



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111094353 A

(43)申请公布日 2020.05.01

(21)申请号 201880060047.3

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所  
11105

(22)申请日 2018.09.12

代理人 曹立莉

(30)优先权数据

62/558,608 2017.09.14 US

(51)Int.Cl.

*G07K 16/28*(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.03.16

*A61K 47/68*(2006.01)

*A61K 39/395*(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2018/056969 2018.09.12

*A61P 35/00*(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/053613 EN 2019.03.21

(71)申请人 葛兰素史密斯克莱知识产权发展有  
限公司

地址 英国米德尔塞克斯

(72)发明人 A.胡斯 S.坎德卡尔 P.梅斯  
J.奥帕林斯卡

权利要求书2页 说明书27页  
序列表13页 附图1页

(54)发明名称

用于癌症的组合治疗

(57)摘要

本文公开了治疗癌症,如多发性骨髓瘤的方法,其涉及抗BCMA抗原结合蛋白(例如,抗BCMA抗体)和免疫调节剂(例如针对ICOS的试剂或抗CD38抗原结合蛋白)的组合。

1. 在需要的受试者中治疗癌症的方法,包括施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗原结合蛋白和针对ICOS的试剂的组合。

2. 在需要的受试者中治疗癌症的方法,包括施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗原结合蛋白和抗CD38抗原结合蛋白的组合。

3. 权利要求1或权利要求2所述的方法,其中所述抗BCMA抗原结合蛋白包括包含与SEQ ID NO:1所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRH1;包含与SEQ ID NO:2所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRH2;包含与SEQ ID NO:3所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRH3;包含与SEQ ID NO:4所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRL1;包含与SEQ ID NO:5所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRL2;和包含与SEQ ID NO:6所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRL3。

4. 权利要求1至3任一项所述的方法,其中所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗体,该抗体包括包含与SEQ ID NO:7所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的重链可变区(VH);和包含与SEQ ID NO:8所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变区(VL)。

5. 权利要求1至4任一项所述的方法,其中所述抗BCMA抗原结合蛋白为包含与细胞毒素缀合的抗体的免疫缀合物。

6. 权利要求5所述的方法,其中所述细胞毒素选自MMAE或MMAF。

7. 权利要求1和3-5任一项所述的方法,其中所述针对ICOS的试剂为抗ICOS抗体。

8. 权利要求7所述的方法,其中所述抗ICOS抗体为ICOS激动剂。

9. 权利要求7或8所述的方法,其中所述抗ICOS抗体包括包含与SEQ ID NO:13所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRH1;包含与SEQ ID NO:14所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRH2;包含与SEQ ID NO:15所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRH3;包含与SEQ ID NO:16所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRL1;包含与SEQ ID NO:17所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRL2;和包含与SEQ ID NO:18所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRL3。

10. 权利要求7或8所述的方法,其中所述抗ICOS抗体包括包含与SEQ ID NO:19所述的氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列的VH结构域;和包含与SEQ ID NO:20所述的氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列的VL结构域。

11. 权利要求1和3-10任一项所述的方法,其中所述针对ICOS的试剂包括包含S228P突变和L235E突变的Fc区。

12. 权利要求2所述的方法,其中抗CD38抗原结合蛋白为抗CD38抗体。

13. 权利要求12所述的方法,其中所述抗CD38抗体为达雷木单抗。

14. 权利要求1至13任一项所述的方法,其中所述癌症选自多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性白血病和非霍奇金淋巴瘤。

15. 用于治疗癌症的组合,其中所述组合包含抗BCMA抗原结合蛋白和针对ICOS的试剂。

16. 用于治疗癌症的组合,其中所述组合包含抗BCMA抗原结合蛋白和抗CD38抗原结合蛋白。

17. 组合在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述组合包含抗BCMA抗原结合蛋白和针对ICOS的试剂。

18. 组合在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述组合包含抗BCMA抗原结合蛋白和抗CD38抗原结合蛋白。

19. 用于治疗癌症的试剂盒,其包含:

(i) 抗BCMA抗原结合蛋白;

(ii) 当与针对ICOS的试剂组合时用于治疗癌症的说明书。

20. 用于治疗癌症的试剂盒,其包含:

(i) 抗BCMA抗原结合蛋白;

(ii) 当与抗CD38抗原结合蛋白组合时用于治疗癌症的说明书。

## 用于癌症的组合治疗

### [0001] 序列表

[0002] 本申请包含序列表,该序列表已以ASCII格式电子提交,并通过引用整体并入本文。所述ASCII副本创建于2018年9月10日,名为PU66430\_WO\_SL.txt,大小为21,096字节。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及在受试者中治疗癌症的方法。特别是,本发明涉及用于治疗癌症的抗BCMA抗原结合蛋白和免疫调节剂的组合。

### 背景技术

[0004] 多发性骨髓瘤(MM)是一种无法治愈的恶性肿瘤,占有所有癌症的1%和所有血液系统恶性肿瘤的10%。已评估了多种药物和联合疗法,并发现其可有效治疗多发性骨髓瘤(National Comprehensive Cancer Network,2016;Moreau,San Miguel等人,2017)。但是,大多数(如果不是全部)患者不可避免地复发(Richardson,Barlogie等人,2003;Richardson,Barlogie等人,2006;Jagannath,Barlogie等人,2008)。

[0005] 出现了三种和四种药物的组合用于先前接受过治疗的MM患者,但是这些方案可能会受到毒性作用的限制(National Comprehensive Cancer Network,2016)。需要可以与现有疗法结合而又不增加严重毒性的具有新作用机制的药物。因此,迫切需要开发一种作用机制不重叠的治疗组合,并在这种情况下可以将与先前治疗的交叉抗性降至最低。

### 发明内容

[0006] 本公开涉及在受试者例如人中治疗癌症的方法。特别是,本发明涉及抗BCMA抗原结合蛋白如抗体和免疫调节剂的组合,其用于治疗癌症。在一个实施方案中,所述癌症选自多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性白血病和非霍奇金淋巴瘤。

[0007] 本文提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,包括施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗原结合蛋白和免疫调节剂的组合。在一个实施方案中,所述免疫调节剂为针对ICOS的试剂,如抗ICOS抗体。在另一方面,所述抗ICOS抗体为ICOS激动剂。

[0008] 在另一实施方案中,所述免疫调节剂为抗CD38抗原结合蛋白,如达雷木单抗。

[0009] 本文还提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,包括施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗原结合蛋白和免疫调节剂的组合,其中所述抗体包括包含与SEQ ID NO:1所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRH1;包含与SEQ ID NO:2所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRH2;包含与SEQ ID NO:3所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRH3;包含与SEQ ID NO:4所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRL1;包含与SEQ ID NO:5所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRL2;和包含与SEQ ID NO:6所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRL3。

[0010] 本文还提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,包括施用治疗有效剂量的包含抗

BCMA抗原结合蛋白和免疫调节剂的组合,其中所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗体,其包括包含与SEQ ID NO:7所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的VH;和包含与SEQ ID NO:8所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的VL。

[0011] 本文还提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,包括施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗原结合蛋白和免疫调节剂的组合,其中所述抗BCMA抗原结合蛋白为包含与细胞毒素缀合的抗体的免疫缀合物。在一个实施方案中,所述细胞毒素为MMAE或MMAF。

[0012] 本文还提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,包括施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗原结合蛋白和抗ICOS抗体的组合,其中所述抗ICOS抗体包括包含与SEQ ID NO:13所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRH1;包含与SEQ ID NO:14所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRH2;包含与SEQ ID NO:15所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRH3;包含与SEQ ID NO:16所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRL1;包含与SEQ ID NO:17所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRL2;和包含与SEQ ID NO:18所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRL3。

[0013] 本文还提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,包括施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗原结合蛋白和抗ICOS抗体的组合,其中所述抗ICOS抗体包括包含与SEQ ID NO:19所述的氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列的VH结构域;和包含与SEQ ID NO:20所述的氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列的VL结构域。

[0014] 在一个实施方案中,所述针对ICOS的试剂包括包含S228P突变和L235E突变的Fc区。

[0015] 还提供用于治疗癌症的组合,其中所述组合包含抗BCMA抗原结合蛋白和针对ICOS的试剂。

[0016] 还提供用于治疗癌症的组合,其中所述组合包含抗BCMA抗原结合蛋白和抗CD38抗原结合蛋白。

[0017] 还提供组合在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述组合包含抗BCMA抗原结合蛋白和针对ICOS的试剂。

[0018] 还提供组合在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述组合包含抗BCMA抗原结合蛋白和抗CD38抗原结合蛋白。

[0019] 还提供用于治疗癌症的试剂盒,其包含:

[0020] (i) 抗BCMA抗原结合蛋白;

[0021] (ii) 当与抗ICOS抗体组合时用于治疗癌症的说明书。

[0022] 还提供用于治疗癌症的试剂盒,其包含:

[0023] (i) 抗BCMA抗原结合蛋白;

[0024] (ii) 当与抗CD38抗原结合蛋白组合时用于治疗癌症的说明书。

[0025] 附图简述

[0026] 图1显示了使用抗BCMA抗体药物缀合物与针对ICOS的试剂联合治疗的组在第7天的平均肿瘤体积数据。

[0027] 图2显示了使用抗BCMA抗体药物缀合物和针对ICOS的试剂联合治疗的组的个体肿瘤体积曲线。

**[0028] 发明详述**

[0029] 本公开涉及在受试者中治疗癌症的方法。特别是,本发明涉及用于治疗癌症的抗BCMA抗原结合蛋白和免疫调节剂的组合。不被理论所束缚,相信本文所述的新的组合由于非重叠作用机制导致降低的毒性。

[0030] 本文所用的术语“抗原结合蛋白”是指能够结合抗原的抗体、抗体片段和其他蛋白质构建体。本发明的抗原结合蛋白可包含本发明的重链可变区和轻链可变区,其可被格式化为天然抗体或其功能片段或其等同物的结构。因此,本发明的抗原结合蛋白可包含在与合适的轻链配对时被格式化为全长抗体、(Fab')<sub>2</sub>片段、Fab片段或其等同物(如scFV、双抗体、三抗体或四抗体、Tandab等)的本发明的VH区。抗体可以是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4;或IgM; IgA、IgE或IgD或其修饰的变体。抗体重链的恒定结构域可以相应地选择。轻链恒定域可以是κ或λ恒定域。此外,抗原结合蛋白可包含所有类别的修饰,例如,IgG二聚体、不再与Fc受体结合或介导C1q结合的Fc突变体。抗原结合蛋白也可以是W086/01533中描述的类型嵌合抗体,其包含抗原结合区和非免疫球蛋白区。在另一方面,该抗原结合蛋白选自dAb、Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、Fv、双抗体、三抗体、四抗体、微型抗体、和微型体。在本发明一个方面,该抗原结合蛋白为人源化抗体或嵌合抗体,在另一方面该抗体是人源化的。在一方面该抗体为单克隆抗体。

[0031] 术语“单一可变结构域”是指包含抗体可变结构域特征序列的折叠的多肽结构域。因此,其包括完整抗体可变结构域诸如VH、VHH和VL以及修饰的抗体可变结构域(例如,其中一个或多个环已经被抗体可变结构域的非特征序列替代),或已被截短或包含N-或C-末端延伸的抗体可变结构域,以及至少保留全长结构域的结合活性和特异性的可变结构域的折叠片段。单一可变结构域能够独立于不同的可变区或结构域来结合抗原或表位。“结构域抗体”或“dAb(TM)”可以被认为与“单一可变结构域”相同。单一可变结构域可以是人的单一可变结构域,但也包括来自其他物种的单一可变结构域,诸如啮齿类较口鲨和骆驼科VHH dAbs<sup>TM</sup>。骆驼科VHH是衍生自物种(包括骆驼、美洲驼、羊驼、单峰骆驼和原驼)的免疫球蛋白单一可变结构域多肽,其产生天然缺乏轻链的重链抗体。此类VHH结构域可以根据本领域中可得的标准技术人源化,并且此类结构域被认为是“单一可变结构域”。如本文所用,VH包括骆驼科VHH结构域。

[0032] 如本文所用,术语“激动剂”是指抗原结合蛋白(包括但不限于抗体),其在与共同信号传导受体接触后引起以下中的一种或多种:(1)刺激或活化受体;(2)增强、增加或促进、诱导或延长受体的活性、功能或存在;和/或(3)增强、增加、促进或诱导受体的表达。可以通过本领域中已知的各种测定法在体外测量激动剂活性,所述测定法诸如但不限于测量细胞信号传导、细胞增殖、免疫细胞活化标志物、细胞因子产生。还可以通过测量替代终点(诸如但不限于测量T细胞增殖或细胞因子产生)的各种测定法在体内测量激动剂活性。

