



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112272675 A

(43) 申请公布日 2021.01.26

(21) 申请号 201980027397.4

(22) 申请日 2019.02.20

(30) 优先权数据

62/633,152 2018.02.21 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.10.21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/018698 2019.02.20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/164891 EN 2019.08.29

(71) 申请人 细胞基因公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 马汉·阿巴西恩 亨利·陈

坎德萨米·哈里哈兰 孙正勋

安德鲁·维尔姆泽

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 武晶晶

(51) Int.Cl.

C07K 16/28 (2006.01)

权利要求书5页 说明书44页

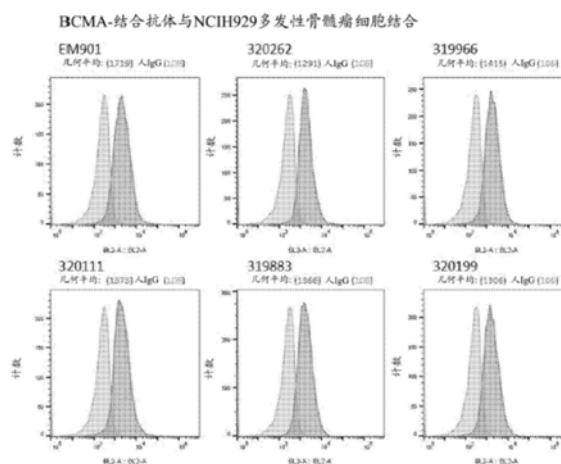
序列表22页 附图16页

(54) 发明名称

BCMA结合抗体及其用途

(57) 摘要

提供了结合B细胞成熟抗原 (BCMA) 的抗体物质以及耗尽有此需要的患者中的表达BCMA的细胞的方法,包括施用治疗有效量的抗体物质或包含其BCMA结合片段的实体。提供了治疗在有此需要的患者中与BCMA表达相关的B细胞相关病症的方法,包括向患者施用治疗有效量的抗体物质或包含其BCMA结合片段的实体。



1. 一种结合于B细胞成熟抗原 (BCMA) 的抗体或其BCMA结合片段, 其包含以下的重链CDR1、CDR2或CDR3序列:

- a. 分别为SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8和SEQ ID NO:9;
- b. 分别为SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11和SEQ ID NO:12;
- c. 分别为SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:15;
- d. 分别为SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:20;
- e. 分别为SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22和SEQ ID NO:23;
- f. 分别为SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25和SEQ ID NO:26;
- g. 分别为SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30和SEQ ID NO:31;
- h. 分别为SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33和SEQ ID NO:34;
- i. 分别为SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36和SEQ ID NO:37;
- j. 分别为SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:42;
- k. 分别为SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44和SEQ ID NO:45;
- l. 分别为SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47和SEQ ID NO:48;
- m. 分别为SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52和SEQ ID NO:53;
- n. 分别为SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55和SEQ ID NO:56;或
- o. 分别为SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58和SEQ ID NO:59。

2. 权利要求1所述的抗体或其BCMA结合片段, 其中所述抗体另外包含分别为SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:4的轻链CDR1、CDR2或CDR3序列。

3. 权利要求1所述的抗体或其BCMA结合片段, 其中所述抗体另外包含分别为SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列。

4. 一种结合于BCMA的抗体或其BCMA结合片段, 其包含: 轻链, 所述轻链包含分别为SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4的CDR1、CDR2或CDR3序列, 和以下的重链CDR1、CDR2和CDR3序列:

- a. 分别为SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8和SEQ ID NO:9;
- b. 分别为SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11和SEQ ID NO:12;或
- c. 分别为SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:15。

5. 一种结合于BCMA的抗体或其BCMA结合片段, 其包含: 轻链, 所述轻链包含分别为的SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4的CDR1、CDR2或CDR3序列, 和以下的重链CDR1、CDR2和CDR3序列:

- a. 分别为SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:20;
- b. 分别为SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22和SEQ ID NO:23;或
- c. 分别为SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25和SEQ ID NO:26。

6. 一种结合于BCMA的抗体或其BCMA结合片段, 其包含: 轻链, 所述轻链包含分别为SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4的CDR1、CDR2或CDR3序列, 和以下的重链CDR1、CDR2和CDR3序列:

- a. 分别为SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30和SEQ ID NO:31;
- b. 分别为SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33和SEQ ID NO:34;或
- c. 分别为SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36和SEQ ID NO:37。

7. 一种结合于BCMA的抗体或其BCMA结合片段,其包含:轻链,所述轻链包含分别为SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4的CDR1、CDR2或CDR3序列,和以下的重链CDR1、CDR2和CDR3序列:

- a. 分别为SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:42;
- b. 分别为SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44和SEQ ID NO:45;或
- c. 分别为SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47和SEQ ID NO:48。

8. 一种结合于BCMA的抗体或其BCMA结合片段,其包含:轻链,所述轻链包含分别为SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4的CDR1、CDR2或CDR3序列,和以下的重链CDR1、CDR2和CDR3序列:

- a. 分别为SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52和SEQ ID NO:53;
- b. 分别为SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55和SEQ ID NO:56;或
- c. 分别为SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58和SEQ ID NO:59。

9. 权利要求1-6中任一项所述的抗体或其结合片段,其包含SEQ ID NO:1的轻链可变序列。

10. 权利要求1-6中任一项所述的抗体或其结合片段,其包含SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:39或SEQ ID NO:50的重链可变序列。

11. 权利要求1-8中任一项所述的抗体,其中所述抗体是单克隆抗体、嵌合抗体、双价抗体、双特异性抗体、双特异性Fab₂、双特异性(mab)₂、人源化抗体、人工生成的人抗体、双特异性T细胞衔接蛋白、双特异性NK细胞衔接蛋白或单链抗体。

12. 权利要求1-8中任一项所述的抗体,其中所述抗体是三功能单抗、具有共同轻链的杵臼(kih) IgG、互换单抗、正交-Fab IgG、DVD-Ig、2合1-IgG、IgG-scFv、sdFv₂-Fc、双纳米抗体、tandAb、DART、DART-Fc、scFv-HAS-scFv或DNL-Fab3。

13. 权利要求1-10中任一项所述的抗体,其中所述抗体是抗体-药物缀合物。

14. 权利要求1-8中任一项所述的结合片段,其为单链可变片段(scFv)、Fab片段或F(ab')₂片段。

15. 一种多肽,其包含以下的重链CDR1、CDR2或CDR3序列:

- a. 分别为SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8和SEQ ID NO:9;
- b. 分别为SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11和SEQ ID NO:12;
- c. 分别为SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:15;
- d. 分别为SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:20;
- e. 分别为SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22和SEQ ID NO:23;
- f. 分别为SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25和SEQ ID NO:26;
- g. 分别为SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30和SEQ ID NO:31;
- h. 分别为SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33和SEQ ID NO:34;
- i. 分别为SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36和SEQ ID NO:37;
- j. 分别为SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:42;
- k. 分别为SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44和SEQ ID NO:45;
- l. 分别为SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47和SEQ ID NO:48;
- m. 分别为SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52和SEQ ID NO:53;

