDVGWYYCSQSSIYPTWTFGQGTKLEIK
470	BCMA-47 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-G2-D7 HL x CD3 HL	双特异性 分子	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWLYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYYDWTYFDVWGGQGTMVTVSSGGGSGGGSGGGGS DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLWHSNGNTYLNHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDFR SGSGSGTIDETLKISRVEAEDVGWYYCSQSSIYPTWTFGQGTKLEIKVLESGGGLVQPGG

[0673]

					SLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWARIISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYNGQGTIVTSSGGGGSGGGSGQTVTTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAUTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGKKAALT SGVQPEDEAAYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
471	BCMA-48	BC	7A4 96-G2-E7	VH CDR1	aa DYYIN
472	BCMA-48	BC	7A4 96-G2-E7	VH CDR2	aa WIVFASGNSEYNEKFTFG
473	BCMA-48	BC	7A4 96-G2-E7	VH CDR3	aa LYDYDWYFDV
474	BCMA-48	BC	7A4 96-G2-E7	VL CDR1	aa KSSQSLVHSNGNTYLN
475	BCMA-48	BC	7A4 96-G2-E7	VL CDR2	aa KVSNRFS
476	BCMA-48	BC	7A4 96-G2-E7	VL CDR3	aa SQSTYPEFT
477	BCMA-48	BC	7A4 96-G2-E7	VH	aa QVQLVQSGAEVKPGASVKSCKASGGSFDPDYYLNWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWQGQTMVTSS
478	BCMA-48	BC	7A4	VL	aa DIVMTQTPLSLSVSLGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLNHWYLQKPGQSPQLITYKVSNRFSGVPDRF

[0674]

		96-G2-E7				SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYYCSQSTYPEFTFGQGTITLEIK
479	BCMA-48	BC 7A4 96-G2-E7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVVKKPGASVKVSCKASGYSEFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWLYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSED TAVYFCASLYDQGTMTVSSGGGSGGGGG DIVMTQTPLSISVSLQGAPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLIYKVSNRFSGGPVDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYYCSQSTYPEFTFGQGTITLEIK	
480	BCMA-48 HL x CD3 HL	BC 7A4 96-G2-E7 HL x CD3 HL	双特异性 分子	aa	QVQLVQSGAEVVKKPGASVKVSCKASGYSEFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWLYFASGNSEYNEKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSED TAVYFCASLYDQGTMTVSSGGGSGGGGG DIVMTQTPLSISVSLQGAPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLIYKVSNRFSGGPVDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYYCSQSTYPEFTFGQGTITLEIK SLKLSCAASGFTFNKYAMNVROAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGFGNSYISYWAYWGGTLLTVSSGGGGSGGGGG TVSPGGTVILTGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT SGVQPEDAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL	
481	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VH CDR1	aa	DYYIN	
482	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNEKFTG	
483	BCMA-49	BC 7A4 97-A3-A12	VH CDR3	aa	LYDYDWWYFDV	

[0675]

484	BCMA-49	BC 97-A3-A12	7A4	VL CDR1	aa	KSSQSLVHSNGNTYI
485	BCMA-49	BC 97-A3-A12	7A4	VL CDR2	aa	KVSNRFS
486	BCMA-49	BC 97-A3-A12	7A4	VL CDR3	aa	SQSSTAPWT
487	BCMA-49	BC 97-A3-A12	7A4	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVROAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYYDWTYFDVWGQGTMTVSS
488	BCMA-49	BC 97-A3-A12	7A4	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYIHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDFR SGSGSGTDETLKISRVEAEDVGLYYCSQSSTAPWTFGQGTKEIK
489	BCMA-49	BC 97-A3-A12	7A4	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVROAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYYDWTYFDVWGQGTMTVSSGGGSGGGGGGG DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYIHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDFR SGSGSGTDETLKISRVEAEDVGLYYCSQSSTAPWTFGQGTKEIK
490	BCMA-49 HL x CD3 HL	BC 97-A3-A12 HL x CD3 HL	7A4	双特异性 分子	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVROAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYYDWTYFDVWGQGTMTVSSGGGSGGGGG DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYIHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDFR SGSGSGTDETLKISRVEAEDVGLYYCSQSSTAPWTFGQGTKEIK

[0676]

				SLKLSCAASGFTFNKYAMNNWVRQAPGKGLEWARI SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNINLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWQGTLLTVSSGGGGSGGGGSQTVTTQEPSSL TVSPGGTVTLLTCGSSTGAUTSGNYPNWVQOKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT SGVQPEDEAETYCVLWYSNRWVFGGTKLTVL
491	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	VH CDR1	aa DYYIN
492	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	VH CDR2	aa WLYFASGNSEYNQKFTG
493	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	VH CDR3	aa LYDYDWWYFDV
494	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	VL CDR1	aa KSSSQSLVHSNGNTYLLH
495	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	VL CDR2	aa KVSNRFS
496	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	VL CDR3	aa SQSSIYPWT
497	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	VH	aa QVQLVSGAEVKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSIDTAVYFCASLYDYDWYFDVWQGQTMVTVSS
498	BCMA-50	BC 7A4	VL	aa DIVMTQTPLSLSVTPGQPASSCKSSQSLVHSNGNTYLLHWWYQKPGQSPQLLTYKVSNRFSGVPDFR

[0677]

		97-A3-D7		SGSGSGTIDETTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSIIYPWTFGQGTKLEIK
499	BCMA-50	BC 7A4 97-A3-D7	scFv aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVROAPGQGLEWMGWIIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSED TAVYFCASLYD DYD WYFDVWGQGTMVTVSSGGGSGGGGGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLWHSNGNTY LH WYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGV PDRF SGSGSGTIDETTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSIIYPWTFGQGTKLEIK
500	BCMA-50 HL x CD3 HL	BC 7A4 97-A3-D7 HL x CD3 HL	双特异性 分子	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVROAPGQGLEWMGWIIYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTSED TAVYFCASLYD DYD WYFDVWGQGTMVTVSSGGGSGGGGGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLWHSNGNTY LH WYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGV PDRF SGSGSGTIDETTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSIIYPWTFGQGTKLEIK SLKLSCAASGFTENKYAMNWVRQAPGKGLEWARI RSKNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYL QMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNNSIISYWAYWQGTLTVSSGGGSGGGSGGGGSQTVVVTQEP SL TVSPGGTVTILTGSSTGAVTS GNTYPNWVQQKPGQAPRGLIGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEA EYYC VLVWYSNRWVFFGGGTKLTVL
501	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VH CDR1 aa	DYIIN
502	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VH CDR2 aa	WIYFASGNSEYNQKFTG
503	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VH CDR3 aa	LYDYDWYFDV

[0678]

504	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VL CDR1	aa	KSSQLVHSNGNTYLNH
505	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VL CDR2	aa	KVSNRFS
506	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VL CDR3	aa	SQSTTYPEFT
507	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VH	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVROAPGQGLEWMGWLYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTS
508	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	VL	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQLVHSNGNTYLNHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDFR SGSGSGTDETLKISRVEAEDVGLYYCSQSTTYPEFTFGQGTKLEIK
509	BCMA-51	BC 7A4 97-A3-E7	scFv	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVROAPGQGLEWMGWLYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSINTAYMELSSLTS
510	BCMA-51 HL x CD3 HL	BC 7A4 97-A3-E7 HL x CD3 HL	双特异性 分子	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQLVHSNGNTYLNHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDFR SGSGSGTDETLKISRVEAEDVGLYYCSQSTTYPEFTFGQGTKLEIK

[0679]

				SIKLSCAASGFTENKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKNNYATYYADSVVKDRFTTISRDDSNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWQGTLTVTSSGGGGSGGGSGGGSGQTVVTQEPSSL TVSPGGTVTLCGSSTGAUTSGNYPNWVQOKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSILLGGKAALTL SGVQPEDEAEEYYCVLWYSNRWVFGGTTKLTFL
511	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	VH CDR1 aa	NWMD
512	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	VH CDR2 aa	QIITAKSNYYATYYAEPVKG
513	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	VH CDR3 aa	DGYH
514	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	VL CDR1 aa	RASEDIRNGLA
515	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	VL CDR2 aa	NANSLHT
516	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	VL CDR3 aa	EDTSKYPT
517	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	VH aa	EVOLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVROAPGKRLEWAQITAKSNYYATYYAEPVK GRFTISRDDSNTLYLQMNNSLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTIWTVSS
518	BCMA-52	BC E11 VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGETVTIACRASEDIRGLAWYQQKPGKAPKLLIYNNANSLHTGVPSRSGSGS

[0680]

		19-F11-F8			GTEFTLKISSLQPEDEATYYCEDTSKYKPYTFQGQTKLEIK
519	BCMA-52	BC E11 19-F11-F8	scFv	aa	EVQLVESGGGLVKGESLRSLSCAASGFTFSNAWMWDWVQAPGKRLEWAQITAKSNNYATYYAEPVK GRFTISRDDSNTLYLQMNLSIKTEDTAVYYCTDDGYHNGQGTIVTVSSGGGGSGGGSGGGSAI1QM TQSPSSLSASASVGETVTLACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLSHTGVPSRFSGSGSGTEF TIKISSLQPEDEATYYCEDTSKYKPYTFQGQTKLEIK
520	BCMA-52 HL x CD3 HL	BC E11 19-F11-F8 HL x CD3 HL	双特异性 分子	aa	EVQLVESGGGLVKGESLRSLSCAASGFTFSNAWMWDWVQAPGKRLEWAQITAKSNNYATYYAEPVK GRFTISRDDSNTLYLQMNLSIKTEDTAVYYCTDDGYHNGQGTIVTVSSGGGGSGGGSGGGSAI1QM TQSPSSLSASASVGETVTLACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLSHTGVPSRFSGSGSGTEF TIKISSLQPEDEATYYCEDTSKYKPYTFQGQTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFENKYAMNNWVQAPGKGLEWAVIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNTLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWQGQGTIVTVSSGGGGSGGGSGQTVVTQEPISLTVSPGGTVT LTGGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIIGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
521	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VH CDR1	aa	N2WMD
522	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VH CDR2	aa	QITAKSNNYATYYAAPVKG
523	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VH CDR3	aa	DGYH

[0681]

524	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VL CDR1 aa	RASEDIRNGLA
525	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VL CDR2 aa	NANSLHS
526	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VL CDR3 aa	EDTSKYPT
527	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VH aa	EVQLVESGGGLVKPGESELRLSCAASGFTESNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNLSLKEDDTAVYYCTDDGYHWGQGTLLVTVSS
528	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	VL aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTTIKCRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYIYANANSLHSGVPSRFSGS GTDFTLTISSMQPEDEGTYYCEDTSKYPTFQGQTKLEIK
529	BCMA-53	BC E11 19-G3-F8	scFv aa	EVQLVESGGGLVKPGESELRLSCAASGFTESNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNLSLKEDDTAVYYCTDDGYHWGQGTLLVTVSSGGGGSGGGGSAILQM TQSPSSLSASVGDRVTTIKCRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYIYANANSLHSGVPSRFSGS TTLTISSMQPEDEGTYYCEDTSKYPTFQGQTKLEIK
530	BCMA-53 HL x CD3 HL	BC E11 19-G3-F8 HL x CD3 HL	双特异性 分子 aa	EVQLVESGGGLVKPGESELRLSCAASGFTESNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNLSLKEDDTAVYYCTDDGYHWGQGTLLVTVSSGGGGSGGGGSAILQM TQSPSSLSASVGDRVTTIKCRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYIYANANSLHSGVPSRFSGS TTLTISSMQPEDEGTYYCEDTSKYPTFQGQTKLEIKIKGSGGSEVQLVESGGGLVQPFGSLLKLS CAAS

[0682]

				GETENKYAMNWVRQAPGKGLEWWARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYILQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWQGQTLVTVSSGGGGSGSQTVTQEPSTVSPGGTWT LTGGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTILSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
531	BCMA-54	BC E11 19-B2-F8	VH CDR1 aa	NAMWD
532	BCMA-54	BC E11 19-B2-F8	VH CDR2 aa	QIITAKSNYYATYYAAPVKG
533	BCMA-54	BC E11 19-B2-F8	VH CDR3 aa	DGYH
534	BCMA-54	BC E11 19-B2-F8	VL CDR1 aa	RASEDIRNGLA
535	BCMA-54	BC E11 19-B2-F8	VL CDR2 aa	NANSLHT
536	BCMA-54	BC E11 19-B2-F8	VL CDR3 aa	EDITSKYPT
537	BCMA-54	BC E11 19-B2-F8	VH aa	EVOLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSNAWMDWVROAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWQGTLVTVSS
538	BCMA-54	BC E11 VL	aa	AIQMTQSPPSSLASAVGDRVTIACRASEDIEGLAWYQQKPGKAPKLLIYNAISLHTGVPSRFSGSGS

[0683]

		19-B2-F8		GTDFITLTISSLQPEDEAIIYYCEDTSKYPYTFQGQTKLEIK
539	BCMA-54	BC E11 19-B2-F8	scFv aa	EVQLVESGGGLVVPGESELLRLSCAASGFTFSNAWMWDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRTFTSRDDSKNTLYLQMNLSLKKEDTAVYYCTDDGYHMGQGTLVTVSSGGGGSGGGGGSAIQM TQSPSSLSASAVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLSLHTGVPSRFSGSGSGTDF TITISSLQPEDEAIIYYCEDTSKYPYTFQGQTKLEIK
				EVQLVESGGGLVVPGESELLRLSCAASGFTFSNAWMWDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRTFTSRDDSKNTLYLQMNLSLKKEDTAVYYCTDDGYHMGQGTLVTVSSGGGGSGGGGGSAIQM TQSPSSLSASAVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLSLHTGVPSRFSGSGSGTDF TITISSLQPEDEAIIYYCEDTSKYPYTFQGQTKLEIK
540	BCMA-54 HL x CD3 HL	BC E11 19-B2-F8 HL x CD3 HL	双特异性 分子	aa GFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWAVIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNTLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWQGQTLVTVSSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT LTGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLIIGGKAALTLISGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
541	BCMA-55	BC E11-20-H9- E9	VH CDR1 aa	NAWMD
542	BCMA-55	BC E11-20-H9- E9	VH CDR2 aa	QITAKSNNYATYYAAPVKG

[0684]

543	BCMA-55	BC E11-20-H9- E9	VH CDR3 aa	DGYH
544	BCMA-55	BC E11-20-H9- E9	VL CDR1 aa	RASEDIRNGLA
545	BCMA-55	BC E11-20-H9- E9	VL CDR2 aa	NANSLHT
546	BCMA-55	BC E11-20-H9- E9	VL CDR3 aa	EETLKYPYT
547	BCMA-55	BC E11-20-H9- E9	VH aa	EVQLVESGGSLVKGCGSLRLSCAASGFTFSNAWMMDWVRQAPGKRLEWAQITAKSNNYATYYAAFK GRFTISRDDSNTLYLQMNSLKEEDTAVYYCTDDGYHWGQGTIVTVSS
548	BCMA-55	BC E11-20-H9- E9	VL aa	AIQMTQSPSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNNANSLHTGVPSRSGSGS GTDFTLTISNLQPEDEATYYCETILKYPYTGGQGTKLEIK
549	BCMA-55	BC scFv	scFv aa	EVQLVESGGSLVKGCGSLRLSCAASGFTFSNAWMMDWVRQAPGKRLEWAQITAKSNNYATYYAAFK

[0685]

		E11-20-H9-E9		GRFTISRDDS SKNTLYI QMNS LIKEED TAVYY CTDGYH WQGTLLTVSSGGGSGGGSSGGGS A1QM TQSPSSLSA SVGDRV TIA CRASED I RNLAWYQQKPGKAPKLLI YNANS LHTGVPSRFSGSGSGTDF TLTISNLQPEDEATYYCEETLKYKPYTFQGQGTLEIK
		BC		EVQLVESGGSLV KPGGSLRLSCFAASGFTFSNAWMDWYRQAPGKRLWEWAQI TAKSNNYATYYA A PVK GRFTISRDDS SKNTLYI QMNS LIKEED TAVYY CTDGYH WQGTLLTVSSGGGSGGGSSGGGS A1QM TQSPSSLSA SVGDRV TIA CRASED I RNLAWYQQKPGKAPKLLI YNANS LHTGVPSRFSGSGSGTDF TLTISNLQPEDEATYYCEETLKYKPYTFQGQGTLEIK SGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GETTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWVA RISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS SKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSY I SYWAYWQGTLLTVSSGGGSGGGSSGGGS QTVVITQEPSLITVSPGGTIVT LT CGSSTGAVTSGNYPNWQQKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSN RWVFGGGT KLTIVL
550	BCMA-55 HL x CD3 HL	E11-20-H9-E9 HL x CD3 HL	双特异性 分子 aa	BC
551	BCMA-56	E11-19-F11 -E9	VH CDR1 aa	NAWMD
552	BCMA-56	E11-19-F11 -E9	VH CDR2 aa	QI TAKSNNYATYYA A PVK G
553	BCMA-56	E11-19-F11	VH CDR3 aa	DGYH

[0686]

		-E9					
554	BCMA-56	BC E11-19-F11 -E9	VL CDR1	aa	RASEDIRNGLA		
555	BCMA-56	BC E11-19-F11 -E9	VL CDR2	aa	NANSLHT		
556	BCMA-56	BC E11-19-F11 -E9	VL CDR3	aa	EETLKYPYT		
557	BCMA-56	BC E11-19-F11 -E9	VH	aa	EVQLVESGGGLVKPGESSLRLSCAASGFTFSNAWMDWVROAPGKRLEWAQITAKSNNYATYYAEPVK GRFTISRDDS KNTLYLQMN SLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLLVTVSS		
558	BCMA-56	BC E11-19-F11 -E9	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGETVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGS GTEFTLKISSLQPEDEATYCEETLKYPYTFGQGTRKLEIK		
559	BCMA-56	BC E11-19-F11 -E9	scFv	aa	EVQLVESGGGLVKPGESSLRLSCAASGFTFSNAWMDWVROAPGKRLEWAQITAKSNNYATYYAEPVK GRFTISRDDS KNTLYLQMN SLKTEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLLVTVSSGGGGSGGGSAI LQM TQSPSSLSASVGETVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGSGS GTEF		

[0687]

				TIKISSIQLPEDEATYYCEETLKYKPYTFQGQTKLEIK
				EVQVESGGGLVKPGESLRSLSCAASGFTESNAWMDWVRQAPGKRLWEWAQITAKSNNYATYYAEPVK GRFTISRDDSNTLYLQMNLSLKTEDTAVYYCTDDGYHWQGTLVTVSSGGGGSGGGGSQAIQM TQSPSSLSASAVGETVTIACRASEDIRDINGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLSLHTGVPSRFSGSGSGTEF TIKISSIQLPEDEATYYCEETLKYKPYTFQGQTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCFAS GETENKYAMMNVRQAPGKGLEWVARIRSKNNYATYYADSVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNTLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYIISYWAYWQGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSSLTVSPGGTVT LTGSISSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIIGGTTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYCVIWIYSNRWVFGGGTKLTVL
560	BCMA-56 HL x CD3 HL	BC E11-19-F11 -E9 HL x CD3 HL	双特异性 分子 aa	
561	BCMA-57	BC E11-19-B2- E9	VH CDR1 aa	NAWMD
562	BCMA-57	BC E11-19-B2- E9	VH CDR2 aa	QITAKSNNYATYYAEPVK
563	BCMA-57	BC E11-19-B2- E9	VH CDR3 aa	DGYH
564	BCMA-57	BC	VL CDR1 aa	RASEDIRNGLA

[0688]