[0033] “人源化抗体”是指其CDR衍生自非人供体免疫球蛋白的一种类型的工程改造的抗体,该分子的剩余免疫球蛋白衍生部分衍生自一种或多种人免疫球蛋白。另外,可以改变框架支持残基以保持结合亲和力(参见例如,Queen等人Proc.Natl Acad Sci USA,86:10029-10032(1989),Hodgson,等人,Bio/Technology,9:421(1991))。合适的人受体抗体可以通过与供体抗体的核苷酸和氨基酸序列的同源性选自常规数据库、例如KABAT<sup>TM</sup>数据库、Los Alamos数据库和Swiss Protein数据库的抗体。特征在于与供体抗体的框架区同源性(基于

氨基酸)的人抗体可以合适于提供重链恒定区和/或重链可变框架区用于插入供体CDR。可以类似的方式选择能够提供轻链恒定或可变框架区的合适的受体抗体。应当注意,不需要受体抗体的重链和轻链源于相同的受体抗体。现有技术描述了生产此类人源化抗体的几种方式-例如参见EP-A-0239400和EP-A-054951。

[0034] 术语“完全人抗体”包括具有衍生自人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区(如果存在)的抗体。本发明的人序列抗体可以包括不被人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如,通过体外随机或位点特异性诱变引入的突变,或通过体内体细胞突变引入的突变)。完全人抗体包含仅由最终人来源的多核苷酸编码的氨基酸序列或与此类序列相同的氨基酸序列。如本文所意指,由插入转基因小鼠中产生的小鼠基因组中编码人免疫球蛋白的DNA编码的抗体是完全人抗体,因为它们由最终为人来源的DNA编码。在这种情况下,编码人免疫球蛋白的DNA可以在小鼠内重排(以编码抗体),并且也可以发生体细胞突变。由已经在小鼠中经历此类变化的原始人DNA编码的抗体是如本文所意指的完全人抗体。使用此类转基因小鼠使得可以针对人抗原选择完全人抗体。如本领域中所理解,可以使用噬菌体展示技术制备完全人抗体,其中将人DNA文库插入包含人种系DNA序列的用于生成抗体的噬菌体中。

[0035] 如本文所用的术语“VH”和“VL”各自是指抗原结合蛋白的重链可变区和轻链可变区。

[0036] “CDR”被定义为抗原结合蛋白的互补决定区氨基酸序列。这些是免疫球蛋白重链和轻链的高可变区。在免疫球蛋白的可变部分中存在三个重链CDR(或CDR区)和三个轻链CDR(或CDR区)。因此,如本文所用的“CDR”是指全部三个重链CDR、全部三个轻链CDR、全部重链CDR和轻链CDR、或至少两个CDR。

[0037] 在整个本说明书中,可变结构域序列和全长抗体序列中的氨基酸残基根据Kabat编号惯例编号。类似地,实施例中使用的术语“CDR”、“CDRL1”、“CDRL2”、“CDRL3”、“CDRH1”、“CDRH2”、“CDRH3”遵循Kabat编号惯例。对于进一步信息,参见Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第五版,U.S.Department of Health and Human Services,National Institutes of Health(1991)。

[0038] 对于本领域技术人员显而易见的是,存在可变结构域序列和全长抗体序列中的氨基酸残基的替代编号惯例。也存在CDR序列的替代编号惯例,例如在Chothia等人(1989)Nature 342:877-883中阐述的那些。抗体的结构和蛋白折叠可意味着其他残基被认为是CDR序列的一部分,且为本领域技术人员所理解为如此。

[0039] 技术人员可获得的CDR序列的其他编号惯例包括“AbM”(University of Bath)和“接触(contact)”(University College London)方法。可使用Kabat、Chothia、AbM和接触方法中的至少两种确定最小重叠区域以提供“最小结合单元”。最小结合单元可以是CDR的子部分。

[0040] 查询核酸序列和主题核酸序列之间的“同一性百分比”为“同一性”值,其表示为百分比,其是在进行成对BLASTN比对后,当主题核酸序列与查询核酸序列具有100%查询覆盖率时,通过BLASTN算法计算。查询核酸序列和主题核酸序列之间的此类成对BLASTN比对通过使用在National Center for Biotechnology Institute网站上可得的BLASTN算法的默认设置进行,其中关闭低复杂度区域的过滤器。

[0041] 查询氨基酸序列和主题氨基酸序列之间的“同一性百分比”为“同一性”值,其表示为百分比,其是在进行成对BLASTNP比对后,当主题氨基酸序列与查询氨基酸序列具有100%查询覆盖率时,通过BLASTNP算法计算。查询氨基酸序列和主题氨基酸序列之间的此类成对BLASTNP比对通过使用在National Center for Biotechnology Institute网站上可得的BLASTNP算法的默认设置进行,其中关闭低复杂度区域的过滤器。

[0042] 查询序列可以与主题序列具有100%同一性,或者与主题序列相比,其可以包括最多达特定整数数目的氨基酸或核苷酸改变,使得%同一性小于100%。例如,查询序列与主题序列具有至少50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性。这种改变包括至少一个氨基酸缺失、取代(包括保守和非保守取代)或插入,并且其中所述改变可以发生在查询序列的氨基或羧基末端位置,或那些末端位置之间的任何位置,其单独的散布在查询序列中的氨基酸或核苷酸间,或在查询序列内的一个或多个连续组中。

[0043] 可以在查询序列的整个长度(包括CDR)上确定%同一性。或者,%同一性可以排除CDR,例如CDR与主题序列具有100%同一性,并且%同一性变化在查询序列的剩余部分中,使得CDR序列是固定的/完整的。

[0044] 本文使用的术语“变体”是指与参考氨基酸序列相比,具有至少一个氨基酸变化的氨基酸序列,并且可以包括,例如,缺失、添加、插入、易位、平截、和/或取代基。

[0045] 已经开发嵌合抗原受体(CAR)作为人工T细胞受体以在T细胞中产生新的特异性,而不需要与MHC抗原肽复合物结合。这些合成受体含有单一融合分子中通过柔性接头与一个或多个信号传导域结合的靶物结合域。靶物结合域用于将T细胞靶向到病理细胞表面上的特定靶物,并且信号传导域含有T细胞活化和增殖的分子机器。穿过T细胞膜(即形成跨膜域)的柔性接头允许CAR的靶物结合域的细胞膜展示。CAR已经成功地允许T细胞针对来自各种恶性肿瘤(包括淋巴瘤和实体瘤)的肿瘤细胞表面处表达的抗原重定向(Jena等(2010) Blood, 116(7):1035-44)。

[0046] 到目前为止,CAR的发展已经包含三代。第一代CAR包含与源自CD3 $\zeta$ 或Fc受体 $\gamma$ 链的胞质区域的信号传导域连接的靶物结合域。显示第一代CAR成功地将T细胞重定向到选定的靶物,然而,它们未能在体内提供延长的扩增和抗肿瘤活性。第二代和第三代CAR已经聚焦于通过包括共刺激分子如CD28、OX-40(CD134)和4-1BB(CD137)来增强经修饰的T细胞存活和增加增殖。

[0047] 携带CAR的T细胞可用于消除疾病背景中的病理细胞。一个临床目标是在单采血液成分术(apheresis)和T细胞分离后经由载体(例如慢病毒载体)用含有CAR表达构建体的重组DNA转化患者细胞。T细胞扩增后,将其重新导入患者内以靶向并杀死病理靶细胞。

[0048] 在一个方面,跨膜域可以源自天然来源或合成来源。在一个方面,跨膜域可以源自任何膜结合或跨膜蛋白。或者,跨膜域可以是合成的并且可以主要包含疏水性残基如亮氨酸和缬氨酸。例如,跨膜域可以是CD,如CD4、CD8、CD3或CD28蛋白的跨膜域,T细胞受体的亚基如 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 或 $\delta$ ,IL-2受体的亚基( $\alpha$ 链),低亲和性神经生长因子受体(LNGFR或p75)的亚基( $\beta$ 链或 $\gamma$ 链)或Fc受体的亚基链。

[0049] 在一个方面,跨膜域包含CD4、CD8或CD28的跨膜域。在另一个方面,跨膜域包含CD4或CD8的跨膜域(例如CD8 $\alpha$ 链,如NCBI参考序列:NP\_001139345.1中所述,通过引用并入本

文)。在又一个方面,跨膜域包含CD4的跨膜域。

[0050] 胞内效应器域或“信号传导域”在靶结合域与靶物结合后负责胞内信号传导。胞内效应器域负责活化表达CAR的免疫细胞的至少一种正常效应器功能。例如,T细胞的效应器功能可以是细胞溶解活性或辅助活性,包括细胞因子的分泌。用于CAR支架的效应器域的优选实例可以是天然T细胞受体和协同起作用以在抗原结合后启动信号转导的共受体的胞质序列,以及这些序列的任何衍生物或变体,和任何具有相同功能能力的合成序列。

[0051] 效应器域可以分为两类:启动抗原依赖性初级活化的那些类型,以及以抗原非依赖性方式起作用以提供次级或共刺激信号的那些类型。初级活化效应器域可以包含已知为基于免疫受体酪氨酸的活化基序(ITAM)的信号传导基序。ITAM是明确定义的信号传导基序,通常存在于多种受体的胞质内尾部,并且充当syk/zap70类酪氨酸激酶的结合位点。作为非限制性实例,用于本发明的ITAM的实例可以包括源自CD3 $\zeta$ 、FcR $\gamma$ 、FcR $\beta$ 、FcR $\epsilon$ 、CD3 $\gamma$ 、CD3 $\delta$ 、CD3 $\epsilon$ 、CD5、CD22、CD79a、CD79b和CD66d的那些。在一个方面,胞内效应器域包含CD3 $\zeta$ 信号传导域(也称为CD247)。天然TCR含有CD3 $\zeta$ 信号传导分子,因此使用该效应器域与自然界中存在的TCR结构最接近。

[0052] 在本发明的一个方面,胞内信号传导域是CD3 $\zeta$ 效应器域。效应器域也可以提供次级或共刺激信号。另外,T细胞包含共刺激分子,其与抗原呈递细胞上的关联共刺激配体结合以增强T细胞应答,例如通过增加增殖活化、分化等。因此,在一个方面,胞内效应器域另外包含共刺激域。在另一个方面,共刺激域包含选自CD28、CD27、4-1BB(CD137)、OX40(CD134)、ICOS(CD278)、CD30、CD40、PD-1(CD279)、CD2、CD7、NKG2C(CD94)、B7-H3(CD276)或其任意组合的共刺激分子的胞内域。在又一个方面,共刺激域包含共刺激分子的胞内域,其选自CD28、CD27、4-1BB、OX40、ICOS或其任何组合。

[0053] 如本文所用,术语“有效剂量”是指将引起例如研究者或临床医生寻求的组织、系统、动物或人的生物学或医学反应的药物或药剂的剂量。此外,术语“治疗有效剂量”是指与未接受该剂量的相应受试者相比可导致疾病、病症或副作用的改善的治疗、治愈、预防或改善或降低疾病或病症的进展速度的任何剂量。该术语在其范围内还包括有效增强正常生理功能的剂量。

#### [0054] 组合和药物组合物

[0055] 本文所述的术语“组合”是指至少两种治疗剂。如本文所用,术语“治疗剂”应理解是指是在组织、系统、动物、哺乳动物、人类或其他受试者中产生期望效果的物质。在一个实施方案中,所述组合是抗BCMA抗原结合蛋白,合适地是抗BCMA抗体,和至少一种其他治疗剂。在一个实施方案中,所述组合为抗BCMA抗原结合蛋白和免疫调节剂。在另一实施方案中,所述组合为抗BCMA抗原结合蛋白和针对ICOS的试剂。在另一实施方案中,所述组合为抗BCMA抗原结合蛋白和抗CD38抗原结合剂。本文所述的组合将有效治疗癌症。

[0056] 本发明组合的施用相对于单个治疗剂可能是有利的,因为与单独施用单个治疗剂相比,所述组合可以提供一种或多种以下改善的性质:i)比最有效的单一药物更大的抗癌作用;ii)协同或高度协同的抗癌活性;iii)提供增强的抗癌活性且副作用减少的给药方案;iv)毒性作用的降低;v)治疗窗口的增加,或vi)一种或两种治疗剂的生物利用度增加。