- n. 分别为SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55和SEQ ID NO:56;或
- o. 分别为SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58和SEQ ID NO:59。
16. 权利要求1所述的多肽,其中所述多肽另外包含分别为SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4的轻链CDR1、CDR2或CDR3序列。
17. 权利要求1所述的多肽,其中所述多肽另外包含分别为SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列。
18. 一种多肽,其包含分别为SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列。
19. 一种多肽,其包含SEQ ID NO:1的轻链可变序列。
20. 一种多肽,其包含SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:39或SEQ ID NO:50的重链可变序列。
21. 一种组合物,其包含权利要求1-20中任一项所述的抗体、其结合片段或多肽。
22. 权利要求21所述的组合物,其中所述组合物是药物组合物。
23. 权利要求22所述的组合物,其中所述组合物被配制用于静脉内、动脉内、肌内、皮下、硬膜内、鞘内或腹膜内递送。
24. 一种多核苷酸,其编码权利要求1-20中任一项所述的抗体、抗体片段或多肽。
25. 一种多核苷酸,其编码包含以下的重链CDR1、CDR2或CDR3序列的多肽:
- a. 分别为SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8和SEQ ID NO:9;
- b. 分别为SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11和SEQ ID NO:12;
- c. 分别为SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:15;
- d. 分别为SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:20;
- e. 分别为SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22和SEQ ID NO:23;
- f. 分别为SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25和SEQ ID NO:26;
- g. 分别为SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30和SEQ ID NO:31;
- h. 分别为SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33和SEQ ID NO:34;
- i. 分别为SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36和SEQ ID NO:37;
- j. 分别为SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:42;
- k. 分别为SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44和SEQ ID NO:45;
- l. 分别为SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47和SEQ ID NO:48;
- m. 分别为SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52和SEQ ID NO:53;
- n. 分别为SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55和SEQ ID NO:56;或
- o. 分别为SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58和SEQ ID NO:59。
26. 一种多核苷酸,其编码包含分别为SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4的轻链CDR1、CDR2或CDR3序列的多肽。
27. 权利要求25所述的多核苷酸,其中所述多核苷酸包含SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:49或SEQ ID NO:60的核苷酸序列。
28. 一种多核苷酸,其编码包含SEQ ID NO:1的轻链可变序列的多肽。
29. 一种多核苷酸,其编码包含SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:39或SEQ ID NO:50的重链可变序列的多肽。

30. 一种多核苷酸载体,其包含权利要求24-28中任一项所述的多核苷酸。
31. 权利要求30所述的载体,其中所述载体是表达载体。
32. 权利要求30所述的载体,其中所述载体是逆转录病毒载体或慢病毒载体。
33. 一种细胞,其包含权利要求24-28中任一项所述的多核苷酸。
34. 一种细胞,其包含权利要求31或权利要求32所述的载体。
35. 权利要求33或权利要求34所述的细胞,其中所述细胞表达所述抗体、其结合片段或多肽。
36. 一种产生多肽的方法,其包括使权利要求35所述的细胞表达所述多核苷酸并从而产生所述多肽;和分离所述多肽。
37. 一种产生结合于BCMA或其BCMA结合片段的抗体的方法,包括使权利要求35所述的细胞表达所述多核苷酸并从而产生所述抗体;和分离所述抗体。
38. 一种耗尽有此需要的患者中的表达BCMA的细胞的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的权利要求1-20中任一项所述的抗体或其BCMA结合片段或多肽。
39. 一种耗尽有此需要的患者中的表达BCMA的浆细胞的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的权利要求1-20中任一项所述的抗体或其BCMA结合片段或多肽。
40. 一种治疗有此需要的患者的由表达BCMA的细胞引起的病症的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的权利要求1-20中任一项所述的抗体或其BCMA结合片段或多肽。
41. 一种治疗有此需要的患者的由表达BCMA的浆细胞引起的病症的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的权利要求1-20中任一项所述的抗体或其BCMA结合片段或多肽。
42. 一种治疗有此需要的患者的与BCMA表达相关的B细胞相关病症的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的权利要求1-20中任一项所述的抗体或其BCMA结合片段或多肽。
43. 权利要求38-42中任一项所述的方法,其中所述B细胞相关病症是浆细胞瘤、霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、小无裂细胞淋巴瘤、地方性伯基特氏淋巴瘤、偶发性伯基特氏淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、淋巴结外粘膜相关淋巴组织淋巴瘤、淋巴结单核细胞样B细胞淋巴瘤、脾淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、大细胞淋巴瘤、弥漫性混合细胞淋巴瘤、免疫母细胞淋巴瘤、原发性纵隔B细胞淋巴瘤、肺B细胞血管中心性淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、恶性潜能不确定的B细胞增殖、淋巴瘤样肉芽肿、移植后淋巴增生性病症、免疫调节病症、类风湿性关节炎、重症肌无力、特发性血小板减少性紫癜、抗磷脂综合征、恰加斯氏病、格雷夫斯病、韦格纳氏肉芽肿、结节性多动脉炎、干燥综合征、寻常性天疱疮、硬皮病、多发性硬化症、抗磷脂综合征、ANCA相关脉管炎、古德帕斯丘病、川崎病、自身免疫性溶血性贫血、和快速进行性肾小球肾炎、重链病、原发性或免疫细胞相关的淀粉样变性或意义未定的单克隆丙种球蛋白病。
44. 权利要求15-18中任一项所述的多肽,其中所述多肽是嵌合抗原受体(CAR)。
45. 权利要求15-18中任一项所述的多肽,其中所述CAR包含细胞外BCMA结合结构域中的所述重链CDR1、CDR2和CDR3序列,和/或所述轻链CDR1、CDR2和CDR3序列。
46. 权利要求19或权利要求20所述的多肽,其中所述CAR包含细胞外BCMA结合结构域中的所述轻链序列和/或所述重链序列。
47. 权利要求44所述的多肽,其中所述CAR包含跨膜结构域、初级信号传导结构域或共刺激结构域中的一个或多个。
48. 权利要求44所述的多肽,其中所述CAR包含跨膜结构域、初级信号传导结构域或共

刺激结构域。

49. 一种表达权利要求44-48中任一项所述的多肽的细胞。

50. 权利要求49所述的细胞,其中所述细胞是免疫细胞。

51. 权利要求50所述的细胞,其中所述免疫细胞是T细胞、自然杀伤细胞(NK细胞)或自然杀伤T细胞(NK T细胞)。

52. 一种耗尽有此需要的患者中的表达BCMA的细胞的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的权利要求49-52中任一项所述的细胞。

53. 一种耗尽有此需要的患者中的表达BCMA的浆细胞的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的权利要求49-52中任一项所述的细胞。

54. 一种治疗有此需要的患者的由表达BCMA的细胞引起的病症的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的权利要求49-52中任一项所述的细胞。

55. 一种治疗有此需要的患者的由表达BCMA的浆细胞引起的病症的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的权利要求49-52中任一项所述的细胞。

56. 一种治疗有此需要的患者的与BCMA表达相关的B细胞相关病症的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的权利要求49-52中任一项所述的细胞。

57. 权利要求52-56中任一项所述的方法,其中所述B细胞相关病症是浆细胞瘤、霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、小无裂细胞淋巴瘤、地方性伯基特氏淋巴瘤、偶发性伯基特氏淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、淋巴结外粘膜相关淋巴组织淋巴瘤、淋巴结单核细胞样B细胞淋巴瘤、脾淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、大细胞淋巴瘤、弥漫性混合细胞淋巴瘤、免疫母细胞淋巴瘤、原发性纵隔B细胞淋巴瘤、肺B细胞血管中心性淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、恶性潜能不确定的B细胞增殖、淋巴瘤样肉芽肿、移植后淋巴增生性病症、免疫调节病症、类风湿性关节炎、重症肌无力、特发性血小板减少性紫癜、抗磷脂综合征、恰加斯氏病、格雷夫斯病、韦格纳氏肉芽肿、结节性多动脉炎、干燥综合征、寻常性天疱疮、硬皮病、多发性硬化症、抗磷脂综合征、ANCA相关脉管炎、古德帕斯丘病、川崎病、自身免疫性溶血性贫血和快速进行性肾小球肾炎、重链病、原发性或免疫细胞相关的淀粉样变性或意义未定的单克隆丙种球蛋白病。

BCMA结合抗体及其用途

[0001] 1. 序列表

[0002] 本申请包含序列表,该序列表已经以ASCH格式电子提交,并且通过引用整体并入本文。所述ASCII副本创建于2019年2月13日,名为298068-00272_SL.txt,大小为26,248字节。

[0003] 2. 领域

[0004] 本发明涉及与B细胞成熟抗原 (BCMA) 结合的分离的抗体或其片段,编码所述抗体或片段的多核苷酸,产生所述抗体或片段的宿主细胞,以及使用所述抗体或片段的使用或治疗方法。