		E11-19-B2- E9					
565	BCMA-57	BC E11-19-B2- E9	VL CDR2	aa	NANSIHT		
566	BCMA-57	BC E11-19-B2- E9	VL CDR3	aa	EETLKYPYT		
567	BCMA-57	BC E11-19-B2- E9	VH	aa	EYQLVESGGGLVKGESLRLSCFAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GIFTISRDDSNTLYLQMNNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTILWTVSS		
568	BCMA-57	BC E11-19-B2- E9	VL	aa	AIQMTQSPSSLASASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGS GIDFTLTISLQPEDEAIIYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK		
569	BCMA-57	BC E11-19-B2- E9	scFv	aa	EYQLVESGGGLVKGESLRLSCFAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GIFTISRDDSNTLYLQMNNSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTILWTVSSGGGGGGGGSAI.QM TQSPSSLASASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHTGVPSRFSGS GIDFTLTISLQPEDEAIIYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK		
570	BCMA-57 HI x	BC	双特异性	aa	EYQLVESGGGLVKGESLRLSCFAASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLEWIAQITAKSNNYATYYAAPVK		

[0689]

	CD3 HL	E11-19-B2- E9 HL x CD3 HL	分子	GRFTISRDDSNTLLQMNLSKKEDTAVYYCTDDGYHNGQGTLLTVSSGGGGSGGGSSGGGSAILQM TQSPSSLSASVGDRVTIACRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLLYNANSLLHTGVPSRFSGSGSGTDF TLLTISLQPEDEAIYYCEETLKYPYTFQGTGLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNFNKYAMMNWVRQAPGKGLEWVARISKNNYATYYADSVVKDRFTISRDDSKNTNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWQGQTLVTVSSGGGGSGGGSGGGQTVVTTQEPSTLTSPGGTVT LTGGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFIAPIGTPARFSGSLLGGKAALTLISGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL	
571	BCMA-58	BC E11-19-G3- E9	VH CDR1 aa	NAWMD	
572	BCMA-58	BC E11-19-G3- E9	VH CDR2 aa	QITAKSNNYATYYAAPVKG	
573	BCMA-58	BC E11-19-G3- E9	VH CDR3 aa	DGYH	
574	BCMA-58	BC E11-19-G3- E9	VL CDR1 aa	RASEDIRNGLA	

[0690]

575	BCMA-58	BC E11-19-G3- E9	VL CDR2 aa	N2NSLHS
576	BCMA-58	BC E11-19-G3- E9	VL CDR3 aa	EETLKYPYT
577	BCMA-58	BC E11-19-G3- E9	VH aa	EVQLVESGGGLVKGESLRLSC2AASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNLSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLLWTVSS
578	BCMA-58	BC E11-19-G3- E9	VL aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTIKCRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHSGVPSRFSGS GTDFLTISMQPEDEGTYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
579	BCMA-58	BC E11-19-G3- E9	scFv aa	EVQLVESGGGLVKGESLRLSC2AASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNLSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLLWTVSSGGGGSGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIKCRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHSGVPSRFSGS GTDFLTISMQPEDEGTYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK
580	BCMA-58 HL x CD3 HL	BC E11-19-G3- E9 HL	双特异性 分子 aa	EVQLVESGGGLVKGESLRLSC2AASGFTFSNAWMDWVRQAPGKRLWIAQITAKSNNYATYYAAPVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNLSLKKEDTAVYYCTDDGYHWGQGTLLWTVSSGGGGSGGGSAIQM TQSPSSLSASVGDRVTIKCRASEDIRNGLAWYQQKPGKAPKLLIYNANSLHSGVPSRFSGS GTDFLTISMQPEDEGTYCEETLKYPYTFGQGTKLEIK

[0691]

		x CD3 HL		TLTISSMQPEDEGTYYCEETILKYPYTFGQGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGI.VQPQGGSLLKILSCZAA GETENKYAMNNWVRQAPGKGLEWVARISKVNYYATYYADSVVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNTLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYIISYWAYWQGTLVTSSGGGSGGGGGSGQTVTVQEPSLTVSPGGTWT LTGGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
581	BCMA-59	BC 5G9-91-D2	VH CDR1	aa NYDMA
582	BCMA-59	BC 5G9-91-D2	VH CDR2	aa SIITSGGDNTYYRDSVKG
583	BCMA-59	BC 5G9-91-D2	VH CDR3	aa HDYYDGSYGFAY
584	BCMA-59	BC 5G9-91-D2	VL CDR1	aa KASQSVGINV
585	BCMA-59	BC 5G9-91-D2	VL CDR2	aa GASNRT
586	BCMA-59	BC 5G9-91-D2	VL CDR3	aa LQYGSIPFT
587	BCMA-59	BC 5G9-91-D2	VH	aa QVQLVESGGVVQPGRSRLS2AASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKG FTISRDNAKNTLYLQMNNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWQGTLVTVSS

[0692]

588	BCMA-59	BC 5G9-91-D2	VL	aa	EIVMTQSPASMSVSPGERATLSCAKASQSVGINVWDWYQQKPGQAPRLLIYGA NMRHTGIPARFSGSGS
589	BCMA-59	BC 5G9-91-D2	scFv	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAASGFTFSNYDMAWTRQAPGKGLEWVASI ITSGGDNYYRDSVKG FTIISRDNAKNTLYLQMNLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTV SSGGGSGGGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCAKASQSVGINVWDWYQQKPGQAPRLLIYGA SNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIK
590	BCMA-59 HL x CD3 HL	BC 5G9-91-D2 HL x CD3 HL	双特异性 分子	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAASGFTFSNYDMAWTRQAPGKGLEWVASI ITSGGDNYYRDSVKG FTIISRDNAKNTLYLQMNLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWGQGTLVTV SSGGGSGGGGG GSEIVMTQSPASMSVSPGERATLSCAKASQSVGINVWDWYQQKPGQAPRLLIYGA SNRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLK LSCAAASGFTFENKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRAFTISRDDSKNTAYLQMN NIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIISWAYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSG PGGTVTLTCGSSTGAWTSGNYPNWQQKPGQAPRGLIIGGTFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLISGV QPEDEAEEYYCVLWYSNRMWVFGGGTKLTVL
591	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	VH CDR1	aa	NYDMA
592	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	VH CDR2	aa	SIITSGGDNYYRDSVKG

[0693]

593	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	VH CDR3 aa	HDYYDGSYGGFAY
594	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	VL CDR1 aa	KASQSVGINTVD
595	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	VL CDR2 aa	GASN RHT
596	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	VL CDR3 aa	LQYGSIPFT
597	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	VH aa	QWQLVESGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FT1SRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCVRHDYYDGSYGFAYWQGQTLIVTVSS
598	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	VL aa	EIVMTQSPATLSSVSPGERVTLSCKASQSVGINV DWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSG GREFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGS1PFTFGPGTKVVDIK
599	BCMA-60	BC 5G9-91-C7	scFv aa	QWQLVESGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FT1SRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCVRHDYYDGSYGFAYWQGQTLIVTVSSGGCGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSSVSPGERVTLSCKASQSVGINV DWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPARFSGSG GS GREFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGS1PFTFGPGTKVVDIK
600	BCMA-60 HL x CD3 HL	BC 5G9-91-C7	双特异性 分子 aa	QWQLVESGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FT1SRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCVRHDYYDGSYGFAYWQGQTLIVTVSSGGCGGGSGGG

[0694]

	HL x CD3 HL		GSEIVMTQSPATLSSVSPGERVTLSCASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGASNRRHTGIPARFSGS GSGREFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTENKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNATYYADSVVKDRTTISRDDSKNNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWQGQTLTVSSGGGSGGGSGGGSGQTVTQEPSLTVS PGGTVTLLTCGSSTGAVTSGNPNWQQKPGQAPRGLIIGGTFLAPGTPARFSGSLIGGGKAALTLSGV QPEDEAEEYYCVLWYSNRWVFGGTLKLTVL
601	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VH CDR1 aa NYDMA
602	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VH CDR2 aa SIITSGGDNNYRDSVKG
603	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VH CDR3 aa HDYYDGSYGFAY
604	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VL CDR1 aa KMAQSQVGINV
605	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VL CDR2 aa GASNRRHT
606	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VL CDR3 aa LQYGSIPFT
607	BCMA-61	BC	VH aa QWOLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNTYRDSVKGR

[0695]

		5G9-91-E4			FT1SRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWQGQTLIVTVSS
608	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	VL	aa	EIVMTQSPATLSSPGERVTLSCASQSVGINVWDYQQKPGQAPRLLIYGASNMRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVVDIK
609	BCMA-61	BC 5G9-91-E4	scFv	aa	QVQLVESGGVVQPGRSRLSLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FT1SRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWQGQTLIVTVSSGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSSPGERVTLSCASQSVGINVWDYQQKPGQAPRLLIYGASNMRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVVDIK
610	BCMA-61 HL x CD3 HL	BC 5G9-91-E4 HL x CD3 HL	双特异性 分子	aa	QVQLVESGGVVQPGRSRLSLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKGR FT1SRDNSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWQGQTLIVTVSSGGSGGGSGGG GSEIVMTQSPATLSSPGERVTLSCASQSVGINVWDYQQKPGQAPRLLIYGASNMRHTGIPARFSGS GSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYWAYWQGQTLIVTVSSGGSGGGSGQTVVHQEPSLTVS PGGTIVTLLTCGSSTGAVTSGNYPNWQQKPGQAPRGLIIGGTFLAPGTPARFSGSILLGGKAALTLSGV QPEDEAEEYYCVLWYSNRWWVFGGGTKLTVL
611	BCMA-62	BC 5G9-92-E1 0	VH CDR1	aa	NYDMA

[0696]

612	BCMA-62	BC	5G9-92-E1	VH CDR2	aa	SIITSGGDNYYRDSVKG
		0				
613	BCMA-62	BC	5G9-92-E1	VH CDR3	aa	HDYYDGSYGFAY
		0				
614	BCMA-62	BC	5G9-92-E1	VL CDR1	aa	KASQSVGINTVD
		0				
615	BCMA-62	BC	5G9-92-E1	VL CDR2	aa	GASNTRHT
		0				
616	BCMA-62	BC	5G9-92-E1	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
		0				
617	BCMA-62	BC	5G9-92-E1	VH	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSIRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASIITSGGDNYYRDSVKG FTVSRDNEKNTLLYQMNNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWQGQGTIVSS
		0				
618	BCMA-62	BC	BC	VL	aa	ELVMTQSPATLSSPGERATLSCKASQSVGINVWDYQQKPGQAPRLLIYGA SNRHTGIPARFSGSGS

[0697]

		5G9-92-E1	0			GTEFTLTISSLQAEDEAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVVDIK	
619	BCMA-62	BC 5G9-92-E1 0	scFv	aa		QVQLVESGGVVQPGRSIRLSCAAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASLITSGGDNYYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWQGQTLVTVSSGGGGSGGGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGA SGSGTEFTLTISSLQAEDEAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVVDIK	
620	BCMA-62 HL x CD3 HL	BC 5G9-92-E1 0 HL x CD3 HL	双特异性 分子	aa		QVQLVESGGVVQPGRSIRLSCAAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVASLITSGGDNYYRDSVKGR FTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHDYYDGSYGFAYWQGQTLVTVSSGGGGSGGGGG GSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVGINVDWYQQKPGQAPRLLIYGA SGSGTEFTLTISSLQAEDEAVYYCLQYGSIPFTFGPGTKVVDIK LSCAAASGFTENKYAMNWRQAPGKGLEWVAR1RSKNNYATYYADSVKDREFTISRDDSKNTAYLQMN NIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWQGQTLVTVSSGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGIVVLTICGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLLIGGTKEFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL	
621	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VH CDR1	aa	NYDMA		
622	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VH CDR2	aa	SISTRGDITTSYRDSVKG		

[0698]

623	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VH CDR3	aa	QDYYTDYMGFAY
624	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
625	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VL CDR2	aa	GASSLQD
626	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VL CDR3	aa	QQSYKYPLT
627	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VH	aa	EVQLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDTITSYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDTYMGFAYWQGQTLIVTVSS
628	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGA SSGTDTLTISSLQPEDEATYYCQQSYKYLTFGGTKVEIK
629	BCMA-63	BC 3A4-37-C8	scFv	aa	EVQLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDTITSYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDTYMGFAYWQGQTLIVTVSSGGGGGGGGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGA SSGTDTLTISSLQPEDEATYYCQQSYKYLTFGGTKVEIK
630	BCMA-63 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-C8	双特异性 分子	aa	EVQLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDTITSYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDTYMGFAYWQGQTLIVTVSSGGGGGGGG

[0699]

	HL x CD3 HL		GSATQMTQSPSSISASVGDTVTTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGA GSGTDTYTLTISLQPEDAEATYYCQQSYKYPLTFGGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTENKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVVKDRTTISRDDSKNTAYLQMN NIKTEDTAWYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQTLTVSSGGGSGGGGSQTVTQEPLTIVS PGGTVTLLTCGSSTGAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIIGGTFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAYYYCVLWYSNRWVFGGTLKLTVL
631	BCMA-64	BC 3A4-37-C9	VH CDR1 aa NYDMA
632	BCMA-64	BC 3A4-37-C9	VH CDR2 aa SISTRGDTTSYRDSVKG
633	BCMA-64	BC 3A4-37-C9	VH CDR3 aa QDYYTDYMGFAY
634	BCMA-64	BC 3A4-37-C9	VL CDR1 aa RASEDIYNGLA
635	BCMA-64	BC 3A4-37-C9	VL CDR2 aa GASSLQD
636	BCMA-64	BC 3A4-37-C9	VL CDR3 aa QQSYKYPLT
637	BCMA-64	BC	VH aa EVQLESGGGLVQPGRSRLSCAAASGFTFSNYDMAWVROAPGKGLEWVSSISTRGDITTSYRDSVKGR

[0700]

		3A4-37-C9			FT1SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTIDYMGFAYWQGQTLIVTVSS
638	BCMA-64	BC 3A4-37-C9	VL aa		AIQMTOQSPSSLASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVP
639	BCMA-64	BC 3A4-37-C9	scFv aa		EVQLESGGGLVQPGRLSLRSLCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISISTRG
					DITISYRQGTLIVTVSSGGGGGGGGGG
					FT1SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTIDYMGFAYWQGQTLIVTVSSGGGGGGGG
					GSAIQMTQSPSSLASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVP
					RSFGSGS
					GSSTGDFLTLTISSMQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGTKEIK
					EVQLESGGGLVQPGRLSLRSLCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISISTRG
					DITISYRQGTLIVTVSSGGGGGGGGGG
					FT1SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTIDYMGFAYWQGQTLIVTVSSGGGGGGGG
					GSAIQMTQSPSSLASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVP
					RSFGSGS
					GSSTGDFLTLTISSMQPEDEATYYCQQSYKYPLTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGG
					SLK
640	BCMA-64 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-C9 HL x CD3 HL	双特异性 分子	aa	LSCAAASGFTENKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN
					NIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIISYWAYWQGQTLIVTVSSGGGSGGGSQTVTVQEPSLTVS
					PGGTIVTLLTCGSSTGAVTSGNYPNWQQKPGQAPRGLIIGGTFLAPGTPARFSGSLIGGKAALTLSGV
					QPEDEAYYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
641	BCMA-65	BC 3A4-37-E11	VH CDR1	aa	NYDMA
642	BCMA-65	BC	VH CDR2	aa	SISTRG
					DITISYRQG

[0701]

		3A4-37-E11				
643	BCMA-65	BC	VH CDR3	aa	QDYYTDYMGFAY	
644	BCMA-65	BC	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA	
645	BCMA-65	BC	VL CDR2	aa	GASSILQD	
646	BCMA-65	BC	VL CDR3	aa	QQSYKYPLT	
647	BCMA-65	BC	VH	aa	EVQLESGGGLVQPGGSSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDTITSYRDSVFKGR FTIISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQTLVTVSSGGGGGGGGGG	
648	BCMA-65	BC	VL	aa	AIQMTQSPSSLASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGWPSRFSGS GTHYTLTISSLQPEDEATYYCQQSYKYPLTFFGGTKVTEIK	
649	BCMA-65	BC	scFv	aa	EVQLESGGGLVQPGGSSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDTITSYRDSVFKGR FTIISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWGQTLVTVSSGGGGGGGGGG GSAIQMTQSPSSLASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGWPSRFSGS GSGTHYTLTISSLQPEDEATYYCQQSYKYPLTFFGGTKVTEIK	
650	BCMA-65 HL x	BC	双特异性	aa	EVQLESGGGLVQPGGSSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDTITSYRDSVFKGR	

[0702]

CD3 HL	3A4-37-E11	分子 HL x CD3	FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTIDYMGFAYWQGQTLVTYSSGGGGGGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASEDTIYNGLAWYQQPKGAKPKLIIYGASSLQDGVPRESFGS GSGTHYTLTISLQPEDATEYYCQQSYKYPLTFGGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGLVQPGGLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWARIRSKNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWQGTLTVSSGGGGSGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG PGGTVTLLTCGSSSTGAVTSGNYPNNWQQKPGQAPRGLIGGTFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDAEYYYCVLWYSNRWVFFGGTKLTVL
651	BCMA-66	BC 3A4-37-C8- G1	VH CDR1 aa NYDMA
652	BCMA-66	BC 3A4-37-C8- G1	VH CDR2 aa SISTRGDITTSYRDSVKG
653	BCMA-66	BC 3A4-37-C8- G1	VH CDR3 aa QDYYTDYMGFAY
654	BCMA-66	BC 3A4-37-C8- G1	VL CDR1 aa RASEDTIYNGLA

[0703]

655	BCMA-66	BC 3A4-37-C8- G1	VL CDR2 aa	GASSIQD
656	BCMA-66	BC 3A4-37-C8- G1	VL CDR3 aa	AGPHKYPLT
657	BCMA-66	BC 3A4-37-C8- G1	VH aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDTITSYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDMGFAYWQGQTLVTVSS
658	BCMA-66	BC 3A4-37-C8- G1	VL aa	AIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCRASEDTIYGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGWPSSRFSGSGS GTDYTLTSSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFFGGTKVEIK
659	BCMA-66	BC 3A4-37-C8- G1	scFv aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDTITSYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDMGFAYWQGQTLVTVSSGGGGGGGGGGGG GSAIQMTQSPSSLASVGDTVTITCRASEDTIYGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSSRFSGS GSGTDYTLTSSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFFGGTKVEIK
660	BCMA-66 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-C8- G1 HL	双特异性 分子 分子	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDTITSYRDSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDMGFAYWQGQTLVTVSSGGGGGGGGGG GSAIQMTQSPSSLASVGDTVTITCRASEDTIYGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSSRFSGS

[0704]

		x CD3 HL		GGGTDTYTLISSLQPEDEAATYYCAGPHKYPLTFGGGTKEIJKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAAASGFTFNKYAMNIVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRTISRDDSKNNTAYLQMN NIKTEDTAWYYCVRHGNFGNSYIISYWAYWGOGLTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGQTVTQEPLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWQQKPGQAPRGLIIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAYYYCVLWYSNRRWVFGGGTKLTVL
661	BCMA-67	BC 3A4-37-E11 -G1	VH CDR1 aa	NYDMA
662	BCMA-67	BC 3A4-37-E11 -G1	VH CDR2 aa	S1STRGDTITSYRDSVKG
663	BCMA-67	BC 3A4-37-E11 -G1	VH CDR3 aa	QDYYTDYMGFAY
664	BCMA-67	BC 3A4-37-E11 -G1	VL CDR1 aa	RASEDIYNGLA
665	BCMA-67	BC 3A4-37-E11	VL CDR2 aa	GASSLQD

[0705]