[0057] 本文所述的组合可以是药物组合物的形式。“药物组合物”包含本文所述的组合以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。载体、稀释剂或赋形剂在与制剂的其

他成分相容,能够药用制剂且对接受者无害的意义上必须是可接受的。

[0058] 在一个实施方案中,组合中的每种治疗剂单独配制成其自身的药物组合物,并且将每种药物组合物给药以治疗癌症。在该实施方案中,每种药物组合物可以具有相同或不同的载体、稀释剂或赋形剂。例如,在一个实施方案中,第一药物组合物包含抗BCMA抗原结合蛋白,第二药物组合物包含免疫调节剂,并且施用第一和第二药物组合物以治疗癌症。

[0059] 在一个实施方案中,将组合中的每种治疗剂一起配制为单一药物组合物并给药以治疗癌症。例如,在一个实施方案中,单一药物组合物既包含抗BCMA抗原结合蛋白又包含免疫调节剂,并且作为单一药物组合物施用以治疗癌症。

[0060] 在一个实施方案中,本文所述组合可进一步与其它治疗剂组合,例如,其它癌症治疗剂。其它治疗剂可包括,但不限于,其它免疫调节药物、治疗用抗体、CAR-T治疗剂、BiTEs、HDAC抑制剂、蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米)、抗炎化合物、和免疫调节性酰亚胺药物(IMiD)(例如,沙利度胺及其类似物)。

[0061] 抗BCMA抗原结合蛋白

[0062] 本文所述组合中的抗BCMA抗原结合蛋白可用于治疗或预防癌症。本文公开的任何抗BCMA抗原结合蛋白可以与免疫调节剂组合用于治疗癌症。本文所述的抗BCMA抗原结合蛋白可以结合至人BCMA,包括,例如包含GenBank登录号Q02223.2的氨基酸序列的人BCMA或编码与其具有至少90%同源性或至少90%同一性的人BCMA的基因。

[0063] 示例性抗BCMA抗原结合蛋白和其制备方法公开于国际公开号W02012/163805,以其整体在此引入作为参考。其它示例性抗BCMA抗原结合蛋白包括W02016/014789、W02016/090320、W02016/090327、W02016/020332、W02016/079177、W02014/122143、W02014/122144、W02017/021450、W02016/014565、W02014/068079、W02015/166649、W02015/158671、W02015/052536、W02014/140248、W02013/072415、W02013/072406、W02014/089335、US2017/165373、W02013/154760和W02017/051068中所述的那些,其各自以其整体在此引入作为参考。

[0064] 在一实施方案中,抗BCMA抗原结合蛋白具有增强的抗体依赖性细胞介导的细胞毒活性(ADCC)效应子功能。如本文所用,术语“效应子功能”是指抗体依赖性细胞介导的细胞毒活性(ADCC)、补体依赖性细胞毒活性(CDC)介导的响应、Fc介导的吞噬作用和经由FcRn受体的抗体再循环中的一种或多种。对于IgG抗体,效应子功能(包括ADCC和ADCP)由重链恒定区与免疫细胞表面上存在的一类Fc $\gamma$ 受体的相互作用介导。在人类中,这些包括Fc $\gamma$ RI(CD64)、Fc $\gamma$ RII(CD32)和Fc $\gamma$ RIII(CD16)。与抗原结合的抗原结合蛋白与Fc/Fc $\gamma$ 复合物的形成之间的相互作用引起一系列作用,包括细胞毒性、免疫细胞活化、吞噬作用和炎性细胞因子的释放。

[0065] 在另一实施方案中,本文所述的抗BCMA抗原结合蛋白抑制BAFF和/或APRIL与BCMA受体的结合。在另一实施方案中,本文所述的抗BCMA抗原结合蛋白能够结合至Fc $\gamma$ RIIIIA或能够Fc $\gamma$ RIIIIA介导的效应子功能。

[0066] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗体,其包括包含与SEQ ID NO:1所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的重链可变区CDR1(“CDRH1”)。在一个实施方案中,所述重链可变区CDR1(“CDRH1”)包含与SEQ ID NO:1所述的氨基酸序列具有一个氨基酸变化(变

体)的氨基酸序列。

[0067] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗体,其包括包含与SEQ ID NO:2所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的重链可变区CDR2(“CDRH2”)。在一个实施方案中,所述重链可变区CDR2(“CDRH2”)包含与SEQ ID NO:2所述的氨基酸序列具有一个氨基酸变化(变体)的氨基酸序列。

[0068] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗体,其包括包含与SEQ ID NO:3所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的重链可变区CDR3(“CDRH3”)。在一个实施方案中,所述重链可变区CDR3(“CDRH3”)包含与SEQ ID NO:3所述的氨基酸序列具有一个氨基酸变化(变体)的氨基酸序列。

[0069] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗体,其包括包含与SEQ ID NO:4所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变区CDR1(“CDRL1”)。在一个实施方案中,所述轻链可变区CDL1(“CDR1”)包含与SEQ ID NO:4所述的氨基酸序列具有一个氨基酸变化(变体)的氨基酸序列。

[0070] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗体,其包括包含与SEQ ID NO:5所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变区CDR2(“CDRL2”)。在一个实施方案中,所述轻链可变区CDL2(“CDR2”)包含与SEQ ID NO:5所述的氨基酸序列具有一个氨基酸变化(变体)的氨基酸序列。

[0071] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗体,其包括包含与SEQ ID NO:6所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变区CDR3(“CDRL3”)。在一个实施方案中,所述轻链可变区CDL3(“CDR3”)包含与SEQ ID NO:6所述的氨基酸序列具有一个氨基酸变化(变体)的氨基酸序列。

[0072] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗体,其包括包含与SEQ ID NO:1所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH1;包含与SEQ ID NO:2所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH2;包含与SEQ ID NO:3所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH3;包含与SEQ ID NO:4所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL1;包含与SEQ ID NO:5所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL2;和/或包含与SEQ ID NO:6所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL3。

[0073] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗体,其包括包含SEQ ID NO:1所述的氨基酸序列的CDRH1;包含SEQ ID NO:2所述的氨基酸序列的CDRH2;包含SEQ ID

NO:3所述的氨基酸序列的CDRH3;包含SEQ ID NO:4所述的氨基酸序列的CDRL1;包含SEQ ID NO:5所述的氨基酸序列的CDRL2;和包含SEQ ID NO:6所述的氨基酸序列的CDRL3。

[0074] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗体,其包括包含与SEQ ID NO:7所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的重链可变区(“VH”)。

[0075] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗体,其包括包含与SEQ ID NO:8所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变区(“VL”)。

[0076] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗体,其包括包含与SEQ ID NO:7所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的VH;和包含与SEQ ID NO:8所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的VL。

[0077] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗体,其包括包含SEQ ID NO:7所述的氨基酸序列的VH;和包含SEQ ID NO:8所述的氨基酸序列的VL。

[0078] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗体,其包括包含与SEQ ID NO:9所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的重链区(“HC”)。

[0079] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗体,其包括包含与SEQ ID NO:10所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的轻链区(“LC”)。

[0080] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗体,其包括包含与SEQ ID NO:9所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的HC;和包含与SEQ ID NO:10所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的LC。

[0081] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗体,其包括包含SEQ ID NO:9所述的氨基酸序列的HC;和包含SEQ ID NO:10所述的氨基酸序列的LC。

[0082] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为本文所述的包含根据本发明的抗原结合蛋白的免疫缀合物,包括,但不限于,缀合至一种或多种细胞毒素剂,如化疗剂、药物、生长抑制剂、毒素(例如,蛋白质毒素,细菌、真菌、植物或动物起源的酶活性毒素,或其片段)、或放射性同位素(即,放射性缀合物)的抗体。在另一实施方案中,该抗BCMA抗原结合蛋白缀合至毒素如澳瑞他汀,例如,单甲基澳瑞他汀E(MMAE)或单甲基澳瑞他汀F(MMAF)。

[0083] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为具有以下通式结构的免疫缀合物:

[0084]  $ABP-((\text{连接基})_n-\text{Ctx})_m$

[0085] 其中

[0086] ABP为抗原结合蛋白

[0087] 连接基不存在或为任意可裂解或不可裂解的连接基

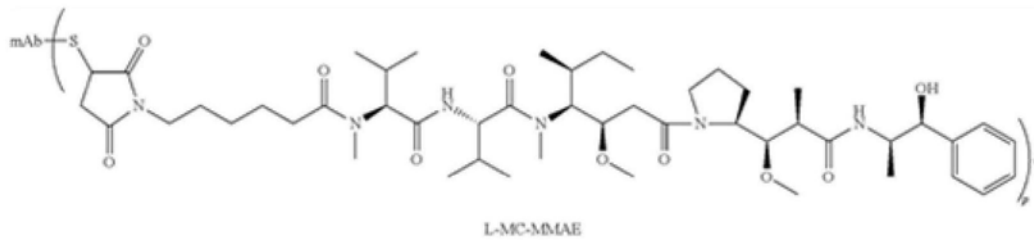
[0088] Ctx为任意本文所述的细胞毒素剂

[0089] n为0、1、2或3,且

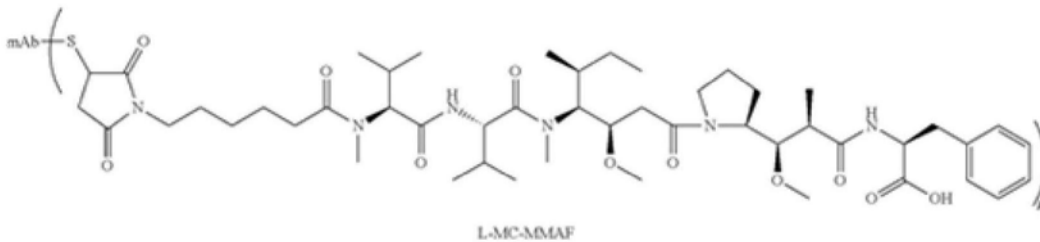
[0090] m为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0091] 示例性连接基包括6-马来酰亚胺基己酰基 (MC)、马来酰亚胺基丙酰基 (MP)、缬氨酸-瓜氨酸 (val-cit)、丙氨酸-苯丙氨酸 (ala-phe)、对氨基苄基氧基羰基 (PAB)、4-(2-吡啶基硫基) 戊酸N-琥珀酰亚胺基酯 (SPP)、4-(N-马来酰亚胺基甲基) 环己烷-1甲酸N-琥珀酰亚胺基酯 (SMCC) 和 (4-碘-乙酰基) 氨基苯甲酸N-琥珀酰亚胺基酯 (SIAB)。

[0092] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为包含连接至MMAE或MMAF的单克隆抗体的免疫缀合物。在另一实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为包含通过MC连接基连接至MMAE或MMAF的单克隆抗体的免疫缀合物,如以下结构所示:



[0093]



[0094] 在本发明的一个方面,所述抗BCMA抗原结合蛋白为嵌合抗原受体。在另一方面,所述CAR包括结合结构域、跨膜结构域和细胞内效应子结构域。

[0095] 在本发明的一方面,抗BCMA抗原结合蛋白是双特异性T细胞衔接子 (BiTE),其包括由不同抗体的两个单链可变片段 (scFv) 组成的融合蛋白。

[0096] 抗BCMA抗原结合蛋白的合适的治疗有效剂量容易由本领域技术人员确定。本文所述的抗BCMA抗原结合蛋白的合适剂量可针对患者根据其体重计算,例如合适的剂量范围可为约0.1mg/kg至约20mg/kg,例如约1mg/kg至约20mg/kg,例如约10mg/kg至约20mg/kg或例如约1mg/kg至约15mg/kg,例如约10mg/kg至约15mg/kg。

[0097] 在一个实施方案中,抗BCMA抗原结合蛋白的治疗有效剂量范围为约0.03mg/kg至约4.6mg/kg。在另一实施方案中,抗BCMA抗原结合蛋白的治疗有效剂量为0.03mg/kg、0.06mg/kg、0.12mg/kg、0.24mg/kg、0.48mg/kg、0.96mg/kg、1.92mg/kg、3.4mg/kg、或4.6mg/kg。在另一实施方案中,抗BCMA抗原结合蛋白的治疗有效剂量为1.9mg/kg、2.5mg/kg或3.4mg/kg。