[0005] 3. 背景

[0006] BCMA (B细胞成熟抗原;也称为TNFRSF17或CD269) 是属于TNF受体超家族的跨膜蛋白。BCMA是一种B细胞标志物,由于其与其配体BAFF (TNF家族的B细胞活化因子;也称为TALL-1或TNFSF13B) 和APRIL (一种诱导增殖的配体) 相互作用,因此对于B细胞发育和稳态至关重要。

[0007] BCMA表达被理解为限于B细胞谱系,并且主要存在于浆细胞和浆母细胞上,并且在一定程度上存在于记忆B细胞上,但是实际上在外周和初始B细胞上不存在。BCMA与其家族成员跨膜激活剂和环绿素配体相互作用因子 (TACI) 和TNF家族受体的B细胞激活因子 (BAFF-R) 一起调节体液免疫,B细胞发育和稳态的不同方面。

[0008] BCMA还在多发性骨髓瘤 (MM) 细胞上表达。BCMA似乎支持多发性骨髓瘤 (MM) 细胞的生长和存活。MM细胞系和新分离的MM细胞通常在其细胞表面表达BCMA和TACI蛋白,并在其细胞表面上具有BAFF-R蛋白的可变表达。多发性骨髓瘤是第二常见的血液恶性肿瘤,占有癌症死亡的2%。MM是一种异质性疾病,主要由染色体易位,包括t (11;14)、t (4;14)、t (8;14)、del (13) 和del (17) 引起。受MM影响的患者可能因骨髓浸润、骨破坏、肾衰竭、免疫缺陷和癌症诊断的心理负担而经历多种疾病相关症状。

[0009] 当前用于治疗多发性骨髓瘤的疗法通常是非治愈性的。对于许多患者而言,由于高龄、存在其他严重疾病或其他身体限制,干细胞移植可能不是一种选择。化学疗法仅能部分控制多发性骨髓瘤,并且很少达到完全缓解。因此,需要针对多发性骨髓瘤以及其他浆细胞或B细胞相关疾病或病症的新的创新治疗。

[0010] 4. 发明概述

[0011] 在第一方面,本文提供了结合于B细胞成熟抗原 (BCMA) 的抗体或其BCMA结合片段,其包含以下的重链CDR1、CDR2或CDR3序列:分别为SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8和SEQ ID NO:9;分别为SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11和SEQ ID NO:12;分别为SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:15;分别为SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:20;分别为SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22和SEQ ID NO:23;分别为SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25和SEQ ID NO:26;分别为SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30和SEQ ID NO:31;分别为SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33和SEQ ID NO:34;分别为SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36和SEQ ID NO:37;分别为SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:42;分别为SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44和SEQ ID

NO:45;分别为SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47和SEQ ID NO:48;分别为SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52和SEQ ID NO:53;分别为SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55和SEQ ID NO:56;或分别为SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58和SEQ ID NO:59。在具体实施方案中,所述抗体另外包含分别为SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:4的轻链CDR1、CDR2或CDR3序列。在另一个具体实施方案中,所述抗体另外包含分别为SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0012] 在具体实施方案中,本文提供了一种结合于BCMA的抗体或其BCMA结合片段,其包含:轻链,所述轻链包含分别为SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4的CDR1、CDR2或CDR3序列;和以下的重链CDR1、CDR2和CDR3序列:分别为SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8和SEQ ID NO:9;分别为SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11和SEQ ID NO:12;或分别为SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:15。

[0013] 在另一个具体实施方案中,本文提供了一种结合于BCMA的抗体或其BCMA结合片段,其包含:轻链,所述轻链包含分别为SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4的CDR1、CDR2或CDR3序列;和以下的重链CDR1、CDR2和CDR3序列:分别为SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:20;分别为SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22和SEQ ID NO:23;或分别为SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25和SEQ ID NO:26。

[0014] 在另一个具体实施方案中,本文提供了一种结合于BCMA的抗体或其BCMA结合片段,其包含:轻链,所述轻链包含分别为SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4的CDR1、CDR2或CDR3序列;和以下的重链CDR1、CDR2和CDR3序列:分别为SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30和SEQ ID NO:31;分别为SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33和SEQ ID NO:34;或分别为SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36和SEQ ID NO:37。

[0015] 在另一个具体实施方案中,本文提供了一种结合于BCMA的抗体或其BCMA结合片段,其包含:轻链,所述轻链包含分别为SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4的CDR1、CDR2或CDR3序列;和以下的重链CDR1、CDR2和CDR3序列:分别为SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:42;分别为SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44和SEQ ID NO:45;或分别为SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47和SEQ ID NO:48。

[0016] 在另一个具体实施方案中,本文提供了一种结合于BCMA的抗体或其BCMA结合片段,其包含:轻链,所述轻链包含分别为SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4的CDR1、CDR2或CDR3序列;和以下的重链CDR1、CDR2和CDR3序列:分别为SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52和SEQ ID NO:53;分别为SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55和SEQ ID NO:56;或分别为SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58和SEQ ID NO:59。

[0017] 在上述抗体或其BCMA结合片段中任一种的另一个更具体的实施方案中,所述抗体或其BCMA结合片段包含与SEQ ID NO:1至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同的轻链可变结构域氨基酸序列,和与SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:39或SEQ ID NO:50至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同的重链可变结构域氨基酸序列。

[0018] 在上述抗体或其BCMA结合片段中任一种的一个更具体的实施方案中,所述抗体或其BCMA结合片段包含SEQ ID NO:1的轻链可变结构域氨基酸序列或与SEQ ID NO:1至少

80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同的轻链可变结构域氨基酸序列。在上述抗体或其BCMA结合片段中的任一种的另一个更具体的实施方案中,所述抗体或其BCMA结合片段包含SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:39或SEQ ID NO:50的重链可变结构域氨基酸序列或与SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:39或SEQ ID NO:50至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同的重链可变结构域氨基酸序列。在上述抗体或其BCMA结合片段中的任一种的另一个更具体的实施方案中,所述抗体或其BCMA结合片段包含与SEQ ID NO:1至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同的轻链可变结构域氨基酸序列,和与SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:39或SEQ ID NO:50至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同的重链可变结构域氨基酸序列。

[0019] 在上述抗体或其BCMA结合片段中任一种的一个更具体的实施方案中,所述抗体或其BCMA结合片段包含轻链可变结构域氨基酸序列,所述轻链可变结构域氨基酸序列包含SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4的氨基酸序列,且与SEQ ID NO:1至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同。在上述抗体或其BCMA结合片段中的任一种的其他更具体的实施方案中,所述抗体或其BCMA结合片段包含SEQ ID NO:7-9、10-12或13-15的重链可变结构域氨基酸序列,并且与SEQ ID NO:6至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同;所述抗体或其BCMA结合片段包含SEQ ID NO:18-20、21-23或24-26的重链可变结构域氨基酸序列,并且与SEQ ID NO:17至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同;所述抗体或其BCMA结合片段包含SEQ ID NO:29-31、32-34或35-37的重链可变结构域氨基酸序列,并且与SEQ ID NO:28至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同;所述抗体或其BCMA结合片段包含SEQ ID NO:40-42、43-45或46-48的重链可变结构域氨基酸序列,并且与SEQ ID NO:39至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同;所述抗体或其BCMA结合片段包含SEQ ID NO:51-53、54-56或57-59的重链可变结构域氨基酸序列,并且与SEQ ID NO:50至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同。

[0020] 在本文提供的抗-BCMA抗体或其BCMA结合片段中的任一种的具体实施方案中,所述抗体为单克隆抗体、嵌合抗体、双价抗体、Fab片段、Fab'片段或F(ab')₂片段、Fv、双特异性抗体、双特异性Fab₂、双特异性(mab)₂、人源化抗体、人工生成的人抗体、双特异性T细胞衔接蛋白、双特异性NK细胞衔接蛋白、单链抗体(例如,单链Fv片段或scFv)、三功能单抗、具有共同轻链的杵臼(kih) IgG、互换单抗、正交-Fab IgG、DVD-Ig、2合1-IgG、IgG-scFv、sdFv₂-Fc、双纳米抗体、tandAb、双亲和重靶向抗体(DART)、DART-Fc、scFv-HSA-scFv(其中HSA=人血清白蛋白)或对接锁定(DNL)-Fab₃。在本文提供的抗-BCMA抗体或其BCMA结合片段中的任一种的另一个具体实施方案中,所述抗体或片段是抗体-药物缀合物。