		-G1					
666	BCMA-67	BC	3A4-37-E11	VL CDR3	aa	AGPHKYPLT	
		-G1					
667	BCMA-67	BC	3A4-37-E11	VH	aa	EVQLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISLSTRGDTITSYRDSVKGR FT1SRDNEKNTLYLQMNNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDDYMGFAYWQGQTLVTVSS	
		-G1					
668	BCMA-67	BC	3A4-37-E11	VL	aa	AIQMTQSPSSLASAVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGWVPSRFSGS GTHYTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKVVEIK	
		-G1					
669	BCMA-67	BC	3A4-37-E11	scFv	aa	EVQLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISLSTRGDTITSYRDSVKGR FT1SRDNEKNTLYLQMNNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDDYMGFAYWQGQTLVTVSSGGGSGGGSGGG GSQIQMTOQSPSSLASAVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGWVPSRFSGS GSGTHYTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKVVEIK	
		-G1					
670	BCMA-67 HL x CD3 HL	BC	3A4-37-E11	双特异性 -G1 HL x CD3 HL	aa	EVQLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISLSTRGDTITSYRDSVKGR FT1SRDNEKNTLYLQMNNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDDYMGFAYWQGQTLVTVSSGGGSGGGSGGG GSQIQMTOQSPSSLASAVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGWVPSRFSGS GSGTHYTLTISSLQPEDEATYYCAGPHKYPLTFGGGTKVVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFENKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVVKDRETTISRDDSKNTAYLQMN	

[0706]

				NIKTEDTAWYYCVRHGNFGNSYYISYWAYWGQGTIVTVSSGGGSGGGSGGGSGQTVVITQEPSILTV PGGTVTLLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIIGGKFLAPGTPARFSGSLIGGKAALTLLSGV QPEDEAYYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
671	BCMA-68	BC 3A4-37-C8- G8	VH CDR1 aa	NYDMA
672	BCMA-68	BC 3A4-37-C8- G8	VH CDR2 aa	SIISTRGDITTSYRDSVKG
673	BCMA-68	BC 3A4-37-C8- G8	VH CDR3 aa	QDYYTDYMGFAY
674	BCMA-68	BC 3A4-37-C8- G8	VL CDR1 aa	RASEDIYNGLA
675	BCMA-68	BC 3A4-37-C8- G8	VL CDR2 aa	GASSLQD
676	BCMA-68	BC	VL CDR3 aa	QQSRNYQQT

[0707]

		3A4-37-C8-G8					
677	BCMA-68	BC	V/H	aa	EVQLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDIITSYRDSVKGRTTISRDNAKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWQGQTLVTVSS		
678	BCMA-68	BC	3A4-37-C8-G8	VL	aa	AIQMTQSPSSLASAVGDTVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSSRGSGSAI	
679	BCMA-68	BC	3A4-37-C8-G8	scFv	aa	EVQLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDIITSYRDSVKGRTTISRDNAKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARQDYYTDYMGFAYWQGQTLVTVSSGGGSGGGSGGGGSAI	
680	BCMA-68 HL x CD3 HL	BC	3A4-37-C8-G8 HL x CD3 HL	双特异性 分子	aa	GSQTDYLTISLQPEDEATYYCQOSRNYQQTFGGGTKVEIKEVQIYQASSLQDGVPSSRGSGSAI	

[0708]

				QPEDEAYYYCVLWYSNIRWVFGGGTKLTVL
681	BCMA-69	BC 3A4-37-E11 -G8	VH CDR1 aa	NYDMA
682	BCMA-69	BC 3A4-37-E11 -G8	VH CDR2 aa	SIISTRGDITSYRDSVKG
683	BCMA-69	BC 3A4-37-E11 -G8	VH CDR3 aa	QDYYTDTYMGFAY
684	BCMA-69	BC 3A4-37-E11 -G8	VL CDR1 aa	RASEDIYNGLA
685	BCMA-69	BC 3A4-37-E11 -G8	VL CDR2 aa	GASSLQD
686	BCMA-69	BC 3A4-37-E11 -G8	VL CDR3 aa	QQSRNYQQT

[0709]

[0710]

691	BCMA-70	BC 3A4-37-A11 -G8	VH CDR1 aa	NYDMA
692	BCMA-70	BC 3A4-37-A11 -G8	SI STRG DITTSYR DSVK G	
693	BCMA-70	BC 3A4-37-A11 -G8	VH CDR3 aa	QDYYTDYMGFAY
694	BCMA-70	BC 3A4-37-A11 -G8	VL CDR1 aa	RASEDIYNGLA
695	BCMA-70	BC 3A4-37-A11 -G8	VL CDR2 aa	GASSI QD
696	BCMA-70	BC 3A4-37-A11 -G8	VL CDR3 aa	QQSR NYQQT
697	BCMA-70	BC	VH aa	EWQ LLESGGGGLVQ PG GSSLRLS CAA SGFTFS NY DMAW VQAP GKGLEW VSS SI STRG DITTSYR DSVK G

[0711]

		3A4-37-A11 -G8			FT1SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTTDYMGFAYWQGQGTIVTVSS
698	BCMA-70	BC 3A4-37-A11 -G8	VL aa		AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSPRSFGSGS GTEFTLTISLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFFGGTKVEIK
699	BCMA-70	BC 3A4-37-A11 -G8	scFv aa		EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSILSTRGDTITSYRDSVKG FT1SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTTDYMGFAYWQGQGTIVTVSSGGGSGGGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSPRSFGSG GSGTEFTLTISLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFFGGTKVEIK
700	BCMA-70 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-A11 -G8 HL x CD3 HL	双特异性 分子	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSILSTRGDTITSYRDSVKG FT1SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTTDYMGFAYWQGQGTIVTVSSGGGSGGGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSPRSFGSG GSGTEFTLTISLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFFGGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRETTISRDDSNTAYLQMN NIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIISYWAYWQGQGTIVTVSSGGGSGGGSGTQVVTQEPSLIVS PGGTVTLTGGSSTGAWTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIIGGTFLAPGTPARFSGSLLLGGKAALTLSGV QPEDEAFFYYCVLWYSNIRWVFGGGTKLTVL
701	BCMA-71	BC 3A4-37-A11	VH CDR1	aa	NYDMA

[0712]

		-G1			
702	BCMA-71	BC 3A4-37-A11 -G1	VH CDR2	aa	SISSTRGDDITSYRDSVKKG
703	BCMA-71	BC 3A4-37-A11 -G1	VH CDR3	aa	QDYYTDYMGFAY
704	BCMA-71	BC 3A4-37-A11 -G1	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA
705	BCMA-71	BC 3A4-37-A11 -G1	VL CDR2	aa	GASSLQD
706	BCMA-71	BC 3A4-37-A11 -G1	VL CDR3	aa	AGPHKYPLT
707	BCMA-71	BC 3A4-37-A11 -G1	VH	aa	EVQLLFSGGGIVQPQGGSLRLISCAASGETESNYDMAWVQAPGKGLEWVSSISSTRGDDITSYRDSVKGR FTTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDMGFAYWQGQTLVTVSS

[0713]

708	BCMA-71	BC 3A4-37-A11 -G1	VL aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPNSRSGSGS GTEFTLTISLQPEDEATYYCAGPHKYPLT.FGGGTKEIK
709	BCMA-71	BC 3A4-37-A11 -G1	scFv aa	EVQLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSILSTRGDTITSYRDSVKG RTISRDNSKNTLYLQMNNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDMGFAYWQGQGTILVTVSSGGGSGGGGGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPNSRSGS GSGTEFTLTISLQPEDEATYYCAGPHKYPLT.FGGGTKEIK
				EVQLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSILSTRGDTITSYRDSVKG RTISRDNSKNTLYLQMNNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDMGFAYWQGQGTILVTVSSGGGSGGGGGGG GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPNSRSGS GSGTEFTLTISLQPEDEATYYCAGPHKYPLT.FGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVVKDRTTISRDDSKNTAYLQMN NIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIISYWAYWQGQGTILVTVSSGGGSGGGGSQTVVTVQEPSLITVS PGGTVTLTGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI.GGTFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAFFYCVLWYSNRMVFGGGTKLTVL
710	BCMA-71 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-A11 -G1 HL x CD3 HL	双特异性 分子 aa	
711	BCMA-72	BC 3A4-37-C9- G1	VH CDR1 aa	NYDMA

[0714]

712	BCMA-72	BC 3A4-37-C9- G1	VH CDR2 aa	SI STRGDTTSYRDSVKG
713	BCMA-72	BC 3A4-37-C9- G1	VH CDR3 aa	QDYYTDYMGCFAY
714	BCMA-72	BC 3A4-37-C9- G1	VL CDR1 aa	RASEDIYNGLA
715	BCMA-72	BC 3A4-37-C9- G1	VL CDR2 aa	GASSLQD
716	BCMA-72	BC 3A4-37-C9- G1	VL CDR3 aa	AGPHKYPLT
717	BCMA-72	BC 3A4-37-C9- G1	VH aa	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSILSTRGDTTSYRDSVKGRTTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQDYYTDMGFAYWQGQGTILVTVSS
718	BCMA-72	BC	VL aa	AIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGWPSRFGSGS

[0715]

		3A4-37-C9-G1						
719	BCMA-72	BC 3A4-37-C9-G1	scFv					
720	BCMA-72 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-C9-G1 HL x CD3 HL	双特异性分子					
721	BCMA-73	BC 3A4-37-C9-G8		VH CDR1 aa	NYDMA			
722	BCMA-73	BC 3A4-37-C9-G9		VH CDR2 aa	SISTRGDDITSYRDSVKG			

[0716]

		G8				
723	BCMA-73	BC 3A4-37-C9- G8	VH CDR3	aa	QDYYTDYMGFAY	
724	BCMA-73	BC 3A4-37-C9- G8	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA	
725	BCMA-73	BC 3A4-37-C9- G8	VL CDR2	aa	GASSLQD	
726	BCMA-73	BC 3A4-37-C9- G8	VL CDR3	aa	QQSRNYQQT	
727	BCMA-73	BC 3A4-37-C9- G8	VH	aa	EVOLLESGGGLVQPGRSRLSLCAASGFTFSNYDMAWVRQAPGKGLEWVSSISTRGDTITSYRDSVKGR FTISRDNSKNTILYIQMNSLRAEDTAVYYCARQDYTTDYMGFAYWQGQTLIVTVSS	
728	BCMA-73	BC 3A4-37-C9- G8	VL	aa	AIQMTQSPSSLSASVCDRVTITCRASEDIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSIQDGWVPSRSGSGS GTDFLTLSISSLQPEDEATYYCQQSRNYQQTFFGGTKVKEIK	

[0717]

729	BCMA-73	BC 3A4-37-C9- G8	scFv	aa	<p>EYQLESGGGGLVQPGRSRLSLSCAASGFTFSNYDMAWTRQAPGKGLEWVSSISTRGDTITSYRDSVKGRTTISRDNSKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARQDYYTDDYMGFAYWGQGTIVTVSSGGGGSGGG</p> <p>GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDTIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSSRFSGS</p> <p>GSGTDFTLTTISSIONMQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKEVIEIK</p>
730	BCMA-73 HL x CD3 HL	BC 3A4-37-C9- G8 HL x CD3 HL	双特异性 分子	aa	<p>EYQLESGGGGLVQPGRSRLSLSCAASGFTFSNYDMAWTRQAPGKGLEWVSSISTRGDTITSYRDSVKGRTTISRDNSKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARQDYYTDDYMGFAYWGQGTIVTVSSGGGGSGGG</p> <p>GSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDTIYNGLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQDGVPSSRFSGS</p> <p>GSGTDFTLTTISSIONMQPEDEATYYCQQSRNYQQTFGGGTKEVIEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK</p> <p>LSCAAASGFTTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVZAIRSKYNNYATYYADSVVKDRTTISRDDSKNTAYLQMN</p> <p>NIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSWAYWGQGTIVTVSSGGGGSGGGSGQTVVTVQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV</p> <p>QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL</p>
731	BCMA-74	BC C3-33-D7- B1	VH CDR1	aa	NFDMA
732	BCMA-74	BC C3-33-D7- B1	VH CDR2	aa	SITFGGGDTIYYADSVRKG

[0718]

733	BCMA-74	BC	C3-33-D7-B1	VH CDR3	aa	HGYDGYHILFDY
734	BCMA-74	BC	C3-33-D7-B1	VL CDR1	aa	RASQGISNYLN
735	BCMA-74	BC	C3-33-D7-B1	VL CDR2	aa	YTSNLQS
736	BCMA-74	BC	C3-33-D7-B1	VL CDR3	aa	MGQTISYYT
737	BCMA-74	BC	C3-33-D7-B1	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTTGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTIVTVSS
738	BCMA-74	BC	C3-33-D7-B1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGWPSRFSGSGS GTDYTTITSSLQPEDFATYYCMGQTISYYTFGQGTKEIK
739	BCMA-74	BC		scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTTGGDTYYADSVKGR

[0719]

		C3-33-D7-B1		FT1SRDNNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCYVRHGYDGYHLFDYWGQGTILVTVSSGGGSGGGGGGGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYXTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTIISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFCQGT'KLEIK
		BC		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWYRQAPGKGLVWVSSSIITGGDTYYADSVVKGR FT1SRDNNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCYVRHGYDGYHLFDYWGQGTILVTVSSGGGSGGGGGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYXTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTIISSLQPEDFATYYCMGQTISSYTFCQGT'KLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVROQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NIKTEDTAVYYCYVRHGNFGNSYIISIWAYWGQGTILVTVSSGGGSGGGGGSGQTVVTVQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAWTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIIGGTFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEEYYCYLVWSNIRWVFGGGT'KLTIVL
740	BCMA-74 HL x CD3 HL	C3-33-D7-B1 HL x CD3 HL	双特异性 分子 aa	
741	BCMA-75	BC C3-33-F8-B 1	VH CDR1 aa NFDMA	
742	BCMA-75	BC C3-33-F8-B 1	VH CDR2 aa SIITGGDTYYADSVVK	
743	BCMA-75	BC C3-33-F8-B	VH CDR3 aa HGYYDGYHLFDY	

[0720]

		1				
744	BCMA-75	BC C3-33-F8-B 1	VL CDR1	aa	RASQGISNYLN	
745	BCMA-75	BC C3-33-F8-B 1	VL CDR2	aa	YTTSNLQS	
746	BCMA-75	BC C3-33-F8-B 1	VL CDR3	aa	MGQTISYYT	
747	BCMA-75	BC C3-33-F8-B 1	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTTGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTIVTVSS	
748	BCMA-75	BC C3-33-F8-B 1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRSGSGS GTDYTTISLQPEDFATYYCMGQTISYYTFCQGTKLEIK	
749	BCMA-75	BC C3-33-F8-B 1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTTGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTIVTVSSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRSGSGS	

[0721]

				GGGTIDYTLISSLQPEDFATYYCMQTISSSYTFQGQTKEIK
750	BCMA-75 HL x CD3 HL	BC C3-33-F8-B 1 HL x CD3 HL	双特异性 分子 aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTESNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSSIITGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQTLVTVSSGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYIYTTSNLQSGVPSRFSGS GSGTIDYTLISSLQPEDFATYYCMQTISSSYTFQGQTKEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTENKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIISIWAYWGQGTILVTVSSGGGSGGGSGGGSGGG PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFLAPGTPARFSGSILLGGKAALTLSGV QPEDEAYYYCVLWYSNRPWVFGGGTKLTVL
751	BCMA-76	BC C3-33-F9-B 1	VH CDR1 aa	NFDMA
752	BCMA-76	BC C3-33-F9-B 1	VH CDR2 aa	SIITGGDTYYADSVKG
753	BCMA-76	BC C3-33-F9-B 1	VH CDR3 aa	HGYYDGYHLFDY
754	BCMA-76	BC	VL CDR1 aa	RASQGISNYLN

[0722]

		C3-33-F9-B 1					
755	BCMA-76	BC C3-33-F9-B 1	VL CDR2	aa	YTSNLQS		
756	BCMA-76	BC C3-33-F9-B 1	VL CDR3	aa	MGQTISYYT		
757	BCMA-76	BC C3-33-F9-B 1	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSILTRGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWQGQTLVTVSS		
758	BCMA-76	BC C3-33-F9-B 1	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFGSGS GTDYTLTISLQPEDFATYYCMQTISSYTFQGTTKLEIK		
759	BCMA-76	BC C3-33-F9-B 1	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSILTRGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWQGQTLVTVSS GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFGSGS GGTDYTLTISLQPEDFATYYCMQTISSYTFQGQGTKLEIK		
760	BCMA-76	HL x	BC	双特异性	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSILTRGGDTYYADSVKGR	

[0723]

	CD3 HL	C3-33-F9-B 1 HL x CD3 HL	分子	ETISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTIVTSSGGGCGGGGGGGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYTYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISLQPEDFATYYCMGOTISSYTFGQGTKLEIKSGGGSEVOLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTIVTSSGGGSGGGSGGGSGGGSGQTVVTTQEPSLTVS PGGTVTLTGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIIGGTKFLAPGTPARFSGSLIGGKAALTLSGV QPEDEAEEYYCVLWYSNIRWVFGGGTKLTIVL	
761	BCMA-77	BC C3-33-F10 B1	VH CDR1 aa	NFTDMA	
762	BCMA-77	BC C3-33-F10 B1	VH CDR2 aa	SIITGGGDTYYADSVKG	
763	BCMA-77	BC C3-33-F10 B1	VH CDR3 aa	HGYYDGYHLFDY	
764	BCMA-77	BC C3-33-F10 B1	VL CDR1 aa	RASQGISNYLN	

[0724]

765	BCMA-77	BC	C3-33-F10	VL CDR2	aa	Y ⁺ TSNLQ _S
		B1				
766	BCMA-77	BC	C3-33-F10	VL CDR3	aa	MGQTISYYT
		B1				
767	BCMA-77	BC	C3-33-F10	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGRLSLRLSC ⁺ ASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSIT ⁺ GGDTYYADSVVKGR FTI ⁺ SRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGT ⁺ LVTVSS
		B1				
768	BCMA-77	BC	C3-33-F10	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRV ⁺ ITCRASQG ⁺ ISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCMGQ ⁺ TISYYT ⁺ FGQGT ⁺ KLEIK
		B1				
769	BCMA-77	BC	C3-33-F10	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGRLSLRLSC ⁺ ASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSIT ⁺ GGDTYYADSVVKGR FTI ⁺ SRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGT ⁺ LVTVSSGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRV ⁺ ITCRASQG ⁺ ISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCMGQ ⁺ TISYYT ⁺ FGQGT ⁺ KLEIK
		B1				
770	BCMA-77 HL x CD3 HL	BC	C3-33-F10	双特异性 分子	aa	EVQLVESGGGLVQPGRLSLRLSC ⁺ ASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSIT ⁺ GGDTYYADSVVKGR FTI ⁺ SRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGT ⁺ LVTVSSGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRV ⁺ ITCRASQG ⁺ ISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGS
		B1 HL				

[0725]

		x CD3 HL		GGGTDFLTLISLQPEDFATYYCMQTISSSYTFQGQTKEIJKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTENKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLIKTEDTAWYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGOGLTVTSSGGGGSGGGGGSGQTVTQEPLTVSPGGTVTLLTCGSSTGAWTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIIGGTKFLAPGTPARFSGSILLGGKAALTLSGVQPEDEAEEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
771	BCMA-78	BC E5-33-A11- A10	VH CDR1 aa	NEDMA
772	BCMA-78	BC E5-33-A11- A10	VH CDR2 aa	STTTGGGDTYYADSVVKG
773	BCMA-78	BC E5-33-A11- A10	VH CDR3 aa	HGYYDGYHIFDY
774	BCMA-78	BC E5-33-A11- A10	VL CDR1 aa	RASQGISNHLN
775	BCMA-78	BC E5-33-A11-	VL CDR2 aa	YTTSNLQS