[0098] 免疫调节剂

[0099] 如本文所用,术语“免疫调节剂”是指诱导、增强或抑制免疫应答的试剂。免疫调节剂可以被设计成引起或增强免疫应答 (激活免疫调节剂),或被设计成减少或抑制免疫应答 (抑制免疫调节剂)。免疫调节剂的实例包括但不限于针对ICOS的试剂和抗CD38抗原结合蛋白。

**[0100] ICOS**

[0101] 在一个实施方案中,所述免疫调节剂为针对ICOS的试剂。如本文所用,“ICOS”意指任何诱导型T-细胞共刺激蛋白。ICOS(诱导型T-细胞共刺激剂)的替代名称包括AILIM; CD278; CVID1、JTT-1或JTT-2、MGC39850或8F4。ICOS是在活化的T细胞上表达的CD28-超家族共刺激性分子。由该基因编码的蛋白属于CD28和CTLA-4细胞表面受体家族。其形成同型二聚体并在细胞-细胞信号传导、免疫应答和细胞增殖的调节中发挥重要作用。人ICOS(同种型2)(登录号:UniProtKB-Q9Y6W8-2)的氨基酸序列如SEQ ID NO:11所示。人ICOS(同种型1)(登录号:UniProtKB-Q9Y6W8-1)的氨基酸序列如SEQ ID NO:12所示。

[0102] ICOS的活化经由通过ICOS-L(B7RP-1/B7-H2)的结合而发生。B7-1和B7-2(CD28和CTLA4的配体)都不结合或活化ICOS。然而,已经显示ICOS-L微弱结合CD28和CTLA-4两者(Yao S等人,“B7-H2 is a costimulatory ligand for CD28 in human”,Immunity,34(5);729-40(2011))。ICOS的表达似乎限于T细胞。ICOS表达水平在不同的T细胞亚群和T细胞活化状态之间变化。已经显示ICOS表达在静息TH17、T滤泡辅助(TFH)和调节性T(Treg)细胞上;然而,不同于CD28;ICOS在幼稚TH1和TH2效应子T-细胞群体上并不高度表达(Poulos CM等人,“The inducible costimulator(ICOS) is critical for the development of human Th17 cells”,Sci Transl Med,2(55);55ra78(2010))。在通过TCR接合而活化后,ICOS表达在CD4+和CD8+效应T-细胞上被高度诱导(Wakamatsu E,等人,“Convergent and divergent effects of costimulatory molecules in conventional and regulatory CD4+ T cells”,Proc Natl Acad Sci USA,110(3);1023-8(2013))。通过ICOS受体的共刺激信号传导仅发生在接受同时TCR活化信号的T细胞中(Sharpe AH和Freeman GJ.“The B7-CD28 Superfamily”,Nat.Rev Immunol,2(2);116-26(2002))。在活化的抗原特异性T细胞中,ICOS调节TH1和TH2细胞因子(包括IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-10、IL-4、IL-13和其他)的产生。ICOS也刺激效应T细胞增殖,尽管程度小于CD28(Sharpe AH和Freeman GJ.“The B7-CD28 Superfamily”,Nat.Rev Immunol,2(2);116-26(2002))。针对ICOS的抗体及其在疾病治疗中的使用方法描述于例如WO2012/131004、US20110243929和US20160215059中。US20160215059通过引用并入本文。具有激动剂活性的针对人ICOS的鼠抗体的CDR显示于PCT/EP2012/055735(WO 2012/131004)中。针对ICOS的抗体也公开于WO 2008/137915、WO 2010/056804、EP 1374902、EP1374901和EP1125585中。针对ICOS的激动剂抗体或ICOS结合蛋白公开于WO2012/13004、WO2014/033327、WO2016/120789、US20160215059和US20160304610中。US2016/0304610中的示例性抗体包括37A10S713。37A10S713的序列在下面作为SEQ ID NO:21-28再现。

[0103] 所谓“针对ICOS的试剂”是指任何能结合至ICOS的化学化合物或生物分子。在一些实施方案中,所述针对ICOS的试剂为ICOS结合蛋白。在一些其它实施方案中,所述针对ICOS的试剂为ICOS激动剂。

[0104] 如本文所用,“ICOS-L”和“ICOS配体”可互换使用,并且是指人ICOS的膜结合的天然配体。ICOS配体是在人中由ICOSLG基因编码的蛋白。ICOSLG也已被命名为CD275(分化簇275)。ICOS-L的替代名称包括B7RP-1和B7-H2。

[0105] 本文使用的术语“ICOS结合蛋白”是指抗体和其它蛋白质构建体,如结构域,其能够结合至ICOS。在一些情况下,该ICOS为人ICOS。术语“ICOS结合蛋白”可与“ICOS抗原结合

蛋白”互换使用。

[0106] 因此,如本领域理解,抗ICOS抗体和/或ICOS抗原结合蛋白将被认为是ICOS结合蛋白。

[0107] 在一个实施方案中,所述免疫调节剂为抗ICOS抗原结合蛋白。在另一实施方案中,所述免疫调节剂为抗ICOS抗体。在另一实施方案中,所述抗ICOS抗体为针对ICOS的激动剂抗体。

[0108] 在一个实施方案中,所述免疫调节剂为以下抗ICOS抗体,其包括包含与SEQ ID NO:13所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的重链可变区CDR1(“CDRH1”)。在一个实施方案中,所述重链可变区CDR1(“CDRH1”)包含与SEQ ID NO:13所述的氨基酸序列具有一个氨基酸变化(变体)的氨基酸序列。

[0109] 在一个实施方案中,所述免疫调节剂为以下抗ICOS抗体,其包括包含与SEQ ID NO:14所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的重链可变区CDR2(“CDRH2”)。在一个实施方案中,所述重链可变区CDR2(“CDRH2”)包含与SEQ ID NO:14所述的氨基酸序列具有一个氨基酸变化(变体)的氨基酸序列。

[0110] 在一个实施方案中,所述免疫调节剂为以下抗ICOS抗体,其包括包含与SEQ ID NO:15所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的重链可变区CDR3(“CDRH3”)。在一个实施方案中,所述重链可变区CDR3(“CDRH3”)包含与SEQ ID NO:15所述的氨基酸序列具有一个氨基酸变化(变体)的氨基酸序列。

[0111] 在一个实施方案中,所述免疫调节剂为以下抗ICOS抗体,其包括包含与SEQ ID NO:16所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变区CDR1(“CDRL1”)。在一个实施方案中,所述轻链可变区CDL1(“CDR1”)包含与SEQ ID NO:16所述的氨基酸序列具有一个氨基酸变化(变体)的氨基酸序列。

[0112] 在一个实施方案中,所述免疫调节剂为以下抗ICOS抗体,其包括包含与SEQ ID NO:17所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变区CDR2(“CDRL2”)。在一个实施方案中,所述轻链可变区CDL2(“CDR2”)包含与SEQ ID NO:17所述的氨基酸序列具有一个氨基酸变化(变体)的氨基酸序列。

[0113] 在一个实施方案中,所述免疫调节剂为以下抗ICOS抗体,其包括包含与SEQ ID NO:18所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变区CDR3(“CDRL3”)。在一个实施方案中,所述轻链可变区CDL3(“CDR3”)包含与SEQ ID NO:18所述的氨基酸序列具有一个氨基酸变化(变体)的氨基酸序列。

[0114] 在一个实施方案中,所述免疫调节剂为以下抗ICOS抗体,其包括包含与SEQ ID NO:13所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH1;包含与SEQ ID NO:14所述的氨基酸序列具

有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH2;包含与SEQ ID NO:15所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH3;包含与SEQ ID NO:16所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL1;包含与SEQ ID NO:17所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL2;和/或包含与SEQ ID NO:18所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL3。

[0115] 在一个实施方案中,所述免疫调节剂为以下抗ICOS抗体,其包括包含SEQ ID NO:13所述的氨基酸序列的CDRH1;包含SEQ ID NO:14所述的氨基酸序列的CDRH2;包含SEQ ID NO:15所述的氨基酸序列的CDRH3;包含SEQ ID NO:16所述的氨基酸序列的CDRL1;包含SEQ ID NO:17所述的氨基酸序列的CDRL2;和包含SEQ ID NO:18所述的氨基酸序列的CDRL3。

[0116] 应当理解,抗ICOS抗体的CDR H1、H2、H3、L1、L2、L3中的每一个可以以任何排列或组合被单独修饰或与任何其他CDR组合被修饰。在一个实施方案中,通过最多3个氨基酸,例如1或2个氨基酸,例如1个氨基酸的取代、缺失或添加来修饰CDR。通常,修饰是取代,特别是保守取代,例如如下表1所示。

[0117] 表1

侧链	成员
疏水	Met,Ala,Val,Leu,Ile
中性亲水性	Cys,Ser,Thr
酸性	Asp,Glu
碱性	Asn,Gln,His,Lys,Arg
影响链取向的残基	Gly,Pro
芳族	Trp,Tyr,Phe

[0119] 抗体的亚类部分决定次级效应子功能,诸如补体活化或Fc受体(FcR)结合和抗体依赖性细胞的细胞毒性(ADCC)(Huber等人,Nature 229(5284):419-20(1971);Brunhouse等人,Mol Immunol 16(11):907-17(1979))。在鉴定用于具体应用的最佳抗体类型中,可以考虑抗体的效应子功能。例如,hIgG1抗体具有相对长的半衰期,在固定补体方面非常有效,并且它们结合Fc $\gamma$ RI和Fc $\gamma$ R II结两者。相比之下,人IgG4抗体具有较短的半衰期,不固定补体并且对FcR具有较低的亲和力。在IgG4的Fc区中用脯氨酸替代丝氨酸228(S228P)降低用hIgG4观察到的异质性并延长血清半衰期(Kabat等人,“Sequences of proteins of immunological interest”5.sup.th Edition(1991);Angal等人,Mol Immunol 30(1):105-8(1993))。用谷氨酸替代亮氨酸235(L235E)的第二个突变消除残余FcR结合和补体结合活性(Alegre,等人,J Immunol 148(11):3461-8(1992))。所得的具有两个突变的抗体被称为IgG4PE。hIgG4氨基酸的编号源自EU编号参考资料:Edelman,G.M.等人,Proc.Natl.Acad.USA,63,78-85(1969)。PMID:5257969。在本发明的一个实施方案中,抗ICOS抗体是IgG4同种型。在一个实施方案中,抗ICOS抗体包含IgG4 Fc区,所述IgG4Fc区包含替代S228P和L235E,可以具有名称IgG4PE。

[0120] 在一个实施方案中,所述免疫调节剂为以下抗ICOS抗体,其包括包含与SEQ ID NO:19所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的重链可变区(“VH”),且可称为“H2”。

[0121] 在一个实施方案中,所述免疫调节剂为以下抗ICOS抗体,其包括包含与SEQ ID NO:20所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变区(“VL”),且可称为“L5”。

[0122] 在一个实施方案中,所述免疫调节剂为以下抗ICOS抗体,其包括包含与SEQ ID NO:19所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的VH;和包含与SEQ ID NO:20所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的VL,且可称为“H2L5”。

[0123] 在一个实施方案中,所述免疫调节剂为以下抗ICOS抗体,其包括包含SEQ ID NO:19所述的氨基酸序列的VH;和包含SEQ ID NO:20所述的氨基酸序列的VL,且可称为“H2L5”。

[0124] 在本发明的一个方面,所述针对ICOS的试剂为嵌合抗原受体。在另一方面,所述CAR包括结合结构域、跨膜结构域和细胞内效应子结构域。

[0125] 在本发明的一个方面,所述针对ICOS的试剂为双特异性T-细胞衔接子(BiTE),其包括由不同抗体的两个单链可变片段(scFv)组成的融合蛋白。

[0126] 针对ICOS的试剂的合适的治疗有效剂量容易由本领域技术人员确定。在一个实施方案中,所述针对ICOS的试剂的治疗有效剂量的范围为约0.0005mg/kg至约6mg/kg。在另一实施方案中,针对ICOS的试剂的治疗有效剂量的范围为约0.001mg/kg至约3.0mg/kg。在另一实施方案中,所述针对ICOS的试剂的治疗有效剂量为约0.001mg/kg、约0.003mg/kg、约0.01mg/kg、约0.03mg/kg、约0.1mg/kg、约0.3mg/kg、约1.0mg/kg、或约3.0mg/kg。

[0127] 针对ICOS的试剂的合适的治疗有效剂量容易由本领域技术人员确定。在一个实施方案中,所述针对ICOS的试剂的治疗有效剂量的范围为约0.04mg至约480mg。在另一实施方案中,针对ICOS的试剂的治疗有效剂量的范围为约0.08mg至约240mg。在另一实施方案中,所述针对ICOS的试剂的治疗有效剂量为约0.08mg、约0.24mg、约0.8mg、约2.4mg、约8mg、约24mg、约80mg、或约240mg。