[0021] 在另一方面,本文提供了多肽,其包含以下的重链CDR1、CDR2或CDR3序列:分别为SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8和SEQ ID NO:9;分别为SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11和SEQ ID

NO:12;分别为SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:15;分别为SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:20;分别为SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22和SEQ ID NO:23;分别为SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25和SEQ ID NO:26;分别为SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30和SEQ ID NO:31;分别为SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33和SEQ ID NO:34;分别为SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36和SEQ ID NO:37;分别为SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:42;分别为SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44和SEQ ID NO:45;分别为SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47和SEQ ID NO:48;分别为SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52和SEQ ID NO:53;分别为SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55和SEQ ID NO:56;或分别为SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58和SEQ ID NO:59。在另一个实施方案中,本文提供了多肽,其包含分别为SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列。在本文提供的多肽中的任一种的具体实施方案中,所述多肽另外包含分别为SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:4的轻链CDR1、CDR2或CDR3序列。在本文提供的多肽中的任一种的具体实施方案中,所述多肽另外包含分别为SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4的轻链CDR1、CDR2或CDR3序列。本文还提供了包含SEQ ID NO:1的轻链可变序列的多肽。本文还提供了包含SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:39或SEQ ID NO:50的重链可变序列的多肽。

[0022] 在另一方面,本文提供了组合物,所述组合物包含本文提供的抗体、其结合片段或多肽中的任一种。在具体实施方案中,所述组合物是药物组合物。在其他具体的实施方案中,所述组合物被配制用于静脉内、动脉内、肌内、皮内、皮下、硬膜内、鞘内或腹膜内递送。

[0023] 在另一方面,本文提供了编码本文提供的抗体、抗体片段或多肽中的任一种的多核苷酸。在一个实施方案中,本文提供了编码抗-BCMA抗体、BCMA结合抗体片段或多肽的多核苷酸,所述抗-BCMA抗体、BCMA结合抗体片段或多肽包含以下的重链CDR1、CDR2或CDR3序列:分别为SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8和SEQ ID NO:9;分别为SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11和SEQ ID NO:12;分别为SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:15;分别为SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:20;分别为SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22和SEQ ID NO:23;分别为SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25和SEQ ID NO:26;分别为SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30和SEQ ID NO:31;分别为SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33和SEQ ID NO:34;分别为SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36和SEQ ID NO:37;分别为SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:42;分别为SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44和SEQ ID NO:45;分别为SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47和SEQ ID NO:48;分别为SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52和SEQ ID NO:53;分别为SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55和SEQ ID NO:56;或分别为SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58和SEQ ID NO:59。在本文提供的多核苷酸中的任一种的更具体的实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:49或SEQ ID NO:60的核苷酸序列。在另一个实施方案中,本文提供了编码抗-BCMA抗体、BCMA结合抗体片段或多肽的多核苷酸,所述抗-BCMA抗体、BCMA结合抗体片段或多肽包含分别为SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4的轻链CDR1、CDR2或CDR3序列。在另一个实施方案中,本文提供了编码抗-BCMA抗体、BCMA结合抗体片段或多肽的多核苷酸,所述抗-BCMA抗体、BCMA结合抗体片段或多肽包含SEQ ID NO:1的轻链可变序列。在另一个实施方案中,本文提供了编码抗-BCMA抗体、BCMA结合抗体片段或多肽的多核苷酸,所述抗-BCMA抗体、BCMA结合抗体片段或多肽包含SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:39或SEQ ID NO:50的重链可变

序列。在具体实施方案中,本文提供了编码抗-BCMA抗体、BCMA结合抗体片段或多肽的多核苷酸,所述抗-BCMA抗体、BCMA结合抗体片段或多肽包含SEQ ID NO:1的轻链可变序列和SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:39或SEQ ID NO:50的重链可变序列。

[0024] 在另一方面,本文提供了包含本文提供的多核苷酸的多核苷酸载体。在具体实施方案中,载体是表达载体。在另一个具体实施方案中,载体是逆转录病毒载体或慢病毒载体。

[0025] 在另一方面,本文提供了一种细胞,其包含本文提供的多核苷酸中的任一种,或表达本文提供的抗-BCMA抗体、其BCMA结合片段或多肽中的任一种。在具体实施方案中,所述细胞包含本文提供的载体中的任一种。

[0026] 在另一方面,本文提供了产生多肽的方法,包括使本文提供的细胞中的任一种表达本文提供的多核苷酸,从而产生所述多肽;并且分离所述多肽。本文还提供了产生抗-BCMA抗体或其BCMA结合片段的方法,包括使本文提供的细胞中的任一种表达本文提供的多核苷酸,从而产生所述抗体或其片段,并且分离所述抗体或其片段。

[0027] 在另一方面,本文提供了在有此需要的患者中耗尽表达BCMA的细胞的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的本文提供的抗-BCMA抗体、其BCMA结合片段或多肽中的任一种。本文还提供了在有此需要的患者中耗尽表达BCMA的细胞的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的本文提供的抗-BCMA抗体、其BCMA结合片段或多肽中的任一种。本文还提供了在有此需要的患者中治疗由表达BCMA的细胞,例如表达BCMA的浆细胞引起的病症的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的本文提供的抗-BCMA抗体、其BCMA结合片段或多肽。本文还提供了在有此需要的患者中治疗与BCMA表达相关的B细胞相关病症的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的本文提供的抗-BCMA抗体、其BCMA结合片段或多肽中的任一种。在具体实施方案中,所述B细胞相关病症是多发性骨髓瘤、浆细胞瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、小无裂细胞淋巴瘤、地方性伯基特氏淋巴瘤、偶发性伯基特氏淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、淋巴结外粘膜相关淋巴组织淋巴瘤、淋巴结单核细胞样B细胞淋巴瘤、脾淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、大细胞淋巴瘤、弥漫性混合细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、惰性淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤、免疫母细胞淋巴瘤、原发性纵隔B细胞淋巴瘤、肺B细胞血管中心性淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、恶性潜能不确定的B细胞增殖、淋巴瘤样肉芽肿、移植后淋巴增生性病症、免疫调节病症、类风湿性关节炎、重症肌无力、特发性血小板减少性紫癜、抗磷脂综合征、恰加斯氏病、格雷夫斯病、韦格纳氏肉芽肿、结节性多动脉炎、干燥综合征、寻常性天疱疮、硬皮病、多发性硬化症、抗磷脂综合征、ANCA相关脉管炎、古德帕斯丘病、川崎病、自身免疫性溶血性贫血、系统性红斑狼疮、快速进行性肾小球肾炎、重链病、原发性或免疫细胞相关的淀粉样变性、皮肤红斑狼疮、意义未定的单克隆丙种球蛋白病或胶质母细胞瘤。

[0028] 在另一方面,本文提供了嵌合抗原受体(CAR),其包含本文提供的重链或轻链CDR序列中的任一种,或本文提供的重链或轻链可变序列中的任一种。在一个实施方案中,CAR包含细胞外BCMA结合结构域中的所述重链CDR1、CDR2和CDR3序列,和/或所述轻链CDR1、CDR2和CDR3序列。在另一个实施方案中,CAR包含细胞外BCMA结合结构域中的所述轻链序列和/或所述重链序列。在另一个实施方案中,CAR包含或另外包含跨膜结构域、初级信号传导结构域和/或共刺激结构域中的一种或多种。本文还提供了表达本文提供的CAR中的任一种