[0726]

		A10				
776	BCMA-78	BC E5-33-A11- A10	VL CDR3	aa	QQYFDRPYT	
777	BCMA-78	BC E5-33-A11- A10	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQTLVTVSS	
778	BCMA-78	BC E5-33-A11- A10	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGRAPKPLIYYTSNLQSGVPSRSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGTCKVEIK	
779	BCMA-78	BC E5-33-A11- A10	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQTLVTVSSGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGRAPKPLIYYTSNLQSGVPSRSGS GSGTDFLTLTISLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGTCKVEIK	
780	BCMA-78 HL x CD3 HL	BC E5-33-A11- A10 HL x CD3 HL	双特异性 分子	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTTGGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQTLVTVSSGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGRAPKPLIYYTSNLQSGVPSRSGS GSGTDFLTLTISLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGTCKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTENKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI SKYNNYATYYADSVKDRETTISRDDSKNTAYLQMN	

[0727]

[0728]

		E5-33-B11- A10			
787	BCMA-79	BC E5-33-B11- A10	VH aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGDITYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTILVTVSS	
788	BCMA-79	BC E5-33-B11- A10	VL aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHINWYQQKPGKAPKPLIYTSNLQSGVPSRFSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKEIK	
789	BCMA-79	BC E5-33-B11- A10	scFv aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGDITYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTILVTVSSGGGSGGGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHINWYQQKPGKAPKPLIYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKEIK	
790	BCMA-79 HL x CD3 HL	BC E5-33-B11- A10 HL x CD3 HL	双特异性 分子 分子	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGDITYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTILVTVSSGGGSGGGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHINWYQQKPGKAPKPLIYTSNLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFENKYAMMWVRQAPGKGLEWVARI SKYNNYATYYADSVKDRETTISRDDSKNTAYLQMN NIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQGTILVTVSSGGGSGGGSGQTSVTVQEPSLTVS PGGTIVTLTCGSSTGAWTSGNYPNWQQKPGQAPRGLIGGTFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV	

				QPEDEAYYYCVLWYSNIRWVGGGTKLTVL
791	BCMA-80	BC E5-33-G11- A10	VH CDR1 aa	NFDMA
792	BCMA-80	BC E5-33-G11- A10	VH CDR2 aa	STTTGGGDTYYADSVKG
793	BCMA-80	BC E5-33-G11- A10	VH CDR3 aa	HGYYDGYHIFDY
794	BCMA-80	BC E5-33-G11- A10	VL CDR1 aa	RASQGISNHLN
795	BCMA-80	BC E5-33-G11- A10	VL CDR2 aa	YTSNLQS
796	BCMA-80	BC E5-33-G11- A10	VL CDR3 aa	QQYFDRPYT

[0729]

[0730]

797	BCMA-80	BC E5-33-G11- A10	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGFTESNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITITGGDTYYADSVKGR FT1SRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVIYICVRHGYHDGYHLFDIWGQGTIVTVSS
798	BCMA-80	BC E5-33-G11- A10	VL	aa	DIQMTOQSPSSLSASVGDRVITCRASQGISNHLNWFQQKPGKAPKPLIYIYTNSLQSGVPSRSGSGS FT1SRDNAKNTLYLQMDSLRAEDFTATYCCQQYFDRPYTFGGTIVKVEIK
799	BCMA-80	BC E5-33-G11- A10	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGFTESNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITITGGDTYYADSVKGR FT1SRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVIYICVRHGYHDGYHLFDIWGQGTIVTVSSGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQGISNHLNWFQQKPGKAPKPLIYIYTNSLQSGVPSRSGSG GSGTDFLTITSSLQPEDFATIYCCQQYFDRPYTFGGTIVKVEIK
800	BCMA-80 HL x CD3 HL	BC E5-33-G11- A10 HL x CD3 HL	双特异性 分子	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGFTESNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITITGGDTYYADSVKGR FT1SRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVIYICVRHGYHDGYHLFDIWGQGTIVTVSSGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQGISNHLNWFQQKPGKAPKPLIYIYTNSLQSGVPSRSGSG GSGTDFLTITSSLQPEDFATIYCCQQYFDRPYTFGGTIVKVEIKSGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLIEWVAR1RSKNNYATYYADSVKDRFTISRDDSNTAYLQMN NLKTEDTAVIYICVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTIVTVSSGGSGGGSGQTVTVQEPSLTIVS PGGTIVTLLTCGSSITGAUTSGNYPNWVQQPGQAPRGLIGTFLAPTPARFSGSLLLGGKAALTLSGV QPEDEAEEYYCVLWYSNRWVFGGTKLTVL

801	BCMA-81	BC E5-33-G12- A10	VH CDR1 aa	NFDMA
802	BCMA-81	BC E5-33-G12- A10	VH CDR2 aa	SI TTGGGDTYYADSVKGR
803	BCMA-81	BC E5-33-G12- A10	VH CDR3 aa	HGYYDGYHILFDY
804	BCMA-81	BC E5-33-G12- A10	VL CDR1 aa	RASQGISNHILN
805	BCMA-81	BC E5-33-G12- A10	VL CDR2 aa	YTTSNLQS
806	BCMA-81	BC E5-33-G12- A10	VL CDR3 aa	QQYFDRPYT
807	BCMA-81	BC	VH aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVQAPAKGLEWSSITGGDYYADSVKGR

[0731]

[0732]

		E5-33-G12-A10			FT1SRDNAAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTIVTVSS
808	BCMA-81	BC E5-33-G12-A10	VL aa		DIQMTQSPSSLSASVGERVTTICRASQG1SNHLNWYQQKPGKAPKSLIYTTSNLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKEIK
809	BCMA-81	BC E5-33-G12-A10	scFv aa		EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCFAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSS1TTGGDTYYADSVKGR FT1SRDNAAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTIVTVSSGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGERVTTICRASQG1SNHLNWYQQKPGKAPKSLIYTTSNLQSGVPSRFSGSG GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKEIK
810	BCMA-81 HL x CD3 HL	BC E5-33-G12-A10 HL x CD3 HL	双特异性 分子 HL		EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCFAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSS1TTGGDTYYADSVKGR FT1SRDNAAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTIVTVSSGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGERVTTICRASQG1SNHLNWYQQKPGKAPKSLIYTTSNLQSGVPSRFSGSG GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDRPYTFGGGTKEIKVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFT1SRDDSKNTAYLQMN NIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIISIWAYWGQGTIVTVSSGGGSGGGSGQTVVTVQEPSLTVS PGGTVTLTCSSTGAWTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLLGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEEYYCVLWYSNHWVFGGTKEIKTVL
811	BCMA-82	BC E5-33-A11-	VH CDR1 aa	NFDMA	

[0733]

		B8				
812	BCMA-82	BC E5-33-A11- B8	VH CDR2	aa	SIITGGGDTIYYADSVKRG	
813	BCMA-82	BC E5-33-A11- B8	VH CDR3	aa	HGYYDGYHILFDY	
814	BCMA-82	BC E5-33-A11- B8	VL CDR1	aa	RASQGISNHILN	
815	BCMA-82	BC E5-33-A11- B8	VL CDR2	aa	YTTSNLQSQ	
816	BCMA-82	BC E5-33-A11- B8	VL CDR3	aa	QQYSNLPYT	
817	BCMA-82	BC E5-33-A11- B8	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRIISCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGIVWVSSITITGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTIVTVSS	

[0734]

818	BCMA-82	BC E5-33-A11- B8	VL aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGRAPKPLIYYSNLLQSGVPSRSGSGS GTDFTLTISLQLQPEDFATYYCQQYSNLLPYTFGGTAKVEIK
819	BCMA-82	BC E5-33-A11- B8	scFv aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSSIITGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTIVTVSSGGCGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGRAPKPLIYYSNLLQSGVPSRSGSG GSGTDFTLTISLQLQPEDFATYYCQQYSNLLPYTFGGTAKVEIK
				EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSSIITGGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTIVTVSSGGCGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWFQQKPGRAPKPLIYYSNLLQSGVPSRSGSG GSGTDFTLTISLQLQPEDFATYYCQQYSNLLPYTFGGTAKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSNTAYLQMN NIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIISYWAYWQGQTLIVTVSSGGCGGGSGQTVVTVQEPSLITVS PGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIIGGTFLAPGTPARFSGSLIGGKAALTLSGV QFDEAEYYCVLWYSNIRWVFGGCKLTVL
820	BCMA-82 HL x CD3 HL	BC E5-33-A11- B8 HL x CD3 HL	双特异性 分子 aa	
821	BCMA-83	BC E5-33-B11- B8	VH CDR1 aa	NFDMA

[0735]

822	BCMA-83	BC E5-33-B11- B8	VH CDR2 aa	SIITGGGDTIYYADSVKG
823	BCMA-83	BC E5-33-B11- B8	VH CDR3 aa	HGYYDGYHILFDY
824	BCMA-83	BC E5-33-B11- B8	VL CDR1 aa	RASQGISNHLN
825	BCMA-83	BC E5-33-B11- B8	VL CDR2 aa	YTTSNLQS
826	BCMA-83	BC E5-33-B11- B8	VL CDR3 aa	QQYSNLPYT
827	BCMA-83	BC E5-33-B11- B8	VH aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSIIITGGGDTYYADSVKG FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLDYWGQGTLLVTVSS
828	BCMA-83	BC	VL aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFGSGS

[0736]

		E5-33-B11- B8			GTDDYTITISSLQPEDFATYYCQQYQSNLPYTFGGGTKVKEIK
829	BCMA-83	BC E5-33-B11- B8	scFv aa		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSSIITGGDTYYADSVVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWYQQKPGKAPKPLIYIYTTSNLIQSGVPSRFSGS GSGTDDYTITSSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFFGGTKVEIK
830	BCMA-83 HL x CD3 HL	BC E5-33-B11- B8 HL x CD3 HL	双特异性 分子	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSSIITGGDTYYADSVVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQGISNHLNWYQQKPGKAPKPLIYIYTTSNLIQSGVPSRFSGS GSGTDDYTITSSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFFGGTKVEIKSGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAAASGFTENKYAMNWRQAPGKGLEWVAR1RSKNNNATYYADSVVKDREFTISRDDSKNTAYLQMN NIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGSGQTVVTQEPSLTVS PGGIVVILITCGSSSTGAVTSGNYPNWVQOKPGQAPRGLIIGGTFLAPGTPARFSGSILLGGKAALTLSGV QPEDEAEEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
831	BCMA-84	BC E5-33-G12- B8	VH CDR1 aa	NFDMA	
832	BCMA-84	BC E5-33-G12- B8	VH CDR2 aa	SIITGGGTYYADSVVKG	

[0737]

		B8					
833	BCMA-84	BC	VH CDR3	aa	HGYYDGYHILFDY		
		E5-33-G12-					
		B8					
834	BCMA-84	BC	VL CDR1	aa	RASQGISNHLN		
		E5-33-G12-					
		B8					
835	BCMA-84	BC	VL CDR2	aa	YTTSNLQSY		
		E5-33-G12-					
		B8					
836	BCMA-84	BC	VL CDR3	aa	QQYSNLPYT		
		E5-33-G12-					
		B8					
837	BCMA-84	BC	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSITTGGDTYYADSVKGR		
		E5-33-G12-					
		B8					
838	BCMA-84	BC	VL	aa	FTISRDNAKNTLYLQMNISLRAEDTAVYYCVRHGYDGHFLFDWQGTLIVTVSS		
		E5-33-G12-					
		B8					
					DIQMTQSPSSLSASVGERVTITCRASQGISMHNWYQQKPGKAFKSLIYYTSNLQSGVPSRSGSGS		
					GTDFLTLSLQPEDFATYYCQQYSNLPYTFFGGTKVEIK		

[0738]

839	BCMA-84	BC E5-33-G12- B8	scFv aa	EVQLVESGGGLVQPGRLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSIIITGGGDTIYADSVVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGERVTITCRASQG1SNH1NWIQQKPGKAPKSLIYIYTTSNLIQSGVPSRSFGSG GSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYSNL.PYTFFGGTKVEIK
840	BCMA-84 HL x CD3 HL	BC E5-33-G12- B8 HL x CD3 HL	双特异性 分子	EVQLVESGGGLVQPGRLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPAKGLEWVSSIIITGGGDTIYADSVVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGERVTITCRASQG1SNH1NWIQQKPGKAPKSLIYIYTTSNLIQSGVPSRSFGSG GSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYSNL.PYTFFGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFTNKYAMNNWVRQAPGKGLEWVARIISKYNNYATYYADSVVKDRAFTISRDDSNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSQTVVQEPESLTVS PGGTIVTLLTCGSSSTGAWTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEEYYCVLWYSNRRWVFGGGTKLTVL
841	BCMA-85	BC C6-97-G5	VH CDR1 aa	NFGMN
842	BCMA-85	BC C6-97-G5	VH CDR2 aa	WINTYTGESTIYADDFKG
843	BCMA-85	BC C6-97-G5	VH CDR3 aa	GGVYGGYDAMDY

[0739]

844	BCMA-85	BC C6-97-G5	VL CDR1 aa	RASQDISNYLN
845	BCMA-85	BC C6-97-G5	VL CDR2 aa	YTTSRLHS
846	BCMA-85	BC C6-97-G5	VL CDR3 aa	QQGNTL.PWT
847	BCMA-85	BC C6-97-G5	VH aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTNTYGTESIYADDFKGR FVFLSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWQGTLVTVSS
848	BCMA-85	BC C6-97-G5	VL aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTTITCRASQDISNYLNWYQQKPDKAPKLLIYIYTSLHSGVPSRFSGS GTDYTLTISSELEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTVKEIK
849	BCMA-85	BC C6-97-G5	scFv aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTNTYGTESIYADDFKGR FVFLSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWQGTLVTVSSGGGGGGGGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTTITCRASQDISNYLNWYQQKPDKAPKLLIYIYTSLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSELEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTVKEIK
850	BCMA-85 HL x CD3 HL	BC C6-97-G5 HL x CD3 HL	双特异性 分子	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTNTYGTESIYADDFKGR FVFLSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWQGTLVTVSSGGGGGGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTTITCRASQDISNYLNWYQQKPDKAPKLLIYIYTSLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSELEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTVKEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK

[0740]

				LSCAAASGETTENKYAMNWVRQAPGKGLEWWVARIRSKYNNYATYYAADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NIKTEDTAWYYCVRHGNFGNSYIISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGQAPRGLIIGGTKFPLAPGTPARFSGSLLIGGKAALTLSGV PGGTVTILTCGSSTGAWTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIIGGTKFPLAPGTPARFSGSLLIGGKAALTLSGV QPEDEAYYYCVLWYSNRMWVFGGGTKLTVL
851	BCMA-86	BC C6-98-C8	VH CDR1 aa	NFGMN
852	BCMA-86	BC C6-98-C8	VH CDR2 aa	WINTYTGESIYADDFKG
853	BCMA-86	BC C6-98-C8	VH CDR3 aa	GGVYGGYDAMDY
854	BCMA-86	BC C6-98-C8	VL CDR1 aa	RASQDISNYLN
855	BCMA-86	BC C6-98-C8	VL CDR2 aa	YTTSRLHS
856	BCMA-86	BC C6-98-C8	VL CDR3 aa	QQGNTLPWT
857	BCMA-86	BC C6-98-C8	VH aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQOGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSSTDSVSTAYLQINSILKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSS
858	BCMA-86	BC V_L	aa	DIQMTQTPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLIIYTSLHSGVPSRSGSGS

[0741]

		C6-98-C8			GTIDYSITISNLQPEDIATYYCQQGNTLIPWTFQGQTKVEIK
859	BCMA-86	BC C6-98-C8	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFFKGR FVFSDDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGTILVTVSSGGGSGGGSGGG GSDIQMTQTPSSLASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLIIYTTSRILHSGVPSRFSGS GSGTDYSITISNLQPEDIATYYCQQGNTLIPWTFQGQTKVEIK
860	BCMA-86 HL x CD3 HL	BC C6-98-C8 HL x CD3 HL	双特异性 分子	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFFKGR FVFSDDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGTILVTVSSGGGSGGGSGGG GSDIQMTQTPSSLASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLIIYTTSRILHSGVPSRFSGS GSGTDYSITISNLQPEDIATYYCQQGNTLIPWTFQGQTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NIKTEDTAVYVCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTILVTVSSGGGSGGGSGQTVTQEPSLITVS PGGTVTLLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIIGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEEYYCVLWYSNRMWVFGGGTKLTVL
861	BCMA-87	BC C6-97-A6	VH CDR1	aa	NFGMN
862	BCMA-87	BC C6-97-A6	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFFKG
863	BCMA-87	BC C6-97-A6	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY

[0742]

864	BCMA-87	BC C6-97-A6	VL CDR1 aa	RASQDISNYLN
865	BCMA-87	BC C6-97-A6	VL CDR2 aa	YTSRLHS
866	BCMA-87	BC C6-97-A6	VL CDR3 aa	QQGNTL,PWT
867	BCMA-87	BC C6-97-A6	VH aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFLSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTIVTVSS
868	BCMA-87	BC C6-97-A6	VL aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYIYTSLHSGVPSRFSGS GTDYTLTISSEQEDIATYFCQQGNTL,PWTFGQGTTKEIK
869	BCMA-87	BC C6-97-A6	scFv aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFLSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTIVTVSSGGGGGGGGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYIYTSLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSEQEDIATYFCQQGNTL,PWTFGQGTTKEIK
870	BCMA-87 HL x CD3 HL	BC C6-97-A6 HL x CD3 HL	双特异性 分子	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFLSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTIVTVSSGGGGGGGGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYIYTSLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSEQEDIATYFCQQGNTL,PWTFGQGTTKEIK

[0743]

			LSCAAASGFTENKYAMNNWVRQAPGKGLEMWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTTISRDDSKNTAYLQMN NIKTEDTAWYYCVRHGFNGNSYIISYWAYWGQGTILTVSSGGGSGGGGGSGQAPRGLIIGGTKFALAPGTPARFSGSLIGGGKAALTLSGV PGGTVTLLTCGSSTGAWTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIIGGTKFALAPGTPARFSGSLIGGGKAALTLSGV QPEDEAYYYCVLWYSNWRWVFGGGTKLTVL
871	BCMA-88	BC C6-98-C8- E3	VH CDR1 aa NFGMN
872	BCMA-88	BC C6-98-C8- E3	VH CDR2 aa WINTYTGESIYADDFKG
873	BCMA-88	BC C6-98-C8- E3	VH CDR3 aa GGVYGGYDAMDY
874	BCMA-88	BC C6-98-C8- E3	VL CDR1 aa RASQDISNYLN
875	BCMA-88	BC C6-98-C8- E3	VL CDR2 aa YTTSRLHS

[0744]

				PCGTIVTLLTCGSSTGAWTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIIGGTKEFLAPGTPARFSGSLIGGKAALTLLSGV QPEDEAYYYCVLWYSNIRWVFGGGTKLTVL
881	BCMA-89	BC C6-98-A1-E 3	VH CDR1 aa	NFGMN QPEDEAYYYCVLWYSNIRWVFGGGTKLTVL
882	BCMA-89	BC C6-98-A1-E 3	VH CDR2 aa	WINTYTGESIYADDFKG WINTYTGESIYADDFKG
883	BCMA-89	BC C6-98-A1-E 3	VH CDR3 aa	GGVYGGYDAMDY GGVYGGYDAMDY
884	BCMA-89	BC C6-98-A1-E 3	VL CDR1 aa	RASQDISNYLN RASQDISNYLN
885	BCMA-89	BC C6-98-A1-E 3	VL CDR2 aa	YTSRLH YTSRLH
886	BCMA-89	BC C6-98-A1-E	VL CDR3 aa	QSFATLPWT QSFATLPWT