[0128] 在一个实施方案中,所述针对ICOS的试剂的治疗有效剂量为约80mg。在另一实施方案中,所述针对ICOS的试剂的治疗有效剂量为约24mg。在另一实施方案中,所述针对ICOS的试剂的治疗有效剂量为约240mg。在另一实施方案中,所述针对ICOS的试剂的治疗有效剂量的范围为约24mg至约240mg。

[0129] 抗CD38抗原结合蛋白

[0130] 在一实施方案中,免疫调节剂是抗CD38抗原结合蛋白。本文所述组合中的抗CD38抗原结合蛋白可用于治疗或预防癌症。本文所述的抗CD38抗原结合蛋白可以结合人CD38,例如,含有GenBank登录号D84284.2的氨基酸序列的人CD38,或编码与其具有至少90%同源性或至少90%同一性的人CD38的基因。

[0131] CD38是在造血细胞表面表达的跨膜糖蛋白(48kDa),包括多种骨髓瘤和其他细胞类型和组织,并具有多种功能,例如受体介导的粘附、信号传导以及环化酶和水解酶活性的调节。不受理论的束缚,据信抗CD38抗原结合蛋白如抗CD38抗体与CD38结合并抑制表达

CD38的肿瘤细胞的生长,其通过直接诱导凋亡(经由Fc介导的交联)以及通过免疫介导的肿瘤细胞溶解(经由补体依赖性细胞毒性(CDC)、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)和抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP))。

[0132] 本文所述的抗CD38抗原结合蛋白包括能够结合CD38的抗体、抗体片段和其他蛋白质构建体。本发明的抗CD38抗原结合蛋白可以包含本发明的重链可变区和轻链可变区,它们可以被格式化成天然抗体或其功能片段或等同物的结构。

[0133] 在一个实施方案中,所述抗CD38抗原结合蛋白为抗体。在另一实施方案中,所述抗CD38抗原结合蛋白通过抗体依赖性细胞毒性介导CD38+靶细胞的杀伤。在另一实施方案中,所述抗CD38抗原结合蛋白为针对CD38抗原的免疫球蛋白G1κ(IgG1κ)人单克隆抗体。

[0134] 在一个实施方案中,所述抗CD38抗体为达雷木单抗(Darzalex® - Janssen Biotech, Inc.)

[0135] 示例性抗CD38抗原结合蛋白及其制备方法公开于美国专利号8,263,746;9,200,061;8,088,896;8,486,394;和9,193,799,其各自以其整体在此引入作为参考。

[0136] 在本发明的一个方面,所述抗CD38抗原结合蛋白为嵌合抗原受体。在另一方面,所述CAR包括结合结构域、跨膜结构域和细胞内效应子结构域。

[0137] 在本发明的一个方面,所述抗CD38抗原结合蛋白为双特异性T-细胞衔接子(BiTE),其包括由不同抗体的两个单链可变片段(scFv)组成的融合蛋白。

[0138] 抗CD38抗原结合蛋白的合适的治疗有效剂量容易由本领域技术人员确定。本文所述的抗CD38抗原结合蛋白合适的剂量可针对患者根据其体重计算,例如合适的剂量范围可为约0.1mg/kg至约30mg/kg,例如约5mg/kg至约20mg/kg,或例如约10mg/kg至约20mg/kg。

[0139] 在一个实施方案中,所述抗CD38抗原结合蛋白的治疗有效剂量为约5mg/kg、约6mg/kg、约7mg/kg、约8mg/kg、约9mg/kg、约10mg/kg、约11mg/kg、约12mg/kg、约13mg/kg、约14mg/kg、约15mg/kg、约16mg/kg、约17mg/kg、约18mg/kg、约19mg/kg、或约20mg/kg。在另一实施方案中,所述抗CD38抗原结合蛋白的治疗有效剂量为约16mg/kg。

#### [0140] 治疗方法

[0141] 本文描述了在受试者中用本文所述的组合治疗癌症的方法。如本文所用,术语“癌症”和“肿瘤”可互换使用,并且以单数或复数形式,是指已经历使其变为对宿主生物体具有病理性的恶性转化的细胞。可以通过良好确立的技术,尤其是组织学检查,容易地将原发性癌细胞与非癌细胞区分开。如本文所用的癌细胞的定义不仅包括原发性癌细胞,还包括衍生自癌细胞祖先的任何细胞。这包括转移的癌细胞,以及衍生自癌细胞的体外培养物和细胞系。当提及通常表现为实体瘤的癌症类型时,“临床可检测”的肿瘤是基于肿瘤块可检测到的肿瘤;例如,通过程序诸如计算机断层摄影(CT)扫描、磁共振成像(MRI)、X-射线、超声或身体检查时触诊,和/或其由于从患者可获得的样品中的一种或多种癌症特异性抗原的表达而可检测到。肿瘤可能是造血性(或血液学或血液或血液相关的)癌症,例如衍生自血细胞或免疫细胞的癌症,其可被称为“液体肿瘤”。基于血液肿瘤的临床病况的具体实例包括:白血病,诸如慢性粒细胞性白血病、急性粒细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病和急性淋巴细胞性白血病;浆细胞恶性肿瘤,诸如多发性骨髓瘤、MGUS和瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症;淋巴瘤,诸如非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤;等。

[0142] 所述癌症可以是其中存在异常数目的母细胞或不希望的细胞增殖或被诊断为血

液癌症(包括淋巴性和骨髓性恶性肿瘤)的任何癌症。骨髓性恶性肿瘤包括但不限于:急性骨髓性(或粒细胞性或髓细胞性或原粒细胞性)白血病(未分化或分化的)、急性前骨髓性(或早幼粒细胞性或前髓细胞性或前髓母细胞性)白血病、急性骨髓单核细胞性(或骨髓单核母细胞性)白血病、急性单核细胞性(或单核母细胞性)白血病、红细胞白血病和巨核细胞性(或巨核母细胞性)白血病。这些白血病可以一起称为急性骨髓性(或粒细胞性或髓细胞性的)白血病(AML)。骨髓恶性肿瘤还包括骨髓增殖性疾病(MPD),其包括但不限于:慢性髓细胞性(或骨髓性)白血病(CML)、慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)、原发性血小板增多症(或血小板增多)和真性红细胞增多症(PCV)。骨髓恶性肿瘤还包括:脊髓发育不良(或骨髓增生异常综合征或MDS),其可被称为难治性贫血(RA)、具有过量母细胞的难治性贫血(RAEB)以及具有过量转化中的母细胞的难治性贫血(RAEBT);以及伴有或不伴有原因不明性髓样化生的骨髓纤维化(MFS)。

[0143] 造血系统癌症还包括淋巴恶性肿瘤,其可影响淋巴结、脾脏、骨髓、外周血和/或结外位点。淋巴瘤包括B-细胞恶性肿瘤,其包括但不限于B-细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)。B-NHL可以是惰性的(或低度)、中度(或侵袭性)或高度(高侵袭性)。惰性B细胞淋巴瘤包括:滤泡性淋巴瘤(FL);小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL);边缘区淋巴瘤(MZL),包括结节MZL、结外MZL、脾MZL和具有绒毛状淋巴细胞的脾MZL;淋巴浆细胞性淋巴瘤(LPL);以及粘膜相关淋巴样组织(MALT或结外边缘区)淋巴瘤。中度B-NHL包括:涉及或不涉及白血病的套细胞淋巴瘤(MCL)、弥漫性大细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性大细胞(或3级或3B级)淋巴瘤和原发性纵隔淋巴瘤(PML)。高度B-NHL包括伯基特淋巴瘤(BL)、伯基特样淋巴瘤、小无裂解细胞淋巴瘤(SNCL)和成淋巴细胞性淋巴瘤。其他B-NHL包括免疫母细胞性淋巴瘤(或免疫细胞瘤)、原发性渗出性淋巴瘤、HIV相关(或AIDS相关)的淋巴瘤和移植后淋巴增殖性疾病(PTLD)或淋巴瘤。B细胞恶性肿瘤还包括但不限于:慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、幼淋巴细胞性白血病(PLL)、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(WM)、毛细胞白血病(HCL)、大颗粒淋巴细胞性(LGL)白血病、急性淋巴性(或淋巴细胞性或成淋巴母细胞性)白血病和卡斯尔曼氏病。NHL还可包括:T-细胞非霍奇金淋巴瘤(T-NHL),其包括但不限于未另作说明(NOS)的T-细胞非霍奇金淋巴瘤、外周T-细胞淋巴瘤(PTCL)、间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)、血管免疫母细胞性淋巴样病(AILD)、鼻自然杀伤(NK)细胞/T-细胞淋巴瘤、 $\gamma/\delta$ 淋巴瘤、皮肤型T细胞淋巴瘤、蕈样肉芽肿和塞扎里综合征(Sezary syndrome)。

[0144] 造血系统癌症还包括霍奇金淋巴瘤(或疾病),其包括典型霍奇金淋巴瘤,结节硬化型霍奇金淋巴瘤,混合细胞型霍奇金淋巴瘤,淋巴细胞主型(LP)霍奇金淋巴瘤,结节LP霍奇金淋巴瘤和淋巴细胞衰竭型霍奇金淋巴瘤。造血系统癌症还包括浆细胞疾病或癌症,诸如多发性骨髓瘤(MM),包括郁积型MM,意义未确定(或未知或未明)的单克隆丙种球蛋白病(MGUS),浆细胞瘤(骨,髓外),淋巴浆细胞性淋巴瘤(LPL),瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症,浆细胞白血病和原发性淀粉样变性病(AL)。造血系统癌症还可包括额外造血细胞的其他癌症,包括多形核白细胞(或中性粒细胞),嗜碱性粒细胞,嗜酸性粒细胞,树突状细胞,血小板,红细胞和自然杀伤细胞。包括造血细胞的组织,在本发明中被称为“造血细胞组织”,包括骨髓;外周血;胸腺;和外周淋巴组织,诸如脾脏、淋巴结、与粘膜相关的淋巴组织(例如与肠相关淋巴组织)、扁桃体,派伊尔淋巴集结和阑尾,以及与其他粘膜相关的淋巴组织,例如支气管内衬。

[0145] 在一个实施方案中,所述癌症选自结肠直肠癌(CRC)、胃癌、食管癌、子宫颈癌、膀胱癌、乳腺癌、头颈癌、卵巢癌、黑素瘤、肾细胞癌(RCC)、EC鳞状细胞癌、非小细胞肺癌、间皮瘤、胰腺癌和前列腺癌。

[0146] 如本文所用的术语“治疗”及其衍生词包括治疗性治疗。在提到特定病况时,治疗意味着(1)改善病况或该病况的一种或多种生物临床表现;(2)干扰(a)导致或造成该病况的生物级联中的一个或多个点或(b)病况的一种或多种生物临床表现;(3)减轻与该病况有关的一种或多种症状、作用或副作用,或与该病况或其治疗有关的一种或多种症状、作用或副作用;(4)减缓病况的发展或该病况的一种或多种生物临床表现和/或(5)通过将病症的一种或多种生物学表现消除或降低到无法检测的水平达到一段时间,从而治愈所述病症或该病症的一种或多种生物学表现,而该时间段被认为是该表现的缓解状态,在缓解期内无需额外治疗。本领域技术人员将理解被认为是针对特定疾病或病状缓解的持续时间。

[0147] 还涵盖预防性治疗。技术人员将理解,“预防”不是绝对的术语。在医学中,“预防”被理解是指药物的预防性施用,以显著降低病况或其生物临床表现的可能性或严重程度,或延迟该病况或其生物临床表现的发生。例如当认为受试者处于发展癌症的高风险中时,诸如当受试者具有强烈的癌症家族史或当受试者暴露于致癌物质时,预防性治疗是适当的。

[0148] “受试者”被广泛地定义为包括任何需要治疗的患者,例如,需要癌症治疗的患者。受试者可以包括哺乳动物。在一个实施方案中,受试者是人类患者。需要癌症治疗的受试者可以包括来自各个阶段的患者,包括新诊断、复发、难治、进行性疾病、缓解等。需要癌症治疗的受试者还可以包括已经经历干细胞移植或被认为不适合移植的患者。