的细胞,例如免疫细胞。在更具体的实施方案中,细胞是T细胞、自然杀伤细胞(NK细胞)或自然杀伤T细胞(NKT细胞)。本文还提供了在有此需要的患者中耗尽表达BCMA的细胞,例如浆细胞的方法,该方法包括向所述患者施用治疗有效量的表达本文提供的抗-BCMACAR的细胞。一种治疗有此需要的患者中的与BCMA表达相关的B细胞相关病症的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的权利要求49-52中任一项所述的细胞。在涉及本文提供的表达抗-BCMACAR的细胞的任何方法的具体实施方案中,B细胞相关病症是多发性骨髓瘤、浆细胞瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、小无裂细胞淋巴瘤、地方性伯基特氏淋巴瘤、偶发性伯基特氏淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、淋巴结外粘膜相关淋巴组织淋巴瘤、淋巴结单核细胞样B细胞淋巴瘤、脾淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、大细胞淋巴瘤、弥漫性混合细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、惰性淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤、免疫母细胞淋巴瘤、原发性纵隔B细胞淋巴瘤、肺B细胞血管中心性淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、恶性潜能不确定的B细胞增殖、淋巴瘤样肉芽肿、移植后淋巴增生性病症、免疫调节病症、类风湿性关节炎、重症肌无力、特发性血小板减少性紫癜、抗磷脂综合征、恰加斯氏病、格雷夫斯病、韦格纳氏肉芽肿、结节性多动脉炎、干燥综合征、寻常性天疱疮、硬皮病、多发性硬化症、抗磷脂综合征、ANCA相关脉管炎、古德帕斯丘病、川崎病、自身免疫性溶血性贫血、系统性红斑狼疮、快速进行性肾小球肾炎、重链病、原发性或免疫细胞相关的淀粉样变性、皮肤红斑狼疮、意义未定的单克隆丙种球蛋白病或胶质母细胞瘤。

[0029] 5.附图

[0030] 图1是亲和力(1A)和非亲和力(1B)结合的示意图。

[0031] 图2代表显示人IgG抗体320262、319966、320111、319883和320199结合表达人BCMA的C6细胞的直方图。

[0032] 图3显示了直方图,其表明人IgG抗体320262、319966、320111、319883和320199不结合表达TNF受体家族成员TNFRSF12A的Hek293细胞。

[0033] 图4显示了直方图,其记录了人IgG抗体320262、319966、320111、319883和320199结合内源性表达BCMA的NCIH929人多发性骨髓瘤细胞。

[0034] 图5显示了人IgG抗体320262、319966、320111、319883和320199与BCMA阳性U266B1和KMS12BM人多发性骨髓瘤细胞结合的剂量反应曲线。图5还提供了柱状图,其描绘了利用可商购的抗体在OPM2和NUDHL1细胞中产生的TNF受体家族成员BCMA、TACI和BAFF的表达谱。最后,该图显示了320111和320262与BCMA⁺/TACI⁻/BAFF⁻OPM2细胞结合,但不与BCMA⁻/TACI⁺/BAFF⁺NUDHL1细胞结合的剂量反应曲线。

[0035] 6.发明详述

[0036] 本文提供的是包含特定CDR1、CDR2和CDR3序列的多肽,例如BCMA结合多肽,以及包含这样的CDR1、CDR2和CDR3序列的BCMA结合抗体、抗体片段和多肽。本文还提供了使用这样的抗体、抗体片段和多肽用于治疗用途,例如用于治疗患有浆细胞或B细胞相关疾病或病症的对象的方法。

[0037] 如本文所使用,“CDR”是指互补决定区,其是介导抗体与抗体所针对的抗原或表位之间的结合的抗体重链或轻链的特定序列;抗体的氨基酸残基(通常是具有极高的序列变异性的三个或四个短区)在免疫球蛋白的V区结构域内,形成抗原结合位点,是抗原特异性的主要决定簇。CDR的序列可以通过例如以下系统来确定或编号:Kabat系统(参见Kabat等

人,1983.Sequence of Proteins of Immunological Interest.National Institutes of Health,Bethesda,Maryland.);Chothia系统(参见Chothia&,Lesk,“Canonical Structures for the Hypervariable Regions of Immunoglobulins,”J.Mol.Biol.196,901-917(1987));或IMGT系统(参见Lefranc等人,“IMGT Unique Numbering for Immunoglobulin and Cell Receptor Variable Domains and Ig superfamily V-like domains,”Dev.Comp.Immunol.27,55-77(2003))。还可以参见Abhinandan&Martin,“Analysis and Improvements to Kabat and Structurally Correct Numbering of Antibody Variable Domains,”Mol.Immunol.45:3832(2008)。

[0038] 6.1多肽

[0039] 本文提供了包含特定重链CDR1、CDR2和CDR3序列的多肽。在具体实施方案中,这样的多肽能够单独或与包含特定轻链CDR1、CDR2和CDR3序列的多肽组合结合BCMA。

[0040] 在第一个实施方案中,本文提供了包含分别为SEQ ID NO:7、8和9的CDR1、CDR2和/或CDR3序列的多肽。本文还提供了包含分别为SEQ ID NO:10、11和12的CDR1、CDR2和/或CDR3序列的多肽。本文还提供了包含分别为SEQ ID NO:13、14和15的CDR1、CDR2和/或CDR3序列的多肽。在这些实施方案中的任一个的具体实施方案中,所述多肽包含SEQ ID NO:2的重链可变区序列。在这些实施方案中的任一个的具体实施方案中,所述多肽是包含SEQ ID NO:6的重链可变区序列的Fab片段。在这些实施方案中的任一个另外的具体实施方案中,所述多肽是包含SEQ ID NO:6的重链可变区序列的F(ab')₂片段。

[0041] 在另一个实施方案中,本文提供了包含分别为SEQ ID NO:18、19和20的CDR1、CDR2和/或CDR3序列的多肽。本文还提供了分别为SEQ ID NO:21、22和23的CDR1、CDR2和/或CDR3序列的多肽。本文还提供了包含分别为SEQ ID NO:24、25和26的CDR1、CDR2和/或CDR3序列的多肽。在这些实施方案中的任一个的具体实施方案中,所述多肽包含SEQ ID NO:17的重链可变区序列。在这些实施方案中的任一个的具体实施方案中,所述多肽是包含SEQ ID NO:17的重链可变区序列的Fab片段。在这些实施方案中的任一个另外的具体实施方案中,所述多肽是包含SEQ ID NO:17的重链可变区序列的F(ab')₂片段。

[0042] 在另一个实施方案中,本文提供了包含分别为SEQ ID NO:29、30和31的CDR1、CDR2和/或CDR3序列的多肽。本文还提供了包含分别为SEQ ID NO:32、33和34的CDR1、CDR2和/或CDR3序列的多肽。本文还提供了包含分别为SEQ ID NO:35、36和37的CDR1、CDR2和/或CDR3序列的多肽。在这些实施方案中的任一个的具体实施方案中,所述多肽包含SEQ ID NO:28的重链可变区序列。在这些实施方案中的任一个的具体实施方案中,所述多肽为包含SEQ ID NO:28的重链可变区序列的Fab片段。在这些实施方案中的任一个另外的具体实施方案中,所述多肽为包含SEQ ID NO:28的重链可变区序列的F(ab')₂片段。

[0043] 在另一个实施方案中,本文提供了包含分别为SEQ ID NO:40、41和42的CDR1、CDR2和/或CDR3序列的多肽。本文还提供了包含分别为SEQ ID NO:43、44和45的CDR1、CDR2和/或CDR3序列的多肽。本文还提供了包含分别为SEQ ID NO:46、47和48的CDR1、CDR2和/或CDR3序列的多肽。在这些实施方案中的任一个的具体实施方案中,所述多肽包含SEQ ID NO:39的重链可变区序列。在这些实施方案中的任一个的具体实施方案中,所述多肽是包含SEQ ID NO:39的重链可变区序列的Fab片段。在这些实施方案中的任一个另外的具体实施方案中,所述多肽是包含SEQ ID NO:39的重链可变区序列的F(ab')₂片段。