[0745]

[0746]

			3				
887	BCMA-89	C6-98-A1-E	VH	aa	QVQLVQSGSELKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINITYGESIYADDFKGR FVFSSTDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTIVT		
888	BCMA-89	C6-98-A1-E	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYIYTSLHSGVPSRSGSGS GTDYTFITISNLQPEDIATYQCSFATLPWTFGQGTIVKVEIK		
889	BCMA-89	C6-98-A1-E	scFv	aa	QVQLVQSGSELKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINITYGESIYADDFKGR FVFSSTDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTIVT GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYIYTSLHSGVPSRSGSGS GSGTDYTFITISNLQPEDIATYQCSFATLPWTFGQGTIVKVEIK		
890	BCMA-89 HL x CD3 HL	C6-98-A1-E 3 HL x CD3 HL	BC 双特异性 分子	aa	QVQLVQSGSELKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINITYGESIYADDFKGR FVFSSTDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTIVT GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYIYTSLHSGVPSRSGSGS GSGTDYTFITISNLQPEDIATYQCSFATLPWTFGQGTIVKVEIK LSCAASGFTENKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKNNYATYYADSVKDRFTISRDDSNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTIVT PGGTIVTLLTCGSSSTGAVTSGNYPNWKQKPGQAPRGLIGGTFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPDEEAEYYYCVLWYSNRWVFGGTTKLTVL		

[0747]

891	BCMA-90	BC C6-97-G5- E3	VH CDR1 aa	NFGMN
892	BCMA-90	BC C6-97-G5- E3	VH CDR2 aa	WINTYTGESIYADDFKG
893	BCMA-90	BC C6-97-G5- E3	VH CDR3 aa	GGVYGGYDAMDY
894	BCMA-90	BC C6-97-G5- E3	VL CDR1 aa	RASQDISNYLN
895	BCMA-90	BC C6-97-G5- E3	VL CDR2 aa	YTSRLHS
896	BCMA-90	BC C6-97-G5- E3	VL CDR3 aa	QSFATLPWT
897	BCMA-90	BC	VH aa	QYQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR

[0748]

		C6-97-G5- E3			FFVFSLLDTSVTTAYLQINSLKDDETTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTTLVTVVSS
898	BCMA-90	BC C6-97-G5- E3	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASLGDRVITCRASQDISNYLNWYQQKPDKAPKLLIYTTSRLHSGVPSRSGSGS GTDYTIITISLEPEDIATYYCQSFATLPWTFGQGTKVKEIK
899	BCMA-90	BC C6-97-G5- E3	scFv	aa	QVQLVQSGSELKPGASVKSCKASGYTFINFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINITYGESIYADDFKGR FVFSLLDTSVTTAYLQINSLKDDETTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTTLVTVSSGGGSGGGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVITCRASQDISNYLNWYQQKPDKAPKLLIYTTSRLHSGVPSRSGSGS GSGTDYTLTISLEPEDIATYYCQSFATLPWTFGQGTKVKEIK
900	BCMA-90 HL x CD3 HL	BC C6-97-G5- E3 HL x CD3 HL	双特异性 分子	aa	QVQLVQSGSELKPGASVKSCKASGYTFINFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINITYGESIYADDFKGR FVFSLLDTSVTTAYLQINSLKDDETTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTTLVTVSSGGGSGGGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVITCRASQDISNYLNWYQQKPDKAPKLLIYTTSRLHSGVPSRSGSGS GSGTDYTLTISLEPEDIATYYCQSFATLPWTFGQGTKVKEIKVSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTENKYAMNNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSNTAYLQMN NLKTEDTTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGSGGGSGTQTVTQEPSLTVS PGGTVTLLTCGSSITGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGTKFLAPTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEEYYCVLWYSNRWVFGGTTKLTVL
901	BCMA-91	BC C6-97-A6-E	VH CDR1	aa	NFGMN

[0749]

		3				
902	BCMA-91	BC C6-97-A6-E 3	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG	
903	BCMA-91	BC C6-97-A6-E 3	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY	
904	BCMA-91	BC C6-97-A6-E 3	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN	
905	BCMA-91	BC C6-97-A6-E 3	VL CDR2	aa	YTTSRLHS	
906	BCMA-91	BC C6-97-A6-E 3	VL CDR3	aa	QSFATLPWT	
907	BCMA-91	BC C6-97-A6-E 3	VH	aa	QWQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTINFGMNWYRQAPGQGLLEWMGWINTYGESIYADDFKG FVFLSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWQGTLVTVSS	

[0750]

908	BCMA-91	BC C6-97-A6-E 3	VL aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYSRLLHSGVPSRSGSGS GTDYTLTISSEQEDIATYFCQSFATLPWTFGQGTTKVEIK
909	BCMA-91	BC C6-97-A6-E 3	scFv aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFLSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYSRLLHSGVPSRSGSG GSGTDTYTLTISSEQEDIATYFCQSFATLPWTFGQGTTKVEIK
910	BCMA-91 HL x CD3 HL	BC C6-97-A6-E 3 HL x CD3 HL	双特异性 分子	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFLSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYSRLLHSGVPSRSGSG GSGTDTYTLTISSEQEDIATYFCQSFATLPWTFGQGTTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK L.SCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVVKDRTTISRDDSKNTAYLQMN NIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIISYWAYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSGQTVVHQEPSLITVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWQQKPGQAPRGLIIGGTFLAPGTPARFSGSLLGCKAALTLSGV QPEDEAIFYCVLWYSNMRWVFGGCTKLTIVL
911	BCMA-92	BC C6-97-G5- G9	VH CDR1 aa	NFGMN

[0751]

912	BCMA-92	BC	C6-97-G5-	VH CDR2	aa	WINTYTGESIYADDFKG
		G9				
913	BCMA-92	BC	C6-97-G5-	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
		G9				
914	BCMA-92	BC	C6-97-G5-	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
		G9				
915	BCMA-92	BC	C6-97-G5-	VL CDR2	aa	YTTSRSLHS
		G9				
916	BCMA-92	BC	C6-97-G5-	VL CDR3	aa	QHFRTILPWT
		G9				
917	BCMA-92	BC	C6-97-G5-	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWTQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR
		G9				FVFSLDTSVTTAYLQLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLLVTVSS
918	BCMA-92	BC		VL	aa	DIQMTQSPSSLSASILGDRVTTITCRASQDISNYLNWYQQKPDKAQKLLIYYTSRLHSGVPSRSGSGS

[0752]

		C6-97-G5-G9			GTDYTLTISLEPEDIATYYCQHFRTLIPWTFGQGTKEIK
919	BCMA-92	BC C6-97-G5-G9	scFv aa		QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINITYGESIYADDFKGR FVFLSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTIVTVSSGGGGSGGGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDKAPKLLIYIYTTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISLEPEDIATYYCQHFRTLIPWTFGQGTKEIK
920	BCMA-92 HL x CD3 HL	BC C6-97-G5-G9 HL x CD3 HL	双特异性 分子	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINITYGESIYADDFKGR FVFLSLDTSVTTAYLQINSLKDEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTIVTVSSGGGGSGGGGG GSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDKAPKLLIYIYTTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISLEPEDIATYYCQHFRTLIPWTFGQGTKEIKSGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTENKYAMNNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTIVTVSSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTIVTILTGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIIGGTKEFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGV QPEDEAYYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
921	BCMA-93	BC C6-98-C8-G9	VH CDR1 aa	NEGMN	
922	BCMA-93	BC C6-98-C8-	VH CDR2 aa	WINITYGESIYADDFKG	

[0753]

		G9				
923	BCMA-93	BC	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY	
		C6-98-C8-				
		G9				
924	BCMA-93	BC	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN	
		C6-98-C8-				
		G9				
925	BCMA-93	BC	VL CDR2	aa	YTTSRLHS	
		C6-98-C8-				
		G9				
926	BCMA-93	BC	VL CDR3	aa	QHFRTLWPWT	
		C6-98-C8-				
		G9				
927	BCMA-93	BC	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGMWINTYTGESIYADDFKGR	
		C6-98-C8-				
		G9				
928	BCMA-93	BC	VL	aa	FWFSSDTSVSTAYLQINSIKAEDITAVYFCARGGVYGGYDAMDWYGQGTILVTVSS	
		C6-98-C8-				
		G9				
					DIQMTQTPSSLSASVCDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLIIYTTSRLHSGVPSRSGSGS	
					GTDYSLTISNLQPEDIATYYCQHFRTLWPWTFGQGTKVIEIK	

[0754]

929	BCMA-93	BC C6-98-C8- G9	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWTRQAPGQGLEWMGWIINTYTESIYADDFKGR FVFSSTDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGTIVTWSGGGGSGGG GSDIQMTQTPSSLSASVGDRVITITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLIIYXTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYSLTISNLQPEDIATYYCQHFRTLEPWTFQGQTKVEIK	
930	BCMA-93 HL x CD3 HL	BC C6-98-C8- G9 HL x CD3 HL	双特异性 分子	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWTRQAPGQGLEWMGWIINTYTESIYADDFKGR FVFSSTDTSVSTAYLQINSLKAEDTAVYFCARGGVYGGYDAMDYWGQGTIVTWSGGGGSGGG GSDIQMTQTPSSLSASVGDRVITITCRASQDISNYLNWYQQKPGKALKLIIYXTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYSLTISNLQPEDIATYYCQHFRTLEPWTFQGQTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWV#AIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSNTAYLQMN NLKTEDTAWYYCVRHGNFGNSYLSYWAYWGQGTIVTWSGGGGSGGGSGQTVVTVQEPSLTVS PGGTVTILTGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGV QPEDEAYYYCVLWYSNRMWVFGGGTKLTVL	
931	BCMA-94	BC C6-97-A6- G9	VH CDR1	aa	NFGMN	
932	BCMA-94	BC C6-97-A6- G9	VH CDR2	aa	WINTYTESIYADDFKG	

[0755]

933	BCMA-94	BC	C6-97-A6-	VH CDR3	aa	GGVYGGYDAMDY
		G9				
934	BCMA-94	BC	C6-97-A6-	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
		G9				
935	BCMA-94	BC	C6-97-A6-	VL CDR2	aa	YTSRLHS
		G9				
936	BCMA-94	BC	C6-97-A6-	VL CDR3	aa	QHFRTLPWT
		G9				
937	BCMA-94	BC	C6-97-A6-	VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR
		G9				FVFLSLDTSVTTAYLQINSLKDDETAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLVTVSS
938	BCMA-94	BC	C6-97-A6-	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRSGSGS
		G9				GTDTYTITISSEQEDIATYFCQHFRTLWPWTFGQGTTKVEIK
939	BCMA-94	BC	BC	scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR

[0756]

		C6-97-A6-G9		FVFSILDTSVTTAYLQINSLIKEDDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTIVTSSGGGCGGGGGGGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTIISSLEQEDIATYFCQHFRTLPPWTFGQGTKEIK	
		BC		QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNWYRQAPGQGLEWMGWINTYTGESIYADDFKGR FVFSILDTSVTTAYLQINSLIKEDDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTIVTSSGGGCGGGGGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTIISSLEQEDIATYFCQHFRTLPPWTFGQGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NIKTEDDTAVYYCVRHGNFGNSYIISYWAYWGQGTIVTSSGGGSGGGGSQTVVTOEPSLTVS PGGTVTLTTCGSSTGAWTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIIGGTFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAYYYCVLWYSNIRWVFGGGTKEITVIL	
940	BCMA-94 HL x CD3 HL	C6-97-A6-G9 HL x CD3 HL	双特异性 分子	aa	
941	BCMA-95	C6-98-A1-G9	BC	VH CDR1 aa NFGMN	
942	BCMA-95	C6-98-A1-G9	BC	VH CDR2 aa WINTYTGESIYADDFKG	
943	BCMA-95	C6-98-A1-G9	BC	VH CDR3 aa GGVYGGYDAMDY	

[0757]

		G9				
944	BCMA-95	BC	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN	
		C6-98-A1-				
		G9				
945	BCMA-95	BC	VL CDR2	aa	YTSRLHS	
		C6-98-A1-				
		G9				
946	BCMA-95	BC	VL CDR3	aa	QHFRTLPWT	
		C6-98-A1-				
		G9				
947	BCMA-95	BC	VL	aa	QWQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWTRQAPGQGLEWMGWINTNTGESIYADDFKGR	
		C6-98-A1-				
		G9				
948	BCMA-95	BC	VL	aa	FWFSSDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWQGTLVTVSS	
		C6-98-A1-				
		G9				
949	BCMA-95	BC	scFv	aa	QWQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWTRQAPGQGLEWMGWINTNTGESIYADDFKGR	
		C6-98-A1-				
		G9				

[0758]

				GSCTDYTFITISNLQPEDIATYFCQHFRTLIPWTFQGQTKEIK
950	BCMA-95 HL x CD3 HL	BC C6-98-A1- G9 HL x CD3 HL	双特异性 分子	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWIINTYGESIYADDFKGR FWFSSSDTSVYSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLLVTVSSGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYTYTSRILHSGVPSRFSGS GSGTDYTFITISNLQPEDIATYFCQHFRTLIPWTFQGQTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NIKTEDTAWYYCVRHGNFGNSYIISYWAYWGQGTLLVTVSSGGGSGGGSGGGSGTQVVTQEPSLTVS PGGTVTLLTCGSSTGAWTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIIGGTKFLAPGTPARFSGSLIGGKAALTLSGV QPEDEAEMYCVLWYSNRRWVFGGGTKLTVL
951	BCMA-96	BC C6 98-A1	VH CDR1	aa NFGMN
952	BCMA-96	BC C6 98-A1	VH CDR2	aa WINTYGESIYADDFKG
953	BCMA-96	BC C6 98-A1	VH CDR3	aa GGYGGYDAMDY
954	BCMA-96	BC C6 98-A1	VL CDR1	aa RASQDISNYLN
955	BCMA-96	BC C6 98-A1	VL CDR2	aa YT'SRLHS

[0759]

956	BCMA-96	BC 98-A1	C6	VL CDR3	aa	QQGNTLPLWT
957	BCMA-96	BC 98-A1	C6 VH	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINNTYGESIYADDFKGR FVFSDDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLLVTVSSGGGGSGGG	
958	BCMA-96	BC 98-A1	C6 VH	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GTDYTFITISNLQPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTTKVEIK	
959	BCMA-96	BC 98-A1	C6 scFv	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINNTYGESIYADDFKGR FVFSDDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLLVTVSSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTFITISNLQPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTTKVEIK	
960	BCMA-96 HL x CD3 HL	BC 98-A1 HL x CD3 HL	C6 双特异性 分子	aa	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNFGMNWVRQAPGQGLEWMGWINNTYGESIYADDFKGR FVFSDDTSVSTAYLQINNLKAEDTAVYYCARGGVYGGYDAMDYWGQGTLLVTVSSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTFITISNLQPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NIKTEDTAWYYCVRHGFGNSYISYWAYWGQGTLLVTVSSGGGGSGGGSGQTVTTQEPSLTV PGGTVTLLTCGSSTGAWTSGNYPNWQQKPGQAPRGLIIGGTFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAYYYCVLWYSNRRWVFGGGTKLTVL	

[0760]

961	BCMA-97	BC	B12-33-G2- B2	VH CDR1	aa	NFDMA
962	BCMA-97	BC	B12-33-G2- B2	VH CDR2	aa	SITGGGDTYYADSVKG
963	BCMA-97	BC	B12-33-G2- B2	VH CDR3	aa	HGYDGYHILFDY
964	BCMA-97	BC	B12-33-G2- B2	VL CDR1	aa	RASQGTSNNNLN
965	BCMA-97	BC	B12-33-G2- B2	VL CDR2	aa	YTSNLQS
966	BCMA-97	BC	B12-33-G2- B2	VL CDR3	aa	QQFTSLPYT
967	BCMA-97	BC	VH		aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGDTYYADSVKG

[0761]

		B12-33-G2-B2			FT1SRDNAAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDWQGTIVTVSS
968	BCMA-97	BC	aa		DIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYTTSNLQSGVPSRFSGSGS
		B12-33-G2-B2			GTDTYLTISLQPEDPATYYCQQFTSLPYTFQGTKLEIK
		BC	aa		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTTGGGDTYYADSVKGR
969	BCMA-97	BC	aa		FT1SRDNAAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDWQGTIVTVSSGGGSGGGSGGG
		B12-33-G2-scFv			GSDIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYTTSNLQSGVPSRFSGSG
		B2			GSGTDYTLTISLQPEDPATYYCQQFTSLPYTFQGTKLEIK
					EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTTGGGDTYYADSVKGR
					FT1SRDNAAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDWQGTIVTVSSGGGSGGGSGGG
					GSDIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYTTSNLQSGVPSRFSGSG
					GSGTDYTLTISLQPEDPATYYCQQFTSLPYTFQGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK
970	BCMA-97 HL x CD3 HL	BC	双特异性	aa	LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN
		B2 HL	分子		NIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIISIWAYWQGTIVTVSSGGGSGGGSGQTVVTOEPSLTV
		x CD3 HL			PGGTVTLTCGSSTGAWTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIIGGTFLAPGTPARFSGSLLLGGKAALTLSGV
					QPEDEAFFYYCVLWYSNRRWVFGGGTKLTVL
971	BCMA-98	BC	VH CDR1	aa	NFDMA
		B12-33-A4-			

[0762]

		B2				
972	BCMA-98	BC	VH CDR2	aa	SIITGGGDTIYYADSVKG	
	B12-33-A4-	B2				
973	BCMA-98	BC	VH CDR3	aa	HGYYDGYHILFDY	
	B12-33-A4-	B2				
974	BCMA-98	BC	VL CDR1	aa	RANQGISNNLN	
	B12-33-A4-	B2				
975	BCMA-98	BC	VL CDR2	aa	YTTSNLQS	
	B12-33-A4-	B2				
976	BCMA-98	BC	VL CDR3	aa	QQFTSLPYT	
	B12-33-A4-	B2				
977	BCMA-98	BC	VH	aa	EWQLVESGGGLVQPGGSLRLISCAASGFTESNFDMAWVRQAPGKGILWWVSSILTTGGDTIYYADSVKG	
	B12-33-A4-	B2				
					FT1SRDNAAKSTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYDGYHLDYWGQGTILVTVSS	

[0763]

978	BCMA-98	BC	B12-33-A4- B2	VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRANQGISNNLNWYQQPKGAKPKLIYITSNLQSGVPSRFGSGS	
979	BCMA-98	BC	B12-33-A4- B2	scFv	aa	GTIDYTLTISIQLQPEDFATYICQQFTSLPYTFQGTKL.EIK	
980	BCMA-98 CD3 HL x CD3 HL	BC	B12-33-A4- B2 HL x CD3 HL		aa	EVQLVESEGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVWSSITITGGDTYYADSVKGR FT1S RDNAKSTL YLQMDSLR SEDTAVYYCVRHGGYDGYHLFDYWGQGT LVTVSSGGGSGGGGG GSDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRANQGISNNLNWYQQPKGAKPKLIYITSNLQSGVPSRFSGS GSGTDTYLTISIQLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFQGTKL.EIK	
981	BCMA-99	BC	B12-33-A5- B2	VH CDR1	aa	NFDMA	