[0149] 可以对受试者进行预筛选,以便选择用本文所述的组合进行治疗。在一个实施方案中,在用本文所述的组合治疗之前,测试来自受试者的样品的BCMA表达。

[0150] 在用本发明的组合治疗之前,受试者可能已经接受了至少一种先前的癌症治疗。在一个实施方案中,在用本发明的组合治疗之前,受试者已经接受了至少1种、至少2种、至少3种、至少4种、至少5种、至少6种或至少7种先前的癌症治疗。

[0151] 在另一个实施方案中,所述受试者患有新诊断的癌症,并且在用本发明的组合治疗之前已经接受了0种先前的治疗。

[0152] 本发明的组合的单独的治疗剂和包含这种治疗剂的药物组合物可以一起或分开施用。当分开施用时,这可以同时或以任何顺序依次发生(通过相同或不同的施途径)。这样的顺序施用可以在时间上接近或在时间上疏远。将选择本发明的治疗剂或其药学上可接受的盐和其他治疗活性剂的剂量以及相对的给药时间,以便获得所需的组合治疗效果。

[0153] 本发明的治疗剂可以通过任何合适的途径施用。对于某些治疗剂,合适的途径包括口服、直肠、鼻、局部(包括颊和舌下)、阴道和肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内、皮内、鞘内和硬膜外)。应当理解,优选的途径可以根据例如该组合的接受者的状况和待治疗的癌症而变化。还应当理解,可以通过相同或不同的途径来施用所施用的每种药剂,并且可以将治疗剂一起配制或在单独的药物组合物中配制。

[0154] 在一个实施方案中,本发明的组合的一种或多种治疗剂静脉内施用。在另一个实施方案中,本发明组合的一种或多种治疗剂是肿瘤内施用的。在另一个实施方案中,本发明的组合的一种或多种治疗剂是口服施用的。在另一个实施方案中,本发明的组合的一种或

多种治疗剂是全身性地例如静脉内施用的,并且本发明的组合的一种或多种其他治疗剂是肿瘤内施用的。在另一个实施方案中,本发明组合的所有治疗剂是全身性地例如静脉内施用的。在一个替代的实施方案中,本发明组合的所有治疗剂是肿瘤内施用的。在任何实施方案中,例如在本段中,本发明的治疗剂作为一种或多种药物组合物施用。

[0155] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的本文所述的组合。

[0156] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗原结合蛋白和免疫调节剂的组合。

[0157] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗原结合蛋白和针对ICOS的试剂的组合。在另一实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗体和抗ICOS抗体的组合。

[0158] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗原结合蛋白和抗CD38抗原结合蛋白的组合。在另一实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗体和抗CD38抗体的组合。在另一实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗体和达雷木单抗的组合。

[0159] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗体和针对ICOS的试剂的组合,其中所述抗BCMA抗体包括包含与SEQ ID NO:1所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH1;包含与SEQ ID NO:2所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH2;包含与SEQ ID NO:3所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH3;包含与SEQ ID NO:4所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL1;包含与SEQ ID NO:5所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL2;和/或包含与SEQ ID NO:6所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL3。

[0160] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗体和针对ICOS的试剂的组合,其中所述抗BCMA抗体包括包含与SEQ ID NO:7所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的VH;和/或包含与SEQ ID NO:8所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的VL。

[0161] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗体和针对ICOS的试剂的组合,其中所述抗BCMA抗体包括包含与SEQ ID NO:9所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的HC;和/或包含与SEQ ID NO:10所述的氨基

酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的LC。

[0162] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗体和抗ICOS抗体的组合,其中所述抗ICOS抗体包括包含与SEQ ID NO:13所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH1;包含与SEQ ID NO:14所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH2;包含与SEQ ID NO:15所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH3;包含与SEQ ID NO:16所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL1;包含与SEQ ID NO:17所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL2;和/或包含与SEQ ID NO:18所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL3。

[0163] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗体和抗ICOS抗体的组合,其中所述抗ICOS抗体包括包含与SEQ ID NO:19所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的VH;和/或包含与SEQ ID NO:20所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的VL。

[0164] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗体和抗ICOS抗体的组合,其中所述抗BCMA抗体包括包含SEQ ID NO:1所述的氨基酸序列的CDRH1;包含SEQ ID NO:2所述的氨基酸序列的CDRH2;包含SEQ ID NO:3所述的氨基酸序列的CDRH3;包含SEQ ID NO:4所述的氨基酸序列的CDRL1;包含SEQ ID NO:5所述的氨基酸序列的CDRL2;和/或包含SEQ ID NO:6所述的氨基酸序列的CDRL3;且其中所述抗ICOS抗体包括包含SEQ ID NO:13所述的氨基酸序列的CDRH1;包含SEQ ID NO:14所述的氨基酸序列的CDRH2;包含SEQ ID NO:15所述的氨基酸序列的CDRH3;包含SEQ ID NO:16所述的氨基酸序列的CDRL1;包含SEQ ID NO:17所述的氨基酸序列的CDRL2;和/或包含SEQ ID NO:18所述的氨基酸序列的CDRL3。

[0165] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗体和抗ICOS抗体的组合,其中所述抗BCMA抗体包括包含SEQ ID NO:7所述的氨基酸序列的VH;和/或包含SEQ ID NO:8所述的氨基酸序列的VL;且其中所述抗ICOS抗体包括包含SEQ ID NO:19所述的氨基酸序列的VH;和/或包含SEQ ID NO:20所述的氨基酸序列的VL。

[0166] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗体和抗CD38抗体的组合,其中所述抗BCMA抗体包括包含与SEQ ID NO:1所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH1;包含与SEQ ID NO:2所述的氨基酸序

列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH2;包含与SEQ ID NO:3所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH3;包含与SEQ ID NO:4所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL1;包含与SEQ ID NO:5所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL2;和/或包含与SEQ ID NO:6所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL3。

[0167] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗体和抗CD38抗体的组合,其中所述抗BCMA抗体包括包含与SEQ ID NO:7所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的VH;和/或包含与SEQ ID NO:8所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的VL。

[0168] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗体和抗CD38抗体的组合,其中所述抗BCMA抗体包括包含与SEQ ID NO:9所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的HC;和/或包含与SEQ ID NO:10所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的LC。

[0169] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗体和达雷木单抗的组合,其中所述抗BCMA抗体包括包含SEQ ID NO:1所述的氨基酸序列的CDRH1;包含SEQ ID NO:2所述的氨基酸序列的CDRH2;包含SEQ ID NO:3所述的氨基酸序列的CDRH3;包含SEQ ID NO:4所述的氨基酸序列的CDRL1;包含SEQ ID NO:5所述的氨基酸序列的CDRL2;和/或包含SEQ ID NO:6所述的氨基酸序列的CDRL3。

[0170] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗体和达雷木单抗的组合,其中所述抗BCMA抗体包括包含SEQ ID NO:7所述的氨基酸序列的VH;和/或包含SEQ ID NO:8所述的氨基酸序列的VL。

[0171] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗。

[0172] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗癌症。

[0173] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗癌症,其中所述组合包含抗BCMA抗原结合蛋白和免疫调节剂。

[0174] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗癌症,其中所述组合包含抗BCMA抗体和针对ICOS的试剂,其中所述抗BCMA抗体包括包含与SEQ ID NO:1所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH1;包含与SEQ ID NO:2所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH2;包含与SEQ ID NO:3所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH3;包含与SEQ ID NO:4所述

的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL1;包含与SEQ ID NO:5所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL2;和/或包含与SEQ ID NO:6所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL3。

[0175] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗癌症,其中所述组合包含抗BCMA抗体和针对ICOS的试剂,其中所述抗BCMA抗体包括包含与SEQ ID NO:7所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的VH;和/或包含与SEQ ID NO:8所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的VL。

[0176] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗癌症,其中所述组合包含抗BCMA抗体和针对ICOS的试剂,其中所述抗BCMA抗体包括包含与SEQ ID NO:9所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的HC;和/或包含与SEQ ID NO:10所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的LC。

[0177] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗癌症,其中所述组合包含抗BCMA抗体和抗ICOS抗体,其中所述抗ICOS抗体包括包含与SEQ ID NO:13所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH1;包含与SEQ ID NO:14所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH2;包含与SEQ ID NO:15所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH3;包含与SEQ ID NO:16所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL1;包含与SEQ ID NO:17所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL2;和/或包含与SEQ ID NO:18所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL3。

[0178] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗癌症,其中所述组合包含抗BCMA抗体和抗ICOS抗体,其中所述抗ICOS抗体包括包含与SEQ ID NO:19所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的VH;和/或包含与SEQ ID NO:20所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的VL。

[0179] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗癌症,其中所述组合包含抗BCMA抗体和抗ICOS抗体,其中所述抗BCMA抗体包括包含SEQ ID NO:1所述的氨基酸序列的CDRH1;包含SEQ ID NO:2所述的氨基酸序列的CDRH2;包含SEQ ID NO:3所述的氨基酸序列的CDRH3;包含SEQ ID NO:4所述的氨基酸序列的CDRL1;包含SEQ ID NO:5所述的

氨基酸序列的CDRL2;和/或包含SEQ ID NO:6所述的氨基酸序列的CDRL3;其中所述抗ICOS抗体包括包含SEQ ID NO:13所述的氨基酸序列的CDRH1;包含SEQ ID NO:14所述的氨基酸序列的CDRH2;包含SEQ ID NO:15所述的氨基酸序列的CDRH3;包含SEQ ID NO:16所述的氨基酸序列的CDRL1;包含SEQ ID NO:17所述的氨基酸序列的CDRL2;和/或包含SEQ ID NO:18所述的氨基酸序列的CDRL3。

[0180] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗癌症,其中所述组合包含抗BCMA抗体和抗ICOS抗体,其中所述抗BCMA抗体包括包含SEQ ID NO:7所述的氨基酸序列的VH;和/或包含SEQ ID NO:8所述的氨基酸序列的VL;且其中所述抗ICOS抗体包括包含SEQ ID NO:19所述的氨基酸序列的VH;和/或包含SEQ ID NO:20所述的氨基酸序列的VL。

[0181] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗癌症,其中所述组合包含抗BCMA抗体和抗CD38抗体,其中所述抗BCMA抗体包括包含与SEQ ID NO:1所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH1;包含与SEQ ID NO:2所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH2;包含与SEQ ID NO:3所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH3;包含与SEQ ID NO:4所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL1;包含与SEQ ID NO:5所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL2;和/或包含与SEQ ID NO:6所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL3。

[0182] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗癌症,其中所述组合包含抗BCMA抗体和抗CD38抗体,其中所述抗BCMA抗体包括包含与SEQ ID NO:7所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的VH;和/或包含与SEQ ID NO:8所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的VL。

[0183] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗癌症,其中所述组合包含抗BCMA抗体和抗CD38抗体,其中所述抗BCMA抗体包括包含与SEQ ID NO:9所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的HC;和/或包含与SEQ ID NO:10所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的LC。

[0184] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗癌症,其中所述组合包含抗BCMA抗体和达雷木单抗,其中所述抗BCMA抗体包括包含SEQ ID NO:1所述的氨基酸序列的CDRH1;包含SEQ ID NO:2所述的氨基酸序列的CDRH2;包含SEQ ID NO:3所述的氨基酸序列的CDRH3;包含SEQ ID NO:4所述的氨基酸序列的CDRL1;包含SEQ ID NO:5所述的氨基酸序列的CDRL2;和/或包含SEQ ID NO:6所述的氨基酸序列的CDRL3。

[0185] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗癌症,其中所述组合包含抗BCMA抗体和达雷木单抗,其中所述抗BCMA抗体包括包含SEQ ID NO:7所述的氨基酸序列的VH;和/或包含SEQ ID NO:8所述的氨基酸序列的VL。

[0186] 在一个实施方案中,提供了组合在制备用于治疗癌症的药物中的用途。在另一实施方案中,提供了组合在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述组合包含抗BCMA抗原结合蛋白和免疫调节剂。在另一实施方案中,提供了组合在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述组合包含抗BCMA抗原结合蛋白和针对ICOS的试剂。在另一实施方案中,提供了组合在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述组合包含抗BCMA抗原结合蛋白和抗CD38抗原结合蛋白。

#### [0187] 治疗方案

[0188] 抗BCMA抗原结合蛋白和免疫调节剂的合适的治疗方案容易由本领域技术人员确定。

[0189] 在一个示例性治疗方案中,一个剂量的抗BCMA抗原结合蛋白每3周(21天周期)施用持续至多16个周期。在另一示例性治疗方案中,一个剂量的抗BCMA抗原结合蛋白每周施用一次持续连续三周,然后是1周的休息期(28天周期),持续最多16个周期。在另一示例性治疗方案中,一个剂量的抗BCMA抗原结合蛋白在28天周期的第一天施用。在另一示例性治疗方案中,一个剂量的抗BCMA抗原结合蛋白在21天周期的第1天施用持续至多1年。