[0044] 在另一个实施方案中,本文提供了包含分别为SEQ ID NO:51、52和53的CDR1、CDR2和/或CDR3序列的多肽。本文还提供了包含分别为SEQ ID NO:54、55和56的CDR1、CDR2和/或CDR3序列的多肽。本文还提供了包含分别为SEQ ID NO:57、58和59的CDR1、CDR2和/或CDR3序列的多肽。在这些实施方案中的任一个的具体实施方案中,所述多肽包含SEQ ID NO:50的重链可变区序列。在这些实施方案中的任一个的具体实施方案中,所述多肽是包含SEQ ID NO:50的重链可变区序列的Fab片段。在这些实施方案中的任一个另外的具体实施方案中,所述多肽是包含SEQ ID NO:50的重链可变区序列的F(ab')₂片段。

[0045] 本文还提供了包含特定轻链CDR1、CDR2和CDR3序列的抗体。在具体实施方案中,这样的抗体能够单独或与特定的重链CDR1、CDR2和CDR3序列组合结合BCMA。在首项实施方案中,本文提供了包含分别为SEQ ID NO:2、3和4的CDR1、CDR2和/或CDR3序列的抗体。在这些实施方案中的任一个的具体实施方案中,所述抗体包含SEQ ID NO:1的轻链可变区序列。在这些实施方案中的任一个的具体实施方案中,所述抗体是包含SEQ ID NO:1的轻链可变区序列的Fab片段。在另一个具体实施方案中,所述抗体是包含SEQ ID NO:1的轻链可变区序列的F(ab')₂片段。

[0046] 本文提供了包含特定重链CDR1、CDR2和CDR3序列的抗体。在具体实施方案中,这样的多肽能够单独或以与特定的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列组合的形式结合BCMA。

[0047] 在首项实施方案中,本文提供了包含分别为SEQ ID NO:7、8和9的CDR1、CDR2和/或CDR3序列的抗体。本文还提供了包含分别为SEQ ID NO:10、11和12的CDR1、CDR2和/或CDR3序列的抗体。本文还提供了包含分别为SEQ ID NO:13、14和15的CDR1、CDR2和/或CDR3序列的抗体。在这些实施方案中的任一个的具体实施方案中,所述抗体包含SEQ ID NO:2的重链可变区序列。在这些实施方案中的任一个的具体实施方案中,所述抗体是包含SEQ ID NO:6的重链可变区序列的Fab片段。在另一个具体实施方案中,所述抗体是包含SEQ ID NO:6的重链可变区序列的F(ab')₂片段。

[0048] 在另一个实施方案中,本文提供了包含分别为SEQ ID NO:18、19和20的CDR1、CDR2和/或CDR3序列的抗体。本文还提供了包含分别为SEQ ID NO:21、22和23的CDR1、CDR2和/或CDR3序列的抗体。本文还提供了包含分别为SEQ ID NO:24、25和26的CDR1、CDR2和/或CDR3序列的抗体。在这些实施方案中的任一个的具体实施方案中,所述抗体包含SEQ ID NO:17的重链可变区序列。在这些实施方案中的任一个的具体实施方案中,所述抗体是包含SEQ ID NO:17的重链可变区序列的Fab片段。在这些实施方案中的任一个另外的具体实施方案中,所述抗体是包含SEQ ID NO:17的重链可变区序列的F(ab')₂片段。

[0049] 在另一个实施方案中,本文提供了包含分别为SEQ ID NO:29、30和31的CDR1、CDR2和/或CDR3序列的抗体。本文还提供了包含分别为SEQ ID NO:32、33和34的CDR1、CDR2和/或CDR3序列的抗体。本文还提供了包含分别为SEQ ID NO:35、36和37的CDR1、CDR2和/或CDR3序列的抗体。在这些实施方案中的任一个的具体实施方案中,抗体包含SEQ ID NO:28的重链可变区序列。在这些实施方案中的任一个的具体实施方案中,所述抗体是包含SEQ ID NO:28的重链可变区序列的Fab片段。在这些实施方案中的任一个另外的具体实施方案中,所述抗体是包含SEQ ID NO:28的重链可变区序列的F(ab')₂片段。

[0050] 在另一个实施方案中,本文提供了包含分别为SEQ ID NO:40、41和42的CDR1、CDR2和/或CDR3序列的抗体。本文还提供了包含分别为SEQ ID NO:43、44和45的CDR1、CDR2和/或

CDR3序列的抗体。本文还提供了包含分别为SEQ ID NO:46、47和48的CDR1、CDR2和/或CDR3序列的抗体。在这些实施方案中的任一个的具体实施方案中,所述抗体包含SEQ ID NO:39的重链可变区序列。在这些实施方案中的任一个的具体实施方案中,所述抗体是包含SEQ ID NO:39的重链可变区序列的Fab片段。在这些实施方案中的任一个另外的具体实施方案中,所述抗体是包含SEQ ID NO:39的重链可变区序列的F(ab')₂片段。

[0051] 在另一个实施方案中,本文提供了包含分别为SEQ ID NO:51、52和53的CDR1、CDR2和/或CDR3序列的抗体。本文还提供了包含分别为SEQ ID NO:54、55和56的CDR1、CDR2和/或CDR3序列的抗体。本文还提供了包含分别为SEQ ID NO:57、58和59的CDR1、CDR2和/或CDR3序列的抗体。在这些实施方案中的任一个的具体实施方案中,所述抗体包含SEQ ID NO:50的重链可变区序列。在这些实施方案中的任一个的具体实施方案中,所述抗体是包含SEQ ID NO:50的重链可变区序列的Fab片段。在这些实施方案中的任一个的另一个具体实施方案中,所述抗体是包含SEQ ID NO:50的重链可变区序列的F(ab')₂片段。

[0052] 本文还提供了包含特定轻链CDR1、CDR2和CDR3序列的多肽。在具体实施方案中,这样的多肽能够单独或与以包含特定CDR1、CDR2和CDR3序列的多肽组合的形式结合BCMA。在首项实施方案中,本文提供了包含分别为SEQ ID NO:2、3和4的CDR1、CDR2和/或CDR3序列的多肽。在这些实施方案中的任一个的具体实施方案中,所述多肽包含SEQ ID NO:1的轻链可变区序列。在这些实施方案中的任一个的具体实施方案中,所述多肽是包含SEQ ID NO:1的轻链可变区序列的Fab片段。在这些实施方案中的任一个另外的具体实施方案中,所述多肽是包含SEQ ID NO:1的轻链可变区序列的F(ab')₂片段。

[0053] 本文还提供了包含特定轻链CDR1、CDR2和CDR3序列的抗体。在首项实施方案中,本文提供了包含分别为SEQ ID NO:2、3和4的CDR1、CDR2和/或CDR3序列的抗体。在这些实施方案中的任一个的具体实施方案中,所述抗体包含SEQ ID NO:1的轻链可变区序列。在这些实施方案中的任一个的具体实施方案中,所述抗体是包含SEQ ID NO:1的轻链可变区序列的Fab片段。在这些实施方案中的任一个另外的具体实施方案中,所述抗体是包含SEQ ID NO:1的轻链可变区序列的F(ab')₂片段。

[0054] 在上述抗体或其BCMA结合片段中的任一个的更具体的实施方案中,所述抗体或其BCMA结合片段包含与SEQ ID NO:1至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同的轻链可变结构域氨基酸序列,和与SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:39或SEQ ID NO:50至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同的重链可变结构域氨基酸序列。

[0055] 在上述抗体或其BCMA结合片段中任一种的一个更具体的实施方案中,所述抗体或其BCMA结合片段包含SEQ ID NO:1的轻链可变结构域氨基酸序列,或与SEQ ID NO:1至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同的轻链可变结构域氨基酸序列。在上述抗体或其BCMA结合片段中的任一种的其他更具体的实施方案中,所述抗体或其BCMA结合片段包含SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:39或SEQ ID NO:50的重链可变结构域氨基酸序列,或与SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:39或SEQ ID NO:50至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同的重链可变结构域氨基酸序列。在上