982	BCMA-99	BC	B12-33-A5-B2	VH CDR2	aa	SIITGGGDTIYYADSVKKG
983	BCMA-99	BC	B12-33-A5-B2	VH CDR3	aa	HGYYDGYHILFDY
984	BCMA-99	BC	B12-33-A5-B2	VL CDR1	aa	RASQGISNNLN
985	BCMA-99	BC	B12-33-A5-B2	VL CDR2	aa	YTTSNLQS
986	BCMA-99	BC	B12-33-A5-B2	VL CDR3	aa	QQFTSLPYT
987	BCMA-99	BC	B12-33-A5-B2	VH	aa	EVQLVESGGGIIVQPGGSLRLISCAASGFTESNFDMAWVRQAPGKGGLVWVSSITITGGDTIYYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYDGYHLDYFDWQGQTLVTVSS
988	BCMA-99	BC		VL	aa	DIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGWPSRFSGSGS

[0764]

		B12-33-A5-B2			GTDYTITLSSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFQGQTKEIK
989	BCMA-99	BC B12-33-A5-B2	scFv aa		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSSIITGGDTIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSED TAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGGG GSDIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLLIYIYTTSNLIQSGVPSRFSGS GSGTDTYTLTSSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFQGQTKEIK
990	BCMA-99 HL x CD3 HL	BC B12-33-A5-B2 HL x CD3 HL	双特异性 分子	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSSIITGGDTIYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSED TAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGTILVTVSSGGGGSGGGGG GSDIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLLIYIYTTSNLIQSGVPSRFSGS GSGTDTYTLTSSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFQGQTKEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTENKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSNTAYLQMN NIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTILVTVSSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTIVTITCGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIIGGTKEFLAPGTPARFSGSLLGKAALTLSGV QPEDEAYYYCVLWYSNRWVFGGGTKEIK
991	BCMA-100	BC B12-33-A5-C10	VH CDR1 aa	aa	NFDMA
992	BCMA-100	BC B12-33-A5-	VH CDR2 aa	aa	SIITGGGDTIYADSVKGR

[0765]

		C10				
993	BCMA-100	BC	VH CDR3	aa	HGYYDGYHILFDY	
		B12-33-A5-C10				
994	BCMA-100	BC	VL CDR1	aa	RASQGISNNLN	
		B12-33-A5-C10				
995	BCMA-100	BC	VL CDR2	aa	YTTSNLQS	
		B12-33-A5-C10				
996	BCMA-100	BC	VL CDR3	aa	QQFAHLPYT	
		B12-33-A5-C10				
997	BCMA-100	BC	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTTGGDTYYADSVKGR	
		B12-33-A5-C10			FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYDGYHILFDYWGQGTIVTVSS	
998	BCMA-100	BC	VL	aa	DIQMTQSPSSMSASVCDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKSLIYYTSNLQSGWPSRSGSGS	
		B12-33-A5-C10			GTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFAHLPYTFGQGTKLEIK	

[0766]

999	BCMA-100	BC B12-33-A5- C10	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWRQAPGKGLVWVSSSIITGGDDITYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDITAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSMSASVGDRVITICRASQGISNNLNWYQQKPGKAPSKLIIYITSNLIQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISLQPEDFATYYCQQFAHLPYTFQGQTKEIK
1000	BCMA-100 HL x CD3 HL	BC B12-33-A5- C10 HL x CD3 HL	双特异性 分子	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWRQAPGKGLVWVSSSIITGGDDITYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMDSLRSEDITAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSMSASVGDRVITICRASQGISNNLNWYQQKPGKAPSKLIIYITSNLIQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISLQPEDFATYYCQQFAHLPYTFQGQTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFENKYAMNNWVRQAPGKGLEWVAIRSKYNNYATYYADSVVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWQGQTLVTVSSGGGSGGGSQTVTQEPLTIVS PGGTIVTILTCGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLLIGGTKEFLAPGTPARFSGSLLGKAALTLSGV QPEDEAYYYCVLWYSNRRWVFGGTKLTVL
1001	人 BCMA		人	na	atgttgagatggctggcagtgtccaaaatgaatatttgcacgtttgcattgtgcatac cttgtcaacttcgtatgtttcttotaataactcctccttaacatgtcagcgttattgtaaatgcacgtgt gaccaattcagtgaaaggaaacgcgatctcgacactctggactgtttgcataaggaagataaaactctgaaccattaaaggacgagttta ttggcagtttcgtctaattgtttgcataatgcacgtttgcataacattgcacccatggaaaaggcaggactgttatg aaaacacaggatcaggctccctggcatggcttaacattgcacccatggaaaaggcaggactgttatg aattattctcccgaggccctcgaggatcacacggctcgaggatcacacggatggaaatgcacccatgttatg aaaccggaaaggctcgtaccattgcacccatgttatggaaaaggcaggactgttatg

[0767]

[0768]

			gcagttttcgcttaacgttttgcataaggaagatgagactctgaaaccattaaaggatgagttaaaa acacaggattcaggctcctggcatggcttaacattgaaacctggaaaaggcaggactggatgaaat tgtttccaaaggaggcctggagttcacacggttggaaagaatgcacctgtgatcaagaataaaa ccaaaggttgattctgaccatgtttcccaactccagccatggggaaaggccaaaccattctcgatca ccacgaaaacaaatgactattgcaatagccctgtcagctgtttgatgatgagatgagaaatc aatttcgtcttagttaa	
1006	猕猴 BCMA	恒河猴	aa	MLQMARQCSQNEYFDSLILHDCKPQCLRCSSTPPLTCQRYCNASMTNSVKGMNAILWTCCLGLSLIISL AVFVLTFLLRKMSSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKGRGTGDETVLPRGLYEYVEECTCEDIKNK PKVDSDHCFPLPAMEEGATILVUTTKNDYCNSLSAALSUTELEKSISAR
1007	hu BCMA ECD = SEQ ID NO: 1002 的 1-54 位	人	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLILHAC1PCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA
1008	mu BCMA ECD = SEQ ID NO: 1004 的 1-49 位	鼠	aa	MAQQCFHSEYFDSLILHACKPCHLRCNSNPATCQPYCDPSVTSSVKGTYT
1009	hu BCMA ECD / E1	嵌合的 mu / mu	aa	MAQQCSQNEYFDSLILHAC1PCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA
1010	hu BCMA ECD / E2	鼠 mu / mu	aa	MLQMAGQCFHSEYFDSLILHAC1PCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA
1011	hu BCMA ECD / E3	鼠 mu / mu	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLILHAC1PCCHLRCNSNPATCQPYCNASVTNSVKGTNA

[0769]

1012	hu BCMA ECD / E4 鼠	嵌合的 hu / mu	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLHLAC1PCQLRCSSNTPPLTCQRYCDPSVTSSVKGTYT
1013	hu BCMA ECD / E5 鼠	嵌合的 hu / mu	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLHLACKPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA
1014	hu BCMA ECD / E6 鼠	嵌合的 hu / mu	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLHLAC1PCPLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA
1015	hu BCMA ECD / E7 鼠	嵌合的 hu / mu	aa	MLQMAGQCSQNEYFDSLHLAC1PCPLRCSSNTPPLTCQPYCNASVTNSVKGTNA
1016	hu BCMA 表位簇 3	人	aa	CQLRCSSNTPPLTCQRYC
1017	mac BCMA 表位簇 3	猕猴	aa	CQLRCSSNTPPLTCQRYC
1018	hu BCMA 表位簇 1	人	aa	MLQMAGQ
1019	hu BCMA 表位簇 4	人	aa	NASVTNSVKGTNA
1020	mac BCMA 表位簇 1	猕猴	aa	MLQMARQ
1021	mac BCMA 表位簇 4	猕猴	aa	NASMTNSVKGMNA
1022	BCMA-101	BC 5G9	VH CDR1	GTTFSNYDMA
1023	BCMA-101	BC 5G9	VH CDR2	SLITSGGDNTYRDSVKG

[0770]

1024	BCMA-101	BC 5G9	VH CDR3	aa	HDYDGSYGFAY
1025	BCMA-101	BC 5G9	VL CDR1	aa	KASQSVGINV
1026	BCMA-101	BC 5G9	VL CDR2	aa	GASN
1027	BCMA-101	BC 5G9	VL CDR3	aa	LQYGSIPFT
1028	BCMA-101	BC 5G9	VH	aa	EVQLVESGGGLVQPGRLSLKSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPTKGLEWVASLITSGGDNYYRDSVKG
					FTVSRDNAAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCVRHDYDGSYGFAYWGQGTIVTVSS
1029	BCMA-101	BC 5G9	VL	aa	ETVMTQSPTSMSTSIGERVTLNCKASQSVGINV
					DWYQQTPGQSPKLLIYGA
					NRHTGV
					PDRTGSGF
1030	BCMA-101	BC 5G9	scFv	aa	EVQLVESGGGLVQPGRLSLKSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPTKGLEWVASLITSGGDNYYRDSVKG
					FTVSRDNAAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCVRHDYDGSYGFAYWGQGTIVTVSSGGGGGG
					GGSETVMTQSPTSMSTSIGERVTLNCKASQSVGINV
					DWYQQTPGQSPKLLIYGA
					SNRHTGV
					PDRTG
					SGFGRDFTLTISNVEAEDLAVYCLQYGSILPFTFGSGTKE
1031	BCMA-102	BC 244-A7	VH CDR1	aa	GYTFTNHIIH
1032	BCMA-102	BC 244-A7	VH CDR2	aa	YINPYNDTTEYNEKF
1033	BCMA-102	BC 244-A7	VH CDR3	aa	DGYYRDMWDY

[0771]

1034	BCMA-102	BC 244-A7	VL CDR1	aa	RASQDISNYLN
1035	BCMA-102	BC 244-A7	VL CDR2	aa	YTTSRLHS
1036	BCMA-102	BC 244-A7	VL CDR3	aa	QQGNTL.PWT
1037	BCMA-102	BC 244-A7	VH	aa	EVQLVEQSGGPVELVKPGASVKMSCKASGYTFTNHI.IHWTVKQKPGQGLEWIGYINPYNDDETEYNEKEFKG KATLTSOKSSTTAYMELSSLTSEDSAVYYCARDGYYRDMVMDYWGQGTTVTVSS
1038	BCMA-102	BC 244-A7	VL	aa	ELVMTQTPSSLASASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLIIYTSRLHSGVPSRFSGSGS GTDYSLTISNLQEDIATYFCQQGNTL.PWTFGGGTKLEIK
1039	BCMA-102	BC 244-A7	scFv	aa	EVQLVEQSGGPVELVKPGASVKMSCKASGYTFTNHI.IHWTVKQKPGQGLEWIGYINPYNDDETEYNEKEFKG KATLTSOKSSTTAYMELSSLTSEDSAVYYCARDGYYRDMVMDYWGQGTTVTSSGGGGGGGG GGSELVMTQTPSSLASASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLIIYTSRLHSGVPSRFSGSG SGSGTDXSILTISNLQEDIATYFCQQGNTL.PWTFGGGTKLEIK
1040	BCMA-103	BC 263-A4	VH CDR1	aa	GTTFSNYDMA
1041	BCMA-103	BC 263-A4	VH CDR2	aa	SISTRGDTITSYRDSVKG
1042	BCMA-103	BC 263-A4	VH CDR3	aa	QDYYTDYMGFAY
1043	BCMA-103	BC 263-A4	VL CDR1	aa	RASEDIYNGLA

[0772]

1044	BCMA-103	BC 263-A4	VL CDR2	aa	GASSILQD
1045	BCMA-103	BC 263-A4	VL CDR3	aa	QQSYKYPLT
1046	BCMA-103	BC 263-A4	VH	aa	EVQLVEEESGGGLLQPGRSLKLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPTKGLEWVASISTRGDIITSYRDSVKGRFTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCARQDYYTDYMGFAYWQGTLVTVSS
1047	BCMA-103	BC 263-A4	VL	aa	ELVMTQSPASLSSASILGETVTIECRASEDIYNGLAWYQQKPGKSPQLLIYGASSLQDGVPSPRSFGSGSGTQYSIKISGMQPEDEANYFCQQSYKYPLTFGSGTKLELK
1048	BCMA-103	BC 263-A4	scFv	aa	EVQLVEEESGGGLLQPGRSLKLSCAASGFTFSNYDMAWVRQAPTKGLEWVASISTRGDIITSYRDSVKGRFTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCARQDYYTDYMGFAYWQGTLVTVSSGGGGGGGGSGELVMTQSPASLSSASILGETVTIECRASEDIYNGLAWYQQKPGKSPQLLIYGASSLQDGVPSPRSFGSGSGTQYSIKISGMQPEDEANYFCQQSYKYPLTFGSGTKLELKGS
1049	BCMA-104	BC 271-C3	VH CDR1	aa	GFTFSNFDMA
1050	BCMA-104	BC 271-C3	VH CDR2	aa	SITTTGGGDTYYRDSVKG
1051	BCMA-104	BC 271-C3	VH CDR3	aa	HGYYDGYHILFDY
1052	BCMA-104	BC 271-C3	VL CDR1	aa	RASQGISNYL
1053	BCMA-104	BC 271-C3	VL CDR2	aa	YTSNLQS

[0773]

1054	BCMA-104	BC 271-C3	VL CDR3	aa	QQDISSYT
1055	BCMA-104	BC 271-C3	VH	aa	EVQLVEESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNFDMAWQAPTRGLEWVASITGGDTYRDSVKGRFTISRDNAKSTLVLQMDSLRSEDTATYYCVRHGYYDGHLFDYWGQGASVTVSS
1056	BCMA-104	BC 271-C3	VL	aa	ELVMTQTPSSMPASILGERVTISCRASQGISNYLNWYQQKPDGTTIKPLIYTSNLQSGVPSRFSGSGS
1057	BCMA-104	BC 271-C3	scFv	aa	GTDYSLTINSLEPEDFAVYYCQQYDISSYTFGAGTKLEIK
					EVQLVEESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNFDMAWQAPTRGLEWVASITGGDTYRDSVKGRFTISRDNAKSTLVLQMDSLRSEDTATYYCVRHGYYDGHLFDYWGQGASVTVSSGGGGGGGGGGCGGSELVMTQTPSSMPASILGERVTISCRASQGISNYLNWYQQKPDGTTIKPLIYTSNLQSGVPSRFSRSGSGSGTDSLTINSLEPEDFAVYYCQQYDISSYTFGAGTKLEIK
1058	BCMA-105	BC 265-E5	VH CDR1	aa	GFTFSNFDMA
1059	BCMA-105	BC 265-E5	VH CDR2	aa	SITGGGDTYRDSVKG
1060	BCMA-105	BC 265-E5	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
1061	BCMA-105	BC 265-E5	VL CDR1	aa	RASQGISNHLN
1062	BCMA-105	BC 265-E5	VL CDR2	aa	YTSNLQS
1063	BCMA-105	BC 265-E5	VL CDR3	aa	QQYDSFPLT

[0774]

1064	BCMA-105	BC 265-E5	VH	aa	EVQLVEESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPTRGLEWASITGGDTYRDSVKG RFTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCVRHGYYDGYHLFDWQGTLWTVSS
1065	BCMA-105	BC 265-E5	VL	aa	ELVMTQTPSSMPASIGERVITSCRASQGISNHLNWYQQKPDGTIKPLIYTTSNLQSGVPSRFSGS GTDYSLTISLEPEDFAMYCCQYDSFPLTFGSGTKEIK
1066	BCMA-105	BC 265-E5	scFv	aa	EVQLVEESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPTRGLEWASITGGDTYRDSVKG RFTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCVRHGYYDGYHLFDWQGTLWTVSSGGGGGGGG GGSELVMTQTPSSMPASIGERVITSCRASQGISNHLNWYQQKPDGTIKPLIYTTSNLQSGVPSRFS SGSGTDSLTISLEPEDFAMYCCQYDSFPLTFGSGTKEIK
1067	BCMA-106	BC271-B12	VH CDR1	aa	GFTFSNFDMA
1068	BCMA-106	BC271-B12	VH CDR2	aa	SITGGDTYRDSVKG
1069	BCMA-106	BC271-B12	VH CDR3	aa	HGYYDGYHLFDY
1070	BCMA-106	BC271-B12	VL CDR1	aa	RASQGISNNLN
1071	BCMA-106	BC271-B12	VL CDR2	aa	YTSLNQ
1072	BCMA-106	BC271-B12	VL CDR3	aa	QQFDTSPYT
1073	BCMA-106	BC271-B12	VH	aa	EVQLVEESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPTRGLEWASITGGDTYRDSVKG RFTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCVRHGYYDGYHLFDWQGVMWTVSS

[0775]

1074	BCMA-106	BC271-B12	VL	aa	ELVMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGTSNNNNLNNWYQQKPDGT1KPLIYYSNLTQSGVPSRFGSGSGS GTDYSLTISLEPEDFAMYCCQFDTSPYTFGAGTKLEIK
1075	BCMA-106	BC271-B12	scFv	aa	EVQLVEEESGGGLVQPGRLSLKLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPTRGLEWVASITGGDITYRDSWKG RFTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCVRHGYDGYHLFDYWGQGVMTVSSGGGGGGGGGG GGSEIUVMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGTSNNNNLNNWYQQKPDGT1KPLIYYSNLTQSGVPSRFGSG SGSGTDYSLTISLEPEDFAMYCCQFDTSPYTFGAGTKLEIK
1076	BCMA-107	BC 247-A4	VH CDR1	aa	GYSFPDYYIN
1077	BCMA-107	BC 247-A4	VH CDR2	aa	WIYFASGNSEYNE
1078	BCMA-107	BC 247-A4	VH CDR3	aa	LYDYDWYFDV
1079	BCMA-107	BC 247-A4	VL CDR1	aa	RSSQSLVHSNGNTYLI
1080	BCMA-107	BC 247-A4	VL CDR2	aa	KVSNRFS
1081	BCMA-107	BC 247-A4	VL CDR3	aa	SQSTHVPYT
1082	BCMA-107	BC 247-A4	VH	aa	EVQLVEQSGPELVKPGASVKISCKVSGYSEPDYYINWVKQRPGQGLEWIGWITYFASGNSEYNERFTG KATLTVDTSSNTAYMQLSSLTSEDTAVYFCASLYDYYDWYFDVWGQGTTVTVSS
1083	BCMA-107	BC 247-A4	VL	aa	ELVMTQTPPLSLPVSLGDQASISCRSSSQSLWHSNGNTYLNHWYLQKPGQSPKILLYKVSNRFTSGVPDF SGSGSGADFTLKISRVEAEDLGVYFCQSSTHVPYTFGGGTKLEIK

[0776]

1084	BCMA-107	BC 247-A4	scFv	aa	EVQLVEQSGGPVELVKPGASVKISCKVSGYSEFPDYIINWVKQRPGQGLEWIGWIYFASGNSEYNERFTG KATLTVDTSSNTAYMQLSSLTSEDTAVYFCASLYDYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDR SELVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSILVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDR FSGSGGADFTLKISRVEAEDLGVYFCQSSTHVPYTFGGTKLEIK
1085	BCMA-108	BC 246-B6	VH CDR1	aa	GYSFPDYYIN
1086	BCMA-108	BC 246-B6	VH CDR2	aa	W1YFASGNSEYNE
1087	BCMA-108	BC 246-B6	VH CDR3	aa	IYDYDWFDV
1088	BCMA-108	BC 246-B6	VL CDR1	aa	RSSQSLVHSNGNTYLH
1089	BCMA-108	BC 246-B6	VL CDR2	aa	KYSNRFS
1090	BCMA-108	BC 246-B6	VL CDR3	aa	FQGSHVPWT
1091	BCMA-108	BC 246-B6	VH	aa	EVQLVEQSGGPQLVKPGASVKISCKVSGYSEFPDYIINWVKQRPGQGLEWIGWIYFASGNSEYNERFTG KATLTVDTSSNTAYMQLSSLTSEDTAVYFCASLYDYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPGRF
1092	BCMA-108	BC 246-B6	VL	aa	ELVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSILVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPGRF SGSGSGTDEFTLKINRVEAEDLGVYCFQGSHVPWTFGGGTKLEIK
1093	BCMA-108	BC 246-B6	scFv	aa	EVQLVEQSGGPQLVKPGASVKISCKVSGYSEFPDYIINWVKQRPGQGLEWIGWIYFASGNSEYNERFTG KATLTVDTSSNTAYMQLSSLTSEDTAVYFCASLYDYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPGRF

		SELVMTQTPPLSLPVSLQDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPPKLLIYKVSNRFSGVPGRFSGSGSGTIDFTLKRINRVEAEDLGVYYCFQGSHVPWTFGGGTKLEIK
--	--	---

[0777]

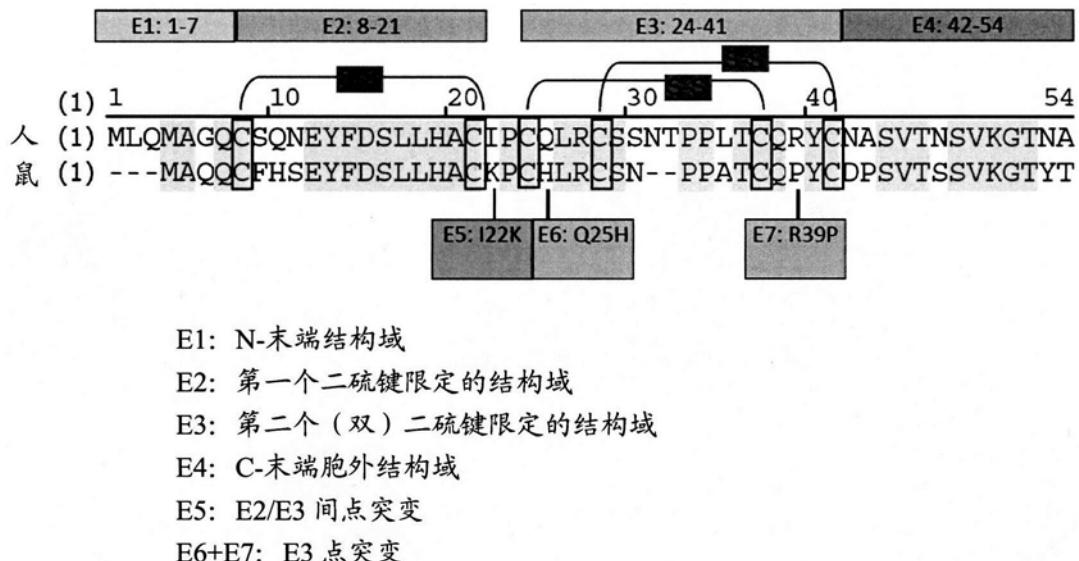


图1

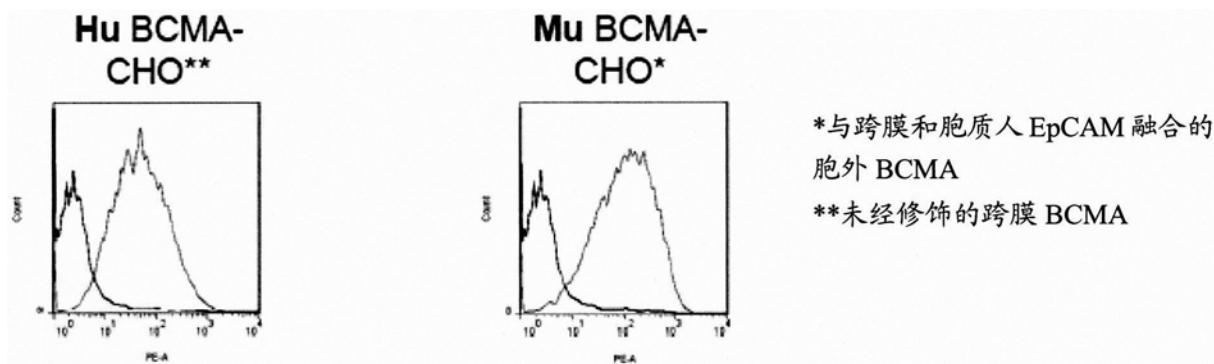


图2a

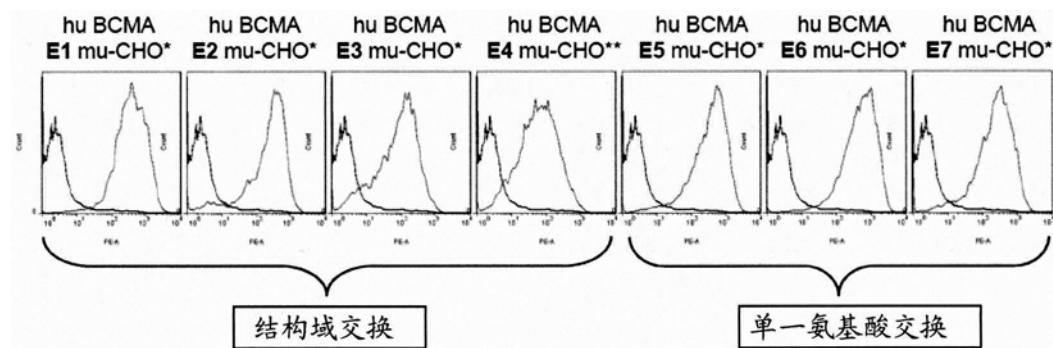


图2b

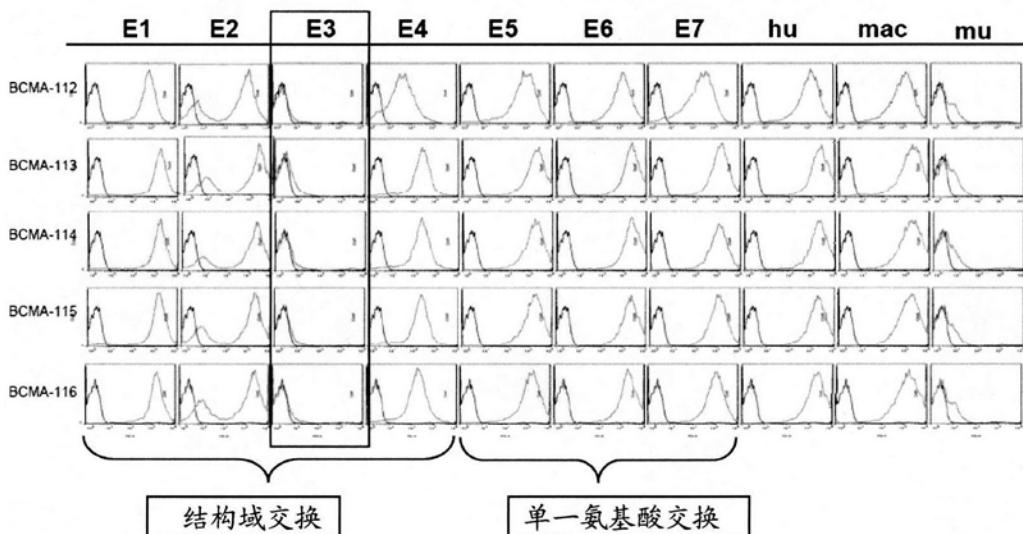
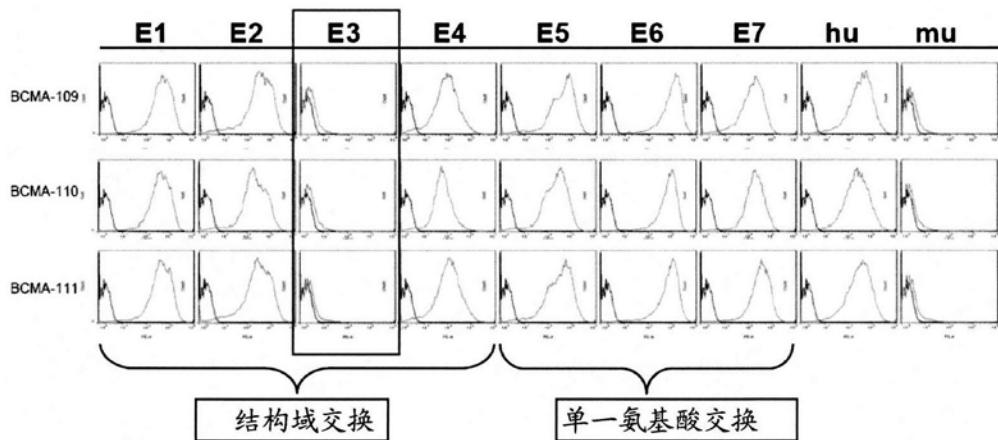


图3

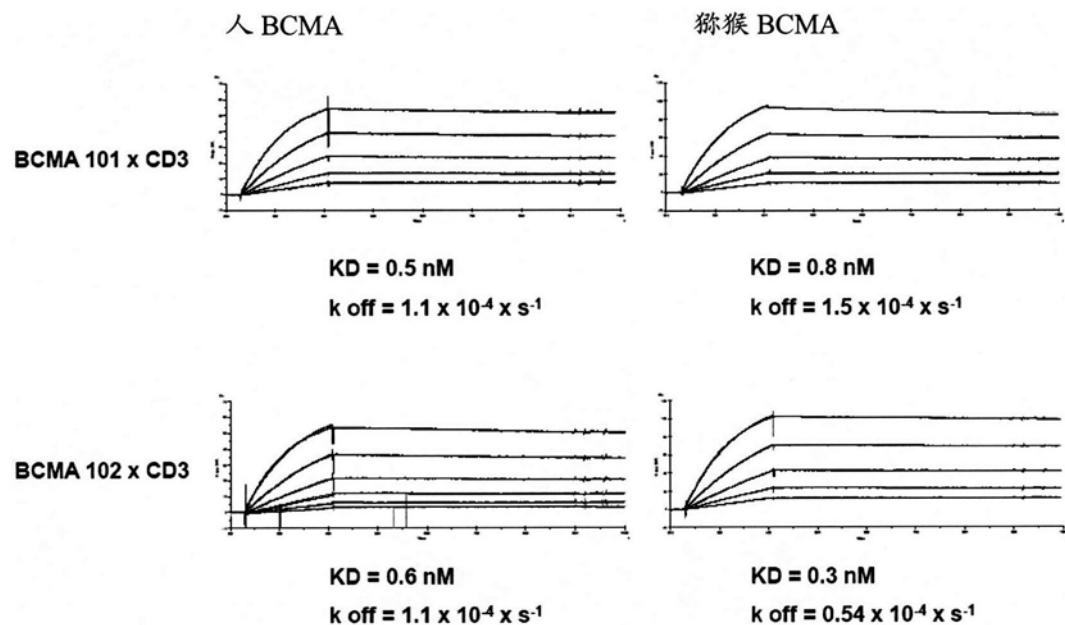


图4

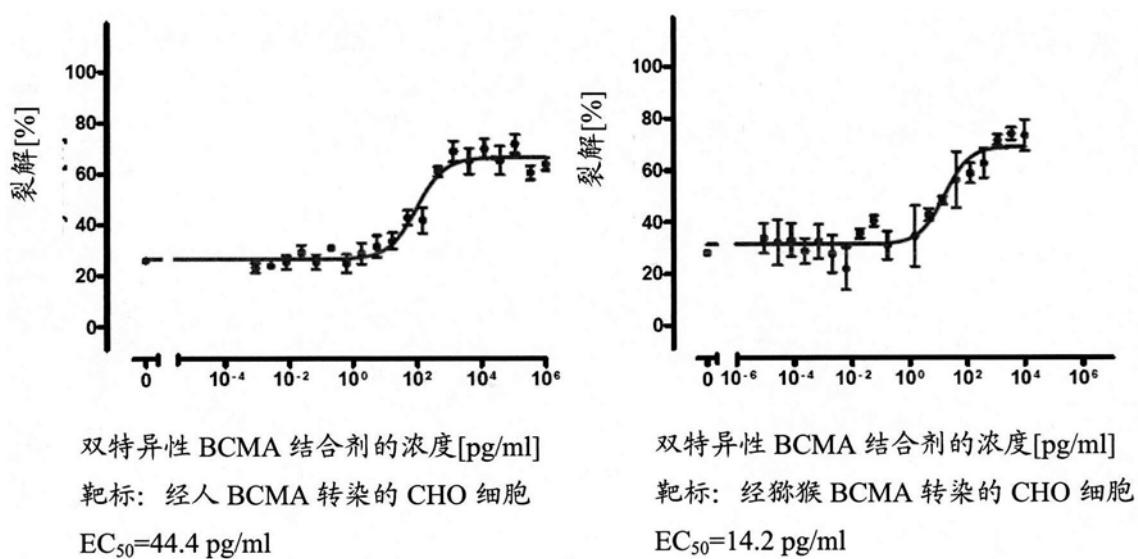


图5

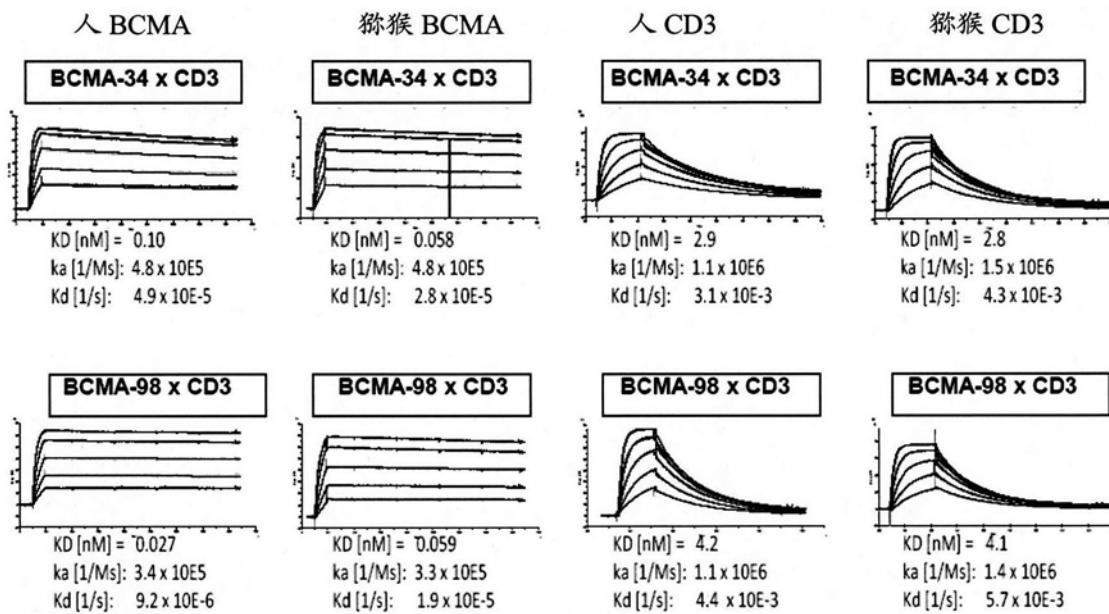
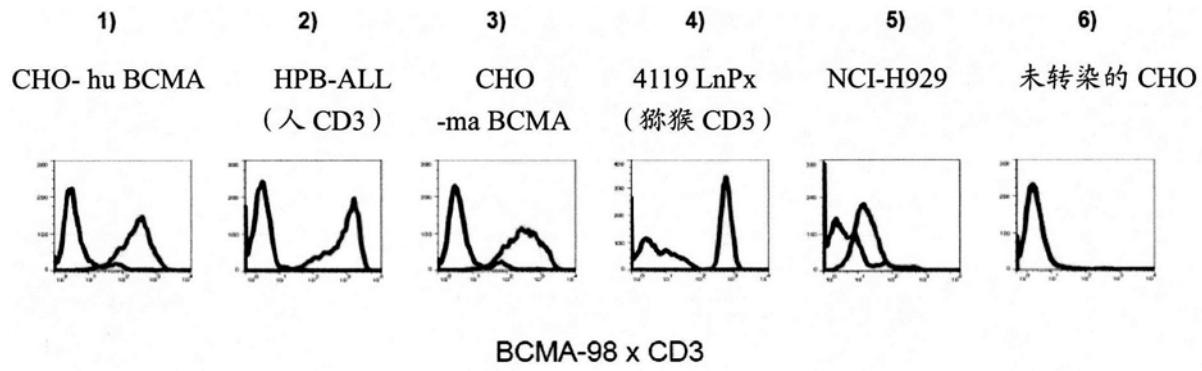