[0190] 在一个示例性治疗方案中,一个剂量的针对ICOS的试剂每3周(21天周期)施用持续至多16个周期。在另一示例性治疗方案中,一个剂量的针对ICOS的试剂每周施用一次持续连续三周,然后是1周的休息期(28天周期),持续最多16个周期。在另一示例性治疗方案中,一个剂量的针对ICOS的试剂在28天周期的第一天施用。在另一示例性治疗方案中,一个剂量的针对ICOS的试剂在21天周期的第1天施用持续至多1年。

[0191] 在一个示例性实施方案中,所述免疫调节剂为达雷木单抗且该治疗方案包括:在第1-8周每周一个剂量的达雷木单抗,在第9-24周每两周一个剂量的达雷木单抗,和在第25周及以后每四周一个剂量的达雷木单抗。

[0192] 在一个示例性实施方案中,所述免疫调节剂为达雷木单抗且该治疗方案包括:在第1-9周每周一个剂量的达雷木单抗,在第10-24周每三周一个剂量的达雷木单抗,和在第25周及以后每四周一个剂量的达雷木单抗。

#### [0193] 试剂盒

[0194] 在一些方面,本发明提供用于治疗癌症的试剂盒,其包含:

[0195] (i) 抗BCMA抗原结合蛋白;

[0196] (ii) 针对ICOS的试剂;和

[0197] (iii) 用于治疗癌症的说明书。

[0198] 在一些实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白和针对ICOS的试剂各自与一种或多种药学上可接受的载体单独配制为其自身的药物组合物。

[0199] 在一些方面,本发明提供用于治疗癌症的试剂盒,其包含:

[0200] (i) 抗BCMA抗原结合蛋白;

[0201] (ii) 抗CD38抗原结合蛋白;和

[0202] (iii) 用于治疗癌症的说明书。

[0203] 在一些实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白和抗CD38抗原结合蛋白各自与一种或多种药学上可接受的载体单独配制为其自身的药物组合物。

[0204] 在一些方面,本发明提供用于治疗癌症的试剂盒,其包含:

[0205] (i) 抗BCMA抗原结合蛋白;

[0206] (ii) 当与针对ICOS的试剂组合时用于治疗癌症的说明书。

[0207] 在一些方面,本发明提供用于治疗癌症的试剂盒,其包含:

[0208] (i) 抗BCMA抗原结合蛋白;

[0209] (ii) 当与抗CD38抗原结合蛋白组合时用于治疗癌症的说明书。

[0210] 序列表

[0211] SEQ. ID. NO. 1: 抗BCMA抗体CDRH1

[0212] NYWMH

[0213] SEQ. ID. NO. 2: 抗BCMA抗体CDRH2

[0214] ATYRGHSDTYYNQKFKG

[0215] SEQ. ID. NO. 3: 抗BCMA抗体CDRH3

[0216] GAIYDGYDVLN

[0217] SEQ. ID. NO. 4: 抗BCMA抗体CDRL1

[0218] SASQDISNYLN

[0219] SEQ. ID. NO. 5: 抗BCMA抗体CDRL2

[0220] YTSNLHS

[0221] SEQ. ID. NO. 6: 抗BCMA抗体CDRL3

[0222] QQYRKLPWT

[0223] SEQ. ID. NO. 7: 抗BCMA抗体重链可变区

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYWMHWVRQAPGQGLEWMGATY

[0224] RGHSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGAIYDGYD

VLDNWGQGTLVTVSS

[0225] SEQ. ID. NO. 8: 抗BCMA抗体轻链可变区

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSNLHS

[0226] GVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQQYRKLPWTFGQGTKLEIKR

[0227] SEQ. ID. NO. 9: 抗BCMA抗体重链区

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYWMHWVRQAPGQGLEWMGATY

RGHSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGAIYDGYD

VLDNWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS

WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD

[0228] KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH

EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC

KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA

VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL

HNHYTQKSLSLSPGK

- [0229] SEQ. ID. NO. 10: 抗BCMA抗体轻链区  
DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSLNHS  
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYRKLPTFGQGTKLEIKRTVAA
- [0230] PSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYFVPEAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQD  
SKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
- [0231] SEQ. ID. NO. 11: 人ICOS (同种型2) (登录号: UniProtKB-Q9Y6W8-2)  
MKSGLWYFFLFLCRIKVLVTGEINGSANYEMFIFHNGGVQILCKYPDIVQQFKMQL
- [0232] LKGGQILCDLTKTKGSGNTVSIKSLKFCHSQLSNNSVSFFLYNLDHSHANYFCNL  
SIFDPPPFKVTLTGGYLHIYESQLCCQLKFWLPIGCAAFVVCILGCILICWLTKKM
- [0233] SEQ. ID. NO. 12: 人ICOS (同种型1) (登录号: UniProtKB-Q9Y6W8-1)  
MKSGLWYFFLFLCRIKVLVTGEINGSANYEMFIFHNGGVQILCKYPDIVQQFKMQL
- [0234] LKGGQILCDLTKTKGSGNTVSIKSLKFCHSQLSNNSVSFFLYNLDHSHANYFCNL  
SIFDPPPFKVTLTGGYLHIYESQLCCQLKFWLPIGCAAFVVCILGCILICWLTKK  
YSSSVHDPNGEYMFMRVNTAKKSRLTDVTL
- [0235] SEQ. ID. NO. 13: 抗ICOS抗体CDRH1
- [0236] DYAMH
- [0237] SEQ. ID. NO. 14: 抗ICOS抗体CDRH2
- [0238] LISIYSDHTNYNQKFQG
- [0239] SEQ. ID. NO. 15: 抗ICOS抗体CDRH3
- [0240] NNYGNYGWYFDV
- [0241] SEQ. ID. NO. 16: 抗ICOS抗体CDRL1
- [0242] SASSSVSYMH
- [0243] SEQ. ID. NO. 17: 抗ICOS抗体CDRL2
- [0244] DTSKLAS
- [0245] SEQ. ID. NO. 18: 抗ICOS抗体CDRL3
- [0246] FQSGYPYT
- [0247] SEQ. ID. NO. 19: 抗ICOS抗体重链可变区 (H2)  
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGYTFTDYAMHWVRQAPGQGLEWMGLISI
- [0248] YSDHTNYNQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCGRNNYGNYGW  
YFDVWGQGTTVTVSS
- [0249] SEQ. ID. NO. 20: 抗ICOS抗体轻链可变区 (L5)  
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMHWYQQKPGQAPRLLIYDTSKLASGI
- [0250] PARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCFQSGYPYTFGQGTKLEIK
- [0251] SEQ. ID. NO. 21: 37A10S713重链可变区  
EVQLVESGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYWMDWVRQA PGKGLVWVSN
- [0252] IDEDGSITEY SPFVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCTRWG  
RFGFDSWGQG TLVTVSS

- [0253] SEQ.ID.NO.22:37A10S713轻链可变区  
DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSLL SGSFNLYLTWY QQKPGQPPKL
- [0254] LIFYASTRHT GVPDRFSGSG SGTDFLTIS SLQAEDVAVY YCHHHYNAPP  
TFGPGTKVDI K
- [0255] SEQ.ID.NO.23:37A10S713 VH CDR1
- [0256] GFTFSDYWMD
- [0257] SEQ.ID.NO.24:37A10S713 VH CDR2
- [0258] NIDEDGSITEYSPFVKG
- [0259] SEQ.ID.NO.25:37A10S713 VH CDR3
- [0260] WGRFGFDS
- [0261] SEQ.ID.NO.26:37A10S713 VL CDR1:
- [0262] KSSQSLLSGSFNLYT
- [0263] SEQ.ID.NO.27:37A10S713 VL CDR2
- [0264] YASTRHT
- [0265] SEQ.ID.NO.28:37A10S713 VL CDR3
- [0266] HHHYNAPPT

## 实施例

- [0267] 实施例1:抗BCMA抗体药物缀合物与针对ICOS的试剂的组合的体内研究。
- [0268] 1.1动物
- [0269] 这项研究使用了来自Charles River的雌性C57BL/6小鼠。根据USDA《实验室动物福利法》，在完全授权的AAALAC设施中，将小鼠饲养在NIH Guide for Care and Use of Laboratory Animals概述的条件下。
- [0270] 1.2细胞培养
- [0271] 产生了过表达人BCMA的EL4小鼠淋巴瘤细胞(EL4-hBCMA)。从液氮储存器中取出EL4-hBCMA，解冻并转移至含有无菌培养基(DMEM,含有10%胎牛血清(FBS))的培养瓶中。在接种之前，将细胞传代培养至少三遍。为了选择表达BCMA的细胞，在第一代和随后的每一代中添加G418(培养基中的终浓度为0.2mg/ml)。将肿瘤细胞于37℃、5%CO<sub>2</sub>的加湿培养箱中保持在组织培养瓶中。即将接种前，将细胞用冰冷的DMEM洗涤3次，并在冷的DMEM中达到1.0x10<sup>6</sup>细胞/ml的浓度。将接种物置于冰上，并转移到饲养处进行注射。
- [0272] 1.3C57BL/6接种
- [0273] 在细胞接种之前，将C57BL/6雌性小鼠植入识别芯片(BMDS IMI-1000转发器)。将在指数生长过程中收获的EL4-hBCMA细胞注射到每只小鼠的右肋腹(0.1mL中1.0x10<sup>5</sup>个细胞)。
- [0274] 1.4随机化和治疗
- [0275] 监测小鼠的明显肿瘤生长，并在观察到可触知的肿瘤时进行测量。接种后第11天，记录每只小鼠的肿瘤体积。使用StudyLog Study Director Suite随机函数使用匹配分布将小鼠分组。在这项研究中，第0天为随机化和初始治疗的天。
- [0276] 1.6肿瘤测量

[0277] 使用Fowler“ProMax”数字卡尺测量肿瘤的生长。测量肿瘤的长度和宽度,以便使用公式(肿瘤体积=0.52xLxW<sup>2</sup>)确定肿瘤体积。使用Studylog Study Director Suite软件记录肿瘤体积数据。当单个小鼠的肿瘤测量值大于2,000mm<sup>3</sup>,将该小鼠从研究中移除且安乐死。

#### [0278] 1.7实验方案

[0279] 该实验的目的是在EL4-hBCMA小鼠同系肿瘤模型中评估抗BMCA抗原结合蛋白与针对ICOS的试剂的组的抗肿瘤活性。当平均肿瘤体积达到150-200mm<sup>3</sup>时,将小鼠随机分为以下四(4)组:

[0280] • IgG1/MMAF

[0281] • IgG1/GSK2857916

[0282] • ICOS/MMAF

[0283] • ICOS/GSK2857916

[0284] “GSK2857916”(或“GSK916”)为缀合至细胞毒素MMAF的抗BCMA IgG1单克隆抗体,其包括包含SEQ ID NO:7所述的氨基酸序列的重链可变区(VH)和包含SEQ ID NO:8所述的氨基酸序列的轻链可变区(VL),且以10mg/kg的浓度给药。

[0285] “ICOS”为抗小鼠IgG1单克隆抗体(克隆7E.17G9,在小鼠IgG1同种型上表达)且以200μg/小鼠的浓度给药。

[0286] “MMAF”对照组包含缀合至人IgG1的细胞毒素MMAF且为GSK2857916的对照。

[0287] “IgG1”对照组为ICOS抗体的同种型对照。

[0288] 所有化合物每周两次给药持续三周。

#### [0289] 1.8统计分析

[0290] 所有统计分析使用R软件进行。

#### [0291] 1.9结果

[0292] 图1显示了第7天的平均肿瘤体积数据。图2显示了至多83天的治疗组的个体肿瘤体积曲线。用GSK2857916单一疗法(IgG1/GSK2857916)和ICOS与GSK2857916的组合(ICOS/GSK2857916)观察到相似的肿瘤生长抑制作用。在第83天的研究中观察到肿瘤完全消退。ICOS单一疗法导致20%无肿瘤的小鼠,而GSK2857916导致10%无肿瘤的小鼠。ICOS加GSK2857916的组合导致30%无肿瘤的小鼠。因此,与单独使用ICOS或GSK2857916相比,该组合显示出10%-20%的生存优势的趋势。