述抗体或其BCMA结合片段中的任一种另外的更具体的实施方案中,所述抗体或其BCMA结合片段包含与SEQ ID NO:1至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同的轻链可变结构域氨基酸序列,和与SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:39或SEQ ID NO:50至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同的重链可变结构域氨基酸序列。

[0056] 在上述抗体或其BCMA结合片段中任一种的更具体的实施方案中,所述抗体或其BCMA结合片段包含轻链可变结构域氨基酸序列,所述轻链可变结构域氨基酸序列包含SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4的氨基酸序列,并且与SEQ ID NO:1至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同。在上述抗体或其BCMA结合片段中的任一种的其他更具体的实施方案中,所述抗体或其BCMA结合片段包含SEQ ID NO:7-9、10-12或13-15的重链可变结构域氨基酸序列,并且与SEQ ID NO:6至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同;所述抗体或其BCMA结合片段包含SEQ ID NO:18-20、21-23或24-26的重链可变结构域氨基酸序列,并且与SEQ ID NO:17至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同;所述抗体或其BCMA结合片段包含SEQ ID NO:29-31、32-34或35-37的重链可变结构域氨基酸序列,并且与SEQ ID NO:28至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同;所述抗体或其BCMA结合片段包含SEQ ID NO:40-42、43-45或46-48的重链可变结构域氨基酸序列,并且与SEQ ID NO:39至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同;所述抗体或其BCMA结合片段包含SEQ ID NO:51-53、54-56或57-59的重链可变结构域氨基酸序列,并且与SEQ ID NO:50至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同。

[0057] 6.2. 抗体

[0058] 本文还提供了抗体,所述抗体是或包含本文提供的CDR序列或重链或轻链可变序列。

[0059] 本文使用的术语“抗体”意为包含一个、两个或三个轻链CDR和一个、两个或三个重链CDR的抗原结合多肽的任何天然存在或人工构建的结构,其中所述多肽能够与抗原结合。

[0060] 在某些实施方案中,根据本发明的抗体是具有Fc部分或不具有Fc部分的抗体。在某些实施方案中,本文提供的抗体是IgG抗体,例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4抗体。在某些实施方案中,所述抗体是IgA抗体、IgE抗体、IgD抗体或IgM抗体。在某些实施方案中,抗体是单克隆抗体,例如单克隆IgG抗体。

[0061] 在一些实施方案中,本文提供的抗体中的任一种包含野生型人类IgG Fc区的Fc变体,其中与包含野生型IgG Fc区的抗体相比,所述抗体显示对人FcγRIIIA和/或FcγRIIA和/或FcγRI的亲和力降低。

[0062] 在某些实施方案中,所述抗体是人工制造的的全人抗体,例如,为制造人类抗体经基因修饰的小鼠或大鼠产生的抗体,例如OMNIRAT或OMNIMOUSE (Ligand Pharmaceuticals)。这样的抗体不是天然存在的,而是具有人框架和恒定区。由于人BCMA是自身抗原,因此人体不会产生针对人BCMA的抗体。人类抗-BCMA抗体可以是具有实质上与本

领域已知的人类种系免疫球蛋白序列相对应的的可变区和恒定区的那些,包括例如Kabat等人描述的那些。本发明的人类抗体可以包括例如在CDR中,特别是在CDR3中的不是由人类种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如,通过体外的随机或位点特异性诱变或通过体内的体细胞突变引入的突变)。本文提供的人类抗-BCMA抗体可以具有至少一个、两个、三个、四个、五个或更多个被氨基酸残基取代的位置,所述氨基酸残基不是人类种系免疫球蛋白序列编码的。

[0063] 在某些实施方案中,本文提供的抗体是单克隆抗体。如本文所使用的术语“单克隆抗体”是指从基本上同质的抗体群体中获得的抗体,即,除了可能会少量存在的可能的突变和/或翻译后修饰(例如,异构化、酰胺化)以外,构成该群体的各个抗体是相同的。该术语可用于指代抗体的这样的同质群体。单克隆抗体是高度特异性的,是针对单个抗原位点的。此外,与通常包括针对不同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制剂不同,每种单克隆抗体针对抗原上的单一决定簇。除了其特异性之外,单克隆抗体的优势在于它们可以通过杂交瘤培养物合成,而不被其他免疫球蛋白污染。修饰语“单克隆”表示从基本同质的抗体群体获得的抗体的特征,而不应解释为要求通过任何特定方法产生抗体。例如,本文提供的单克隆抗-BCMA抗体可以通过首先由Kohler等人,Nature,256:495(1975)描述的杂交瘤方法来制备,或者可以通过重组DNA方法来制备(参见例如,第4,816,567号美国专利)。还可以使用Clackson等人,Nature,352:624-628(1991)和Marks等人,J.Mol.Biol.,222:581-597(1991)中描述的技术从噬菌体抗体文库中分离“单克隆抗体”。

[0064] 在某些实施方案中,本文提供的抗体,例如单克隆抗体,是“嵌合”抗体(免疫球蛋白)以及这样的抗体的片段,其中重链和/或轻链的一部分与源自特定物种或属于特定抗体类别或子类别的抗体中的相应序列相同或同源,而链的其余部分与源自另一物种或属于另一抗体类别或子类别的抗体中的相应序列相同或同源。优选地,这样的嵌合抗体表现出期望的生物学活性,例如结合于BCMA(第4,816,567号美国专利;Morrison等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,81:6851-6855(1984))。在某些实施方案中,本文提供的嵌合抗体包括“原始化的(primitized)”抗体,其包含源自非人灵长类(例如食蟹猴、猿等)的可变域抗原结合序列和人恒定区序列。

[0065] 在某些实施方案中,本文的BCMA结合抗体是单价的。在其他实施方案中,本文提供的结合BCMA的抗体是多价的,例如,二价、三价或四价。在某些实施方案中,本文提供的BCMA结合抗体是单特异性的。在其他实施方案中,本文提供的BCMA结合抗体是多特异性的,例如,双特异性的、三特异性的等。多在某些实施方案中,本文提供的多价BCMA结合抗体结合BCMA的两个或更多个表位。

[0066] 在某些其他实施方案中,本文提供的抗体,例如单克隆抗体可以是可以使用本领域已知的重组DNA技术产生的人源化抗体。已经描述了多种制备嵌合抗体的方法。参见,例如,Morrison等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,81:6851(1985);Takeda等人,Nature 314:452(1985),Cabilly等人,第4,816,567号美国专利;Boss等人,第4,816,397号美国专利;Tanaguchi等人,EP 0171496;EP 0173494,GB 2177096。

[0067] 在其他实施方案中,本文提供的抗体是双特异性抗体;也就是说,除了BCMA,它还靶向第二种抗原。“双特异性”或“双功能”抗体或免疫球蛋白是具有两条不同的重链/轻链对和两个不同的结合位点的人工杂交抗体或免疫球蛋白。可以通过多种方法产生双特异性

抗体,包括杂交瘤的融合或Fab'片段的连接。参见例如Songsivilai&Lachmann, Clin.Exp.Immunol.79:315-321 (1990)。本领域技术人员已知的许多方法可用于获得抗体或其抗原结合片段。例如,可以使用重组DNA方法产生抗体(参见例如,第4,816,567号美国专利)。近年来已经开发了多种重组双特异性抗体形式(参见例如Kontermann RE,mAbs 4:2, (2012) 1-16)。在具体实施方案中,所述抗体是双价抗体、双特异性抗体、具有杵臼技术的双特异性抗体、具有互换单抗技术的双特异性抗体(例如其中Fab片段中的一个或多个的VL和VH或CH1和CL互换)、双特异性Fab2和/或双特异性(mab) 2等。在具体实施方案中,抗-BCMA Fab包含互换单抗技术。在另一个具体实施方案中,所述第二抗原是CD19。

[0068] 在其他具体实施方案中,所述抗体是双特异性T细胞衔接蛋白。在更具体的实施方案中,由T细胞衔接蛋白靶向的第二抗原是CD3。在其他具体实施方案中,所述抗体是双特异性NK细胞衔接蛋白。在更具体的实施方案中,NK细胞衔接蛋白靶向的第二抗原是NKG2D。