图6



BCMA-98 x CD3

图7

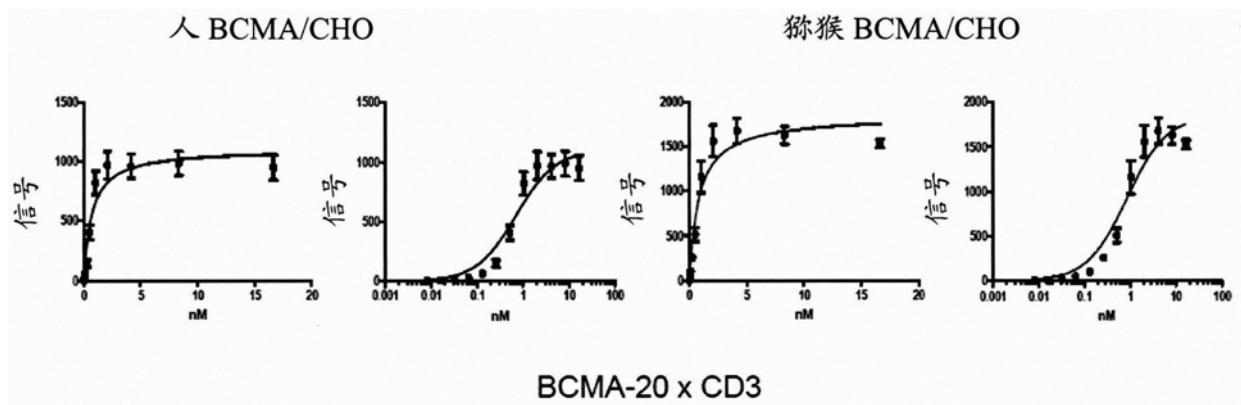


图8

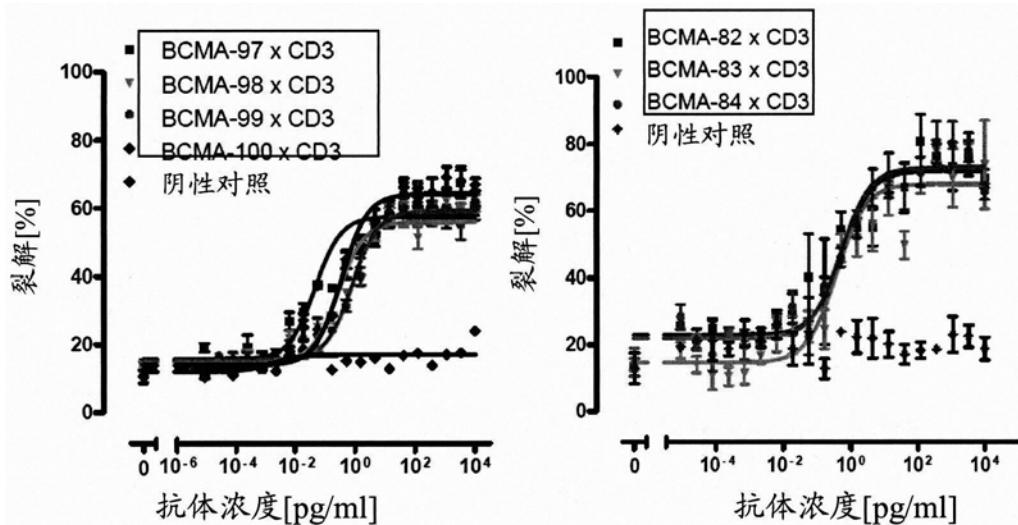


图9

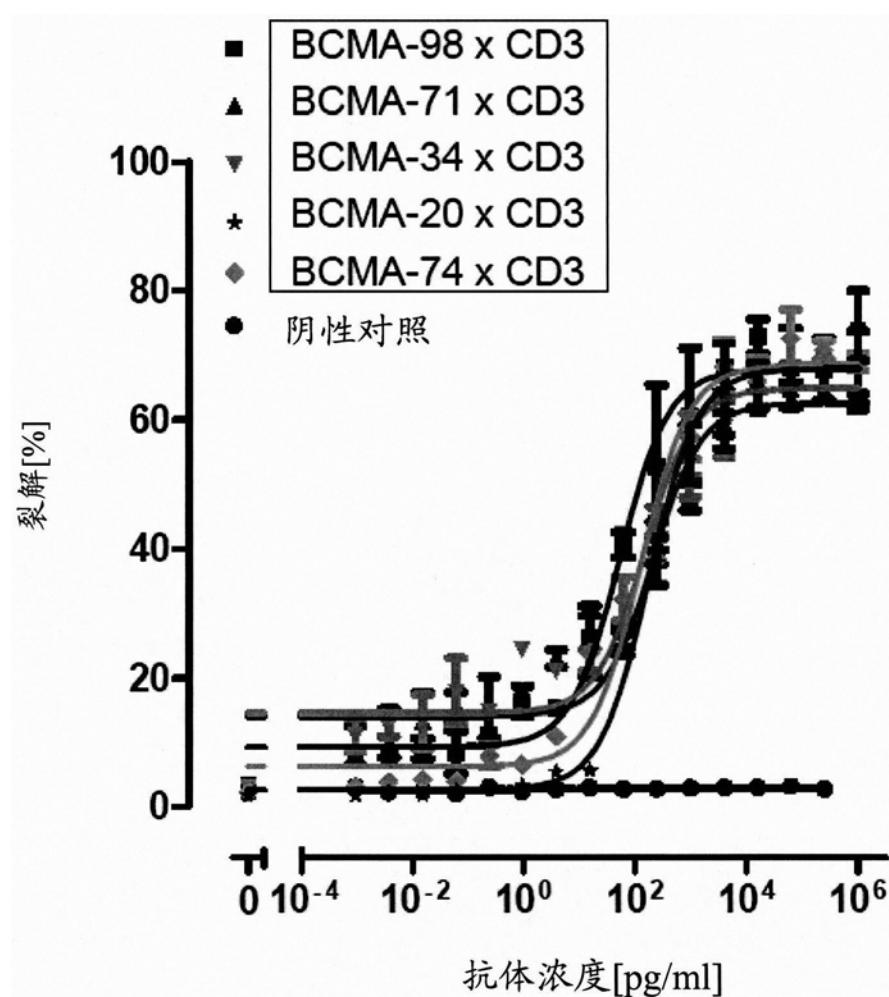


图10

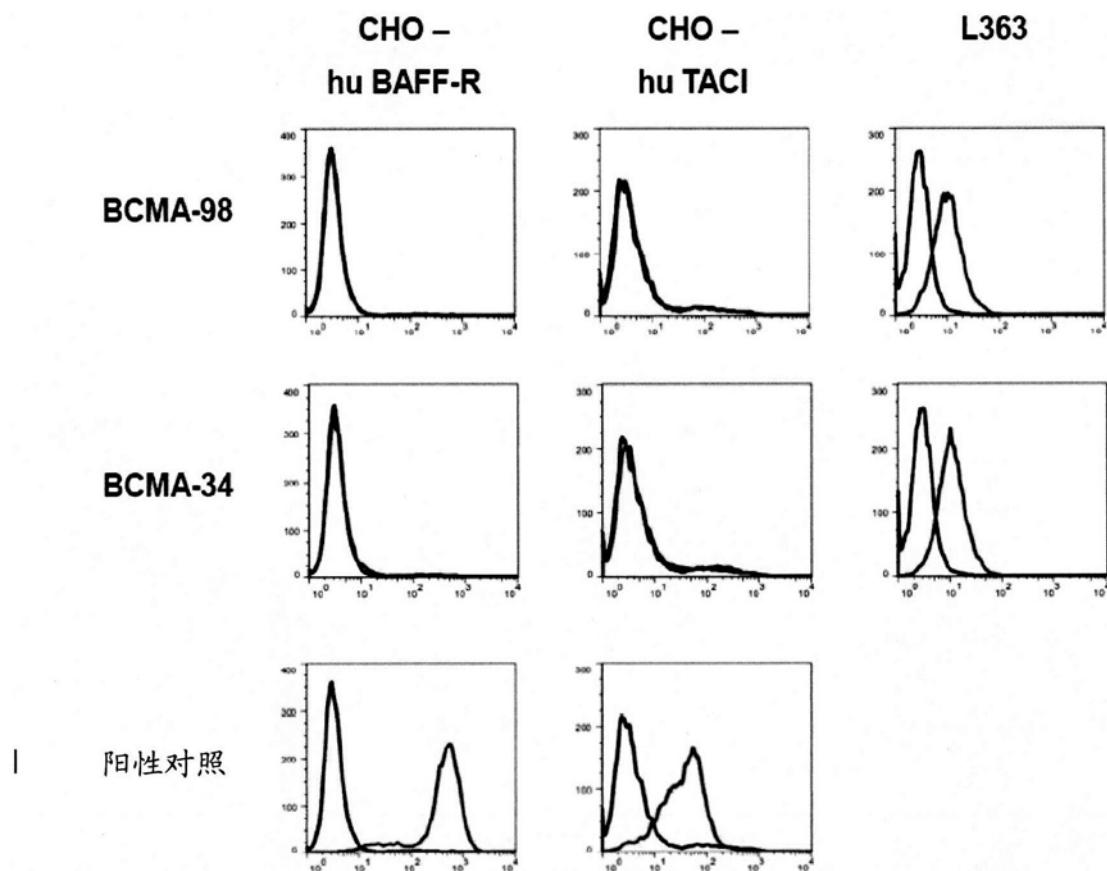


图11

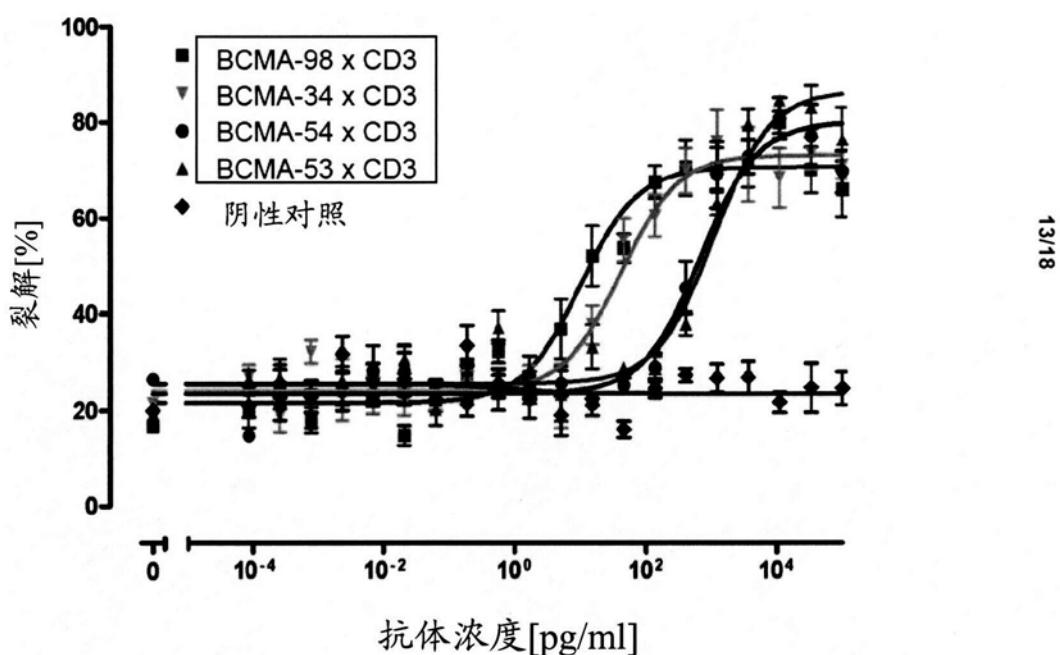


图12

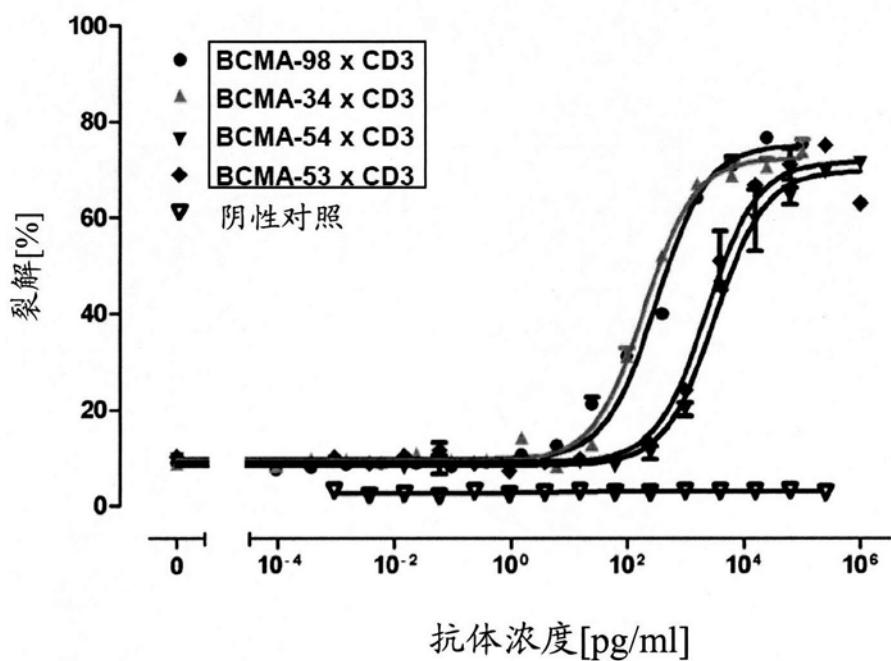


图13

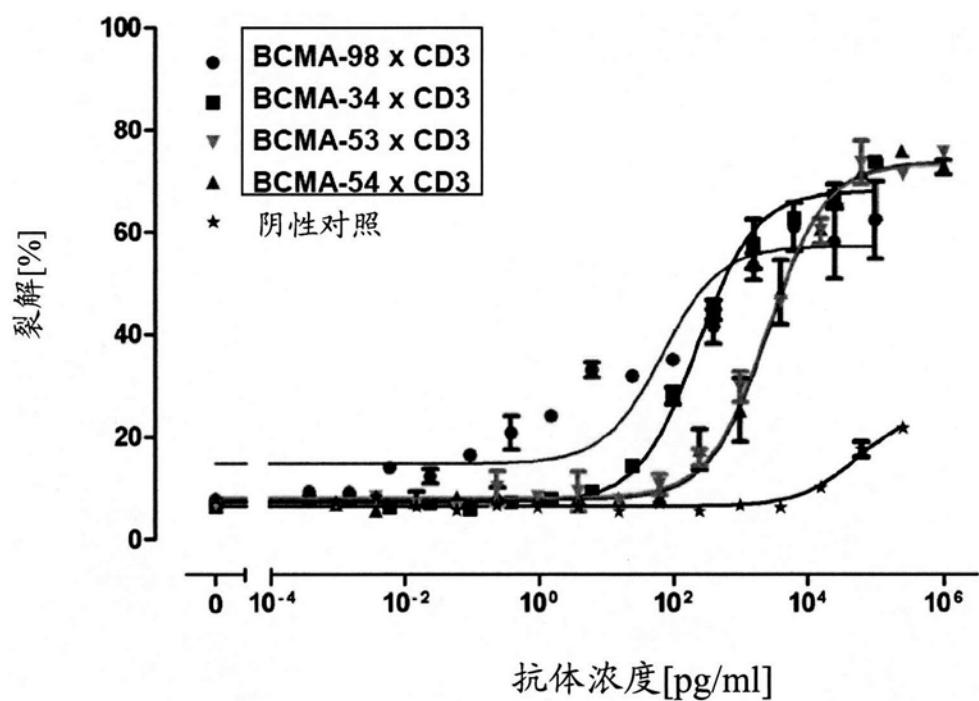


图14

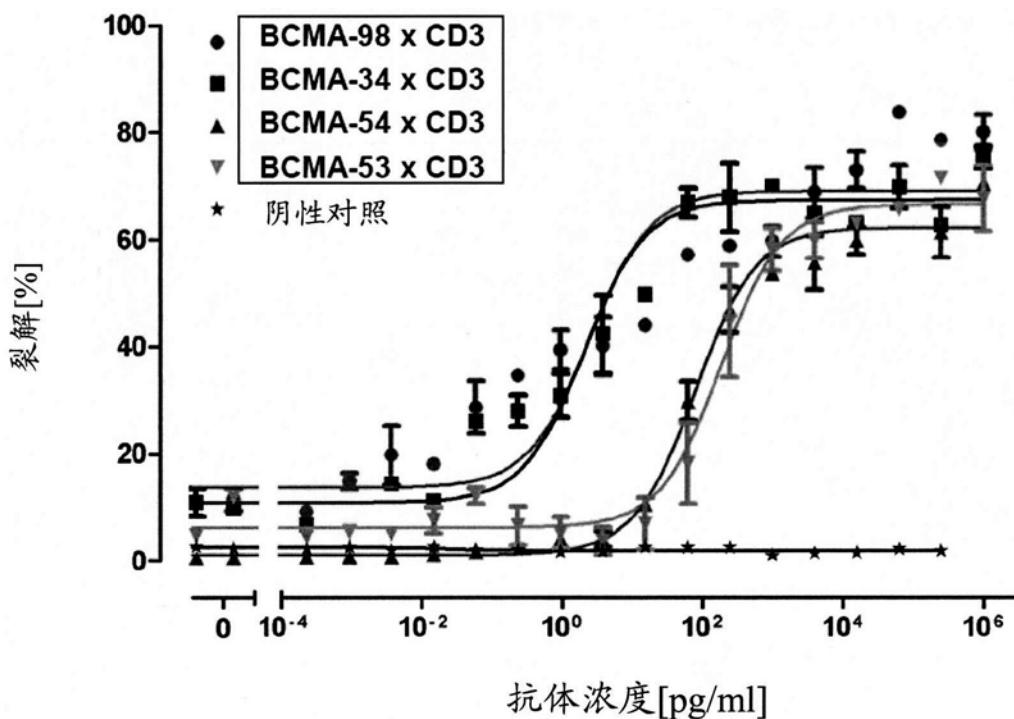


图15

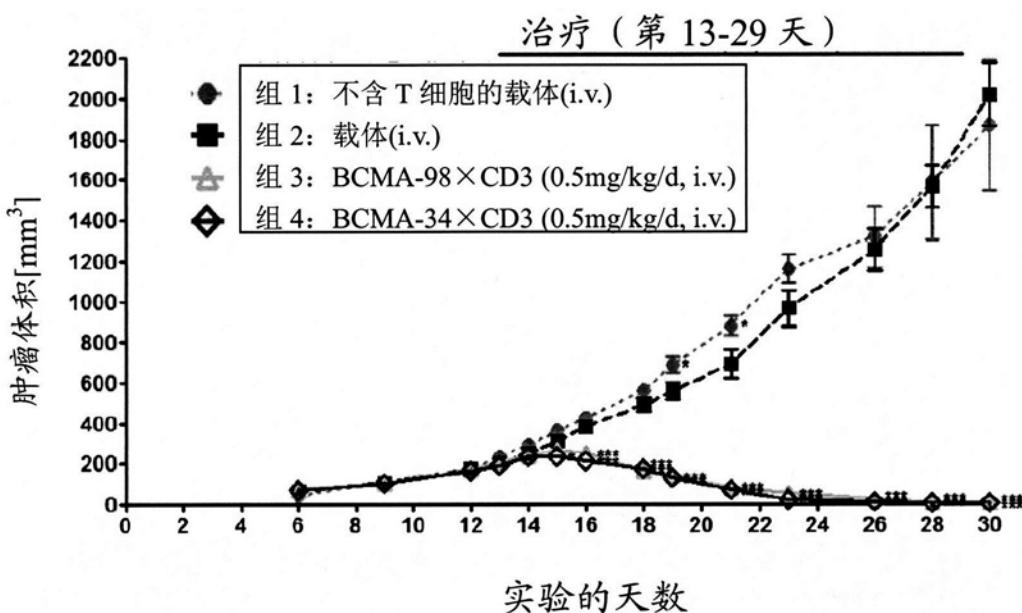


图16

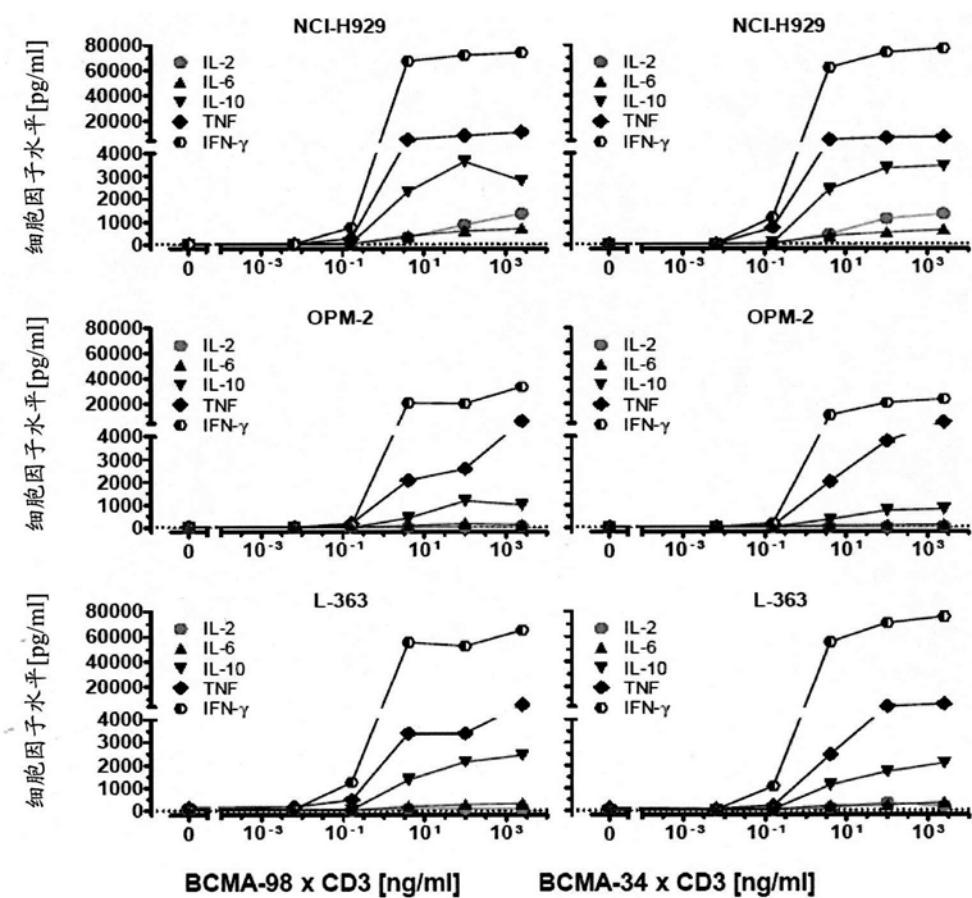


图17