100	105
<210> 9	
<211> 451	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 源	
<223> /注="人工序列的描述：合成多肽"	
<400> 9	
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser	
1	5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr	
	20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
	35 40 45
Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe	
	50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
65	70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
	85 90 95
Ala Arg Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly	
	100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser	
	115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala	
	130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val	
145	150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala	
	165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val	
	180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His	
	195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys	
	210 215 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly	
225	230 235 240



	20		25		30														
Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile				
	35						40					45							
Tyr	Tyr	Thr	Ser	Asn	Leu	His	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly				
	50					55						60							
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro				
65					70					75					80				
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Arg	Lys	Leu	Pro	Trp				
				85					90				95						
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala				
			100						105				110						
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly				
	115								120				125						
Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala				
	130					135					140								
Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln				
145					150					155					160				
Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser				
				165						170				175					
Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr				
			180							185				190					
Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser				
	195							200						205					
Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys														
	210																		
<210>	11																		
<211>	168																		
<212>	PRT																		
<213>	智人																		
<400>	11																		
Met	Lys	Ser	Gly	Leu	Trp	Tyr	Phe	Phe	Leu	Phe	Cys	Leu	Arg	Ile	Lys				
1			5						10				15						
Val	Leu	Thr	Gly	Glu	Ile	Asn	Gly	Ser	Ala	Asn	Tyr	Glu	Met	Phe	Ile				
			20						25				30						
Phe	His	Asn	Gly	Gly	Val	Gln	Ile	Leu	Cys	Lys	Tyr	Pro	Asp	Ile	Val				
	35							40					45						
Gln	Gln	Phe	Lys	Met	Gln	Leu	Leu	Lys	Gly	Gly	Gln	Ile	Leu	Cys	Asp				
	50					55						60							
Leu	Thr	Lys	Thr	Lys	Gly	Ser	Gly	Asn	Thr	Val	Ser	Ile	Lys	Ser	Leu				

65	70	75	80
Lys Phe Cys His Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu			
	85	90	95
Tyr Asn Leu Asp His Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser			
	100	105	110
Ile Phe Asp Pro Pro Pro Phe Lys Val Thr Leu Thr Gly Gly Tyr Leu			
	115	120	125
His Ile Tyr Glu Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Phe Trp Leu Pro			
	130	135	140
Ile Gly Cys Ala Ala Phe Val Val Val Cys Ile Leu Gly Cys Ile Leu			
145	150	155	160
Ile Cys Trp Leu Thr Lys Lys Met			
	165		
<210> 12			
<211> 199			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 12			
Met Lys Ser Gly Leu Trp Tyr Phe Phe Leu Phe Cys Leu Arg Ile Lys			
1	5	10	15
Val Leu Thr Gly Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile			
	20	25	30
Phe His Asn Gly Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val			
	35	40	45
Gln Gln Phe Lys Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp			
	50	55	60
Leu Thr Lys Thr Lys Gly Ser Gly Asn Thr Val Ser Ile Lys Ser Leu			
65	70	75	80
Lys Phe Cys His Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu			
	85	90	95
Tyr Asn Leu Asp His Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser			
	100	105	110
Ile Phe Asp Pro Pro Pro Phe Lys Val Thr Leu Thr Gly Gly Tyr Leu			
	115	120	125
His Ile Tyr Glu Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Phe Trp Leu Pro			
	130	135	140
Ile Gly Cys Ala Ala Phe Val Val Val Cys Ile Leu Gly Cys Ile Leu			
145	150	155	160
Ile Cys Trp Leu Thr Lys Lys Lys Tyr Ser Ser Ser Val His Asp Pro			

	165		170		175
Asn Gly Glu Tyr Met Phe Met Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser					
	180		185		190
Arg Leu Thr Asp Val Thr Leu					
	195				
<210> 13					
<211> 5					
<212> PRT					
<213> 人工序列					
<220>					
<221> 源					
<223> /注="人工序列的描述：合成肽"					
<400> 13					
Asp Tyr Ala Met His					
1		5			
<210> 14					
<211> 17					
<212> PRT					
<213> 人工序列					
<220>					
<221> 源					
<223> /注="人工序列的描述：合成肽"					
<400> 14					
Leu Ile Ser Ile Tyr Ser Asp His Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Gln					
1	5		10		15
Gly					
<210> 15					
<211> 12					
<212> PRT					
<213> 人工序列					
<220>					
<221> 源					
<223> /注="人工序列的描述：合成肽"					
<400> 15					
Asn Asn Tyr Gly Asn Tyr Gly Trp Tyr Phe Asp Val					
1	5		10		
<210> 16					
<211> 10					
<212> PRT					



Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Leu Ile Ser Ile Tyr Ser Asp His Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Gly Arg Asn Asn Tyr Gly Asn Tyr Gly Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly  
 100 105 110  
 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 20

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

<223> /注="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 20

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met  
 20 25 30  
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr  
 35 40 45  
 Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser  
 50 55 60  
 Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu  
 65 70 75 80  
 Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Tyr Thr  
 85 90 95  
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 21

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

<223> /注="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 21

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser
1				5					10					15	
Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asp	Tyr	Trp
				20					25					30	
Met	Asp	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Val	Trp	Val	Ser
				35					40					45	
Asn	Ile	Asp	Glu	Asp	Gly	Ser	Ile	Thr	Glu	Tyr	Ser	Pro	Phe	Val	Lys
				50					55					60	
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu
65						70					75				80
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr
						85								90	95
Arg	Trp	Gly	Arg	Phe	Gly	Phe	Asp	Ser	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
														100	105
															110
Thr	Val	Ser	Ser												
															115

<210> 22

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

<223> /注="人工序列的描述：合成肽"

<400> 22

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
1				5						10				15	
Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Ser	Gly
				20						25				30	
Ser	Phe	Asn	Tyr	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro
				35						40				45	
Lys	Leu	Leu	Ile	Phe	Tyr	Ala	Ser	Thr	Arg	His	Thr	Gly	Val	Pro	Asp
						50				55				60	
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser
65						70				75					80
Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	His	His	His	Tyr
						85								90	95

Asn Ala Pro Pro Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
 100 105 110

<210> 23

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

<223> /注="人工序列的描述：合成肽"

<400> 23

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Asp  
 1 5 10

<210> 24

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

<223> /注="人工序列的描述：合成肽"

<400> 24

Asn Ile Asp Glu Asp Gly Ser Ile Thr Glu Tyr Ser Pro Phe Val Lys  
 1 5 10 15

Gly

<210> 25

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

<223> /注="人工序列的描述：合成肽"

<400> 25

Trp Gly Arg Phe Gly Phe Asp Ser  
 1 5

<210> 26

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

<223> /注="人工序列的描述：合成肽"

<400> 26

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ser Gly Ser Phe Asn Tyr Leu Thr

1                    5                    10                    15

<210> 27

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

<223> /注="人工序列的描述：合成肽"

<400> 27

Tyr Ala Ser Thr Arg His Thr

1                    5

<210> 28

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

<223> /注="人工序列的描述：合成肽"

<400> 28

His His His Tyr Asn Ala Pro Pro Thr

1                    5

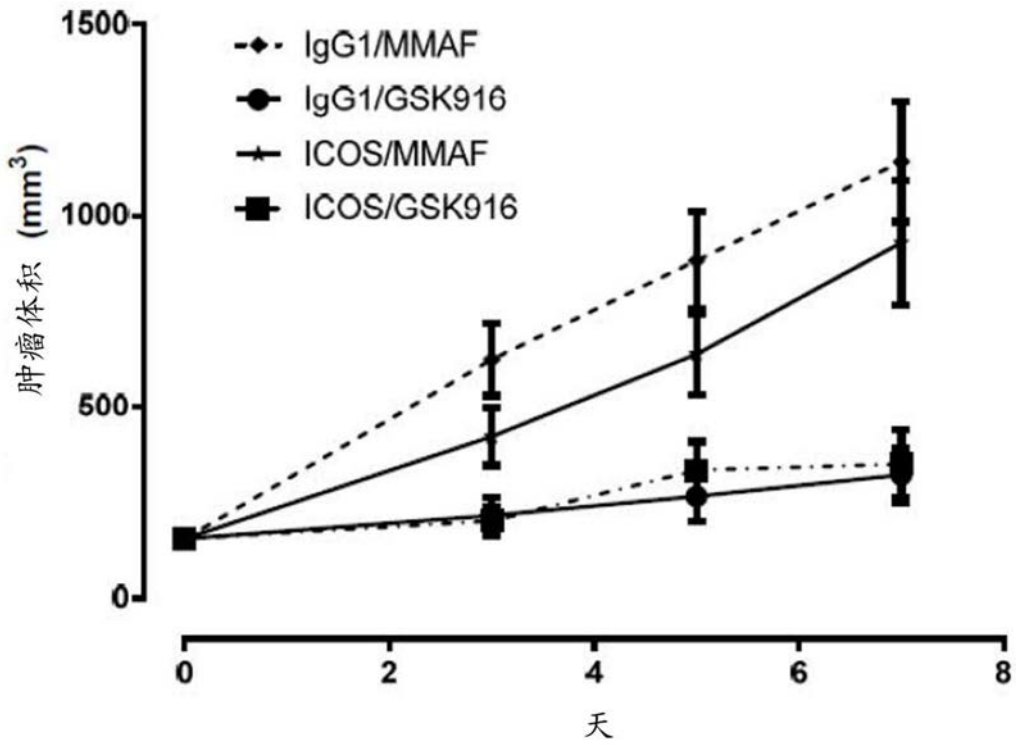


图1

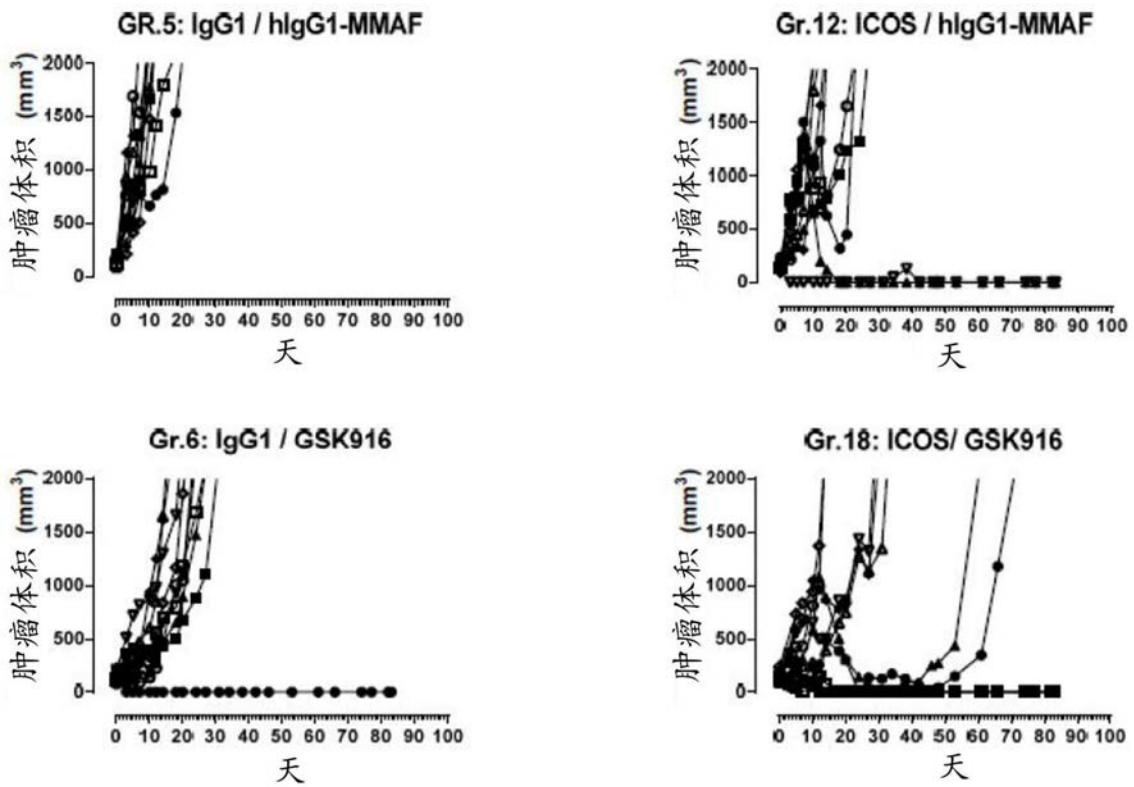


图2