[0069] 在某些实施方案中,双特异性抗体包含不多于两个的抗-BCMA抗体的Fab片段和不多于一个的第二抗体的Fab片段,例如不多于一个的抗CD3抗体的Fab片段(“2+1”),任选地具有不超过一个Fc部分。

[0070] 在其他实施方案中,本文提供了BCMA结合抗体片段,例如单链抗体、Fab片段或F'(ab) 2片段。

[0071] 本文还提供了具有其他构型的BCMA结合抗体,例如,所述抗体是或包含三功能单抗、具有共同轻链的kih IgG、互换单抗(其中Fab片段中的一个或多个的VL和VH或CH1和CL互换)、正交-Fab IgG、DVD-Ig、2合1-IgG、IgG-scFv、sdFv2-Fc、双纳米抗体、tandAb、双亲和重靶向抗体(DART)(例如,由Creative Biolabs提供)、DART-Fc、scFv-HSA-scFv(其中HSA=人血清白蛋白)、对接锁定(DNL)-Fab3、ImmTAC、DAF、HAS抗体、IgG-fynomer和ART-Ig。

[0072] 6.3. 抗体-药物缀合物

[0073] 在另一方面,在某些实施方案中,抗体或其BCMA结合片段中的每一个或任一个可以缀合到药物,例如毒素或毒性部分、蛋白质、多糖或小分子,以形成抗体-药物缀合物。在本发明的一个实施方案中,药物是例如以下中的一种或多种:抗凋亡剂、有丝分裂抑制剂、抗肿瘤抗生素、免疫调节剂、用于基因治疗的核酸、烷化剂、抗血管生成剂、抗代谢药、含硼剂、化学保护剂、激素药物、抗激素剂、皮质类固醇、光活性治疗剂、寡核苷酸、放射性核素药物、放射增敏剂、拓扑异构酶抑制剂和酪氨酸激酶抑制剂。在某些实施方案中,有丝分裂抑制剂是尾海兔素、奥瑞他汀、美登木素生物碱和植物生物碱。在某些实施方案中,所述药物是尾海兔素、奥瑞他汀、美登木素生物碱和植物生物碱。奥瑞他汀的实例是单甲基奥瑞他汀F(MMAF)或单甲基奥瑞他汀E(MMAE)。美登木素生物碱的实例包括但不限于DM1、DM2、DM3和DM4。在某些实施方案中,抗肿瘤抗生素选自放线菌素、蒽环美素、卡里奇霉素和倍癌霉素。在某些实施方案中,放线菌素是吡咯并苯并二氮杂卓(PBD)。

[0074] 在药物是美登木素生物碱的某些实施方案中,美登木素生物碱是例如根据美国专利6,333,410中公开的方法制备的含巯基的美登木素生物碱。在具体实施方案中,美登木素生物碱是DM-1(N2-脱乙酰基-N2-(3-巯基-1-氧代丙基)-美登木素)。DM-1的细胞毒性比美登木素高3至10倍,并且可以通过二硫键将其与本文提供的抗-BCMA抗体或其BCMA结合片段连接转化为前药。这些缀合物中的某些(有时称为“肿瘤激活的前药”(TAP))在血液中没有细胞毒性,因为它们在与靶细胞结合并被内化后被激活,从而释放出药物。在其他具体实施

方案中,美登木素生物碱包含含有空间受阻的硫醇键的侧链,例如但不限于美登木素生物碱N2-脱乙酰基-N2-(4-巯基-1-氧代戊基)-美登木素,也称为“DM3”和N2-脱乙酰基-N2-(4-甲基-4-巯基-1-氧代戊基)-美登木素,也称为“DM4”。DM4与DM1和DM3的不同之处在于,其 α C处带有甲基。当DM4通过接头,特别是但不限于包含二硫键的接头连接到例如nBT062的靶向剂时,这导致空间位阻。美国专利公开案2004/0235840公开了多种带有空间受阻硫醇基团的美登木素生物碱(具有一个或两个取代基,特别是烷基取代基,例如DM4的甲基取代基),该专利公开案通过引用整体并入本文。可以使用在当效应子经由接头连接到靶向剂上时导致空间位阻的位置上包含例如烷基的取代基的其他效应分子。在某些具体实施方案中,该位阻诱导化学修饰,例如游离药物的烷基化,以增加其总体稳定性,这使得药物不仅可以诱导表达BCMA的肿瘤细胞中的细胞死亡或连续细胞周期停滞,而且还可以任选地影响辅助细胞,所述辅助细胞例如支持或保护肿瘤免受药物侵害,特别是肿瘤基质和肿瘤脉管系统的,并且通常不表达BCMA以减弱或丧失其支持或保护功能的细胞。DNA烷化剂也可以用作效应分子,并且包括但不限于CC-1065类似物或衍生物。CC-1065是一种有效的抗肿瘤抗生素,其是从泽耳链霉菌(*Streptomyces zelensis*)的培养物中分离出来的,并且已经显示在体外具有优异的细胞毒性(美国专利4,169,888)。

[0075] 在某些其他具体实施方案中,药物是紫杉烷,例如包含一个或多个巯基或二巯基的紫杉烷。紫杉烷抑制微管蛋白的解聚,导致微管组装的速率增加和细胞死亡。可与本文所述的抗-BCMA抗体或其BCMA结合片段一起用于抗体-药物缀合物中的紫杉烷,例如,公开于美国专利6,436,931;6,340,701;6,706,708和美国专利公开2004/0087649;2004/0024049和2003/0004210中。可以使用的其他紫杉烷公开于例如第6,002,023号、第5,998,656号、第5,892,063号、第5,763,477号、第5,705,508号、第5,703,247号、第5,367,086号和第6,596,757号美国专利中。

[0076] 在某些实施方案中,药物是泊马度胺(4-氨基-2-[(3RS)-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1H-异吡啶-1,3(2H)-二酮)。在另一个具体实施方案中,药物是沙利度胺((RS)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1H-异吡啶-1,3(2H)-二酮)。在另一个具体实施方案中,药物是来那度胺(3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-2H-异吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮)。在另一个具体实施方案中,药物是3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基]-哌啶-2,6-二酮。在另一个具体实施方案中,根据本文所述的方法使用的脑(cereblon)结合化合物是3-(4-((4-((4-(2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮。关于这些化合物的公开内容,例如参见第2014/0162282号美国专利申请公开,其全部内容通过引用并入本文。

[0077] 用于本文提供的方法的化合物包括但不限于免疫调节化合物(Celgene公司),其为一组可用于治疗包括某些癌症在内的几种类型的人类疾病的化合物。

[0078] 如本文所使用且除非另有说明,否则术语“免疫调节化合物”可涵盖抑制LPS诱导的单核细胞TNF- α 、IL-1B、IL-12、IL-6、MIP-1 α 、MCP-1、GM-CSF、G-CSF和COX-2生成的某些有机小分子。这些化合物可以合成制备,或者可以商购获得。

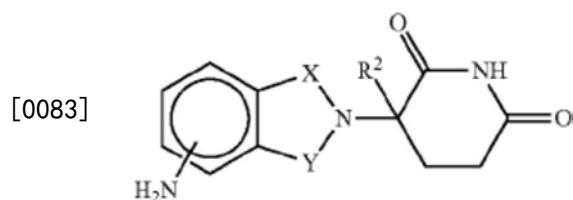
[0079] 在某些实施方案中,药物包括第5,798,368号美国专利中所述的四取代的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶;1-氧代和1,3-二氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吡啶(例如沙利度胺的4-甲基衍生物),取代的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)邻苯二甲酰亚

胺和取代的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚,包括但不限于第5,635,517号、第6,281,230号、第6,316,471号、第6,403,613号、第6,476,052号和第6,555,554号美国专利;第WO 02/059106号公开案中公开的那些。本文所指定的每个专利和专利申请的全部内容都通过引用并入本文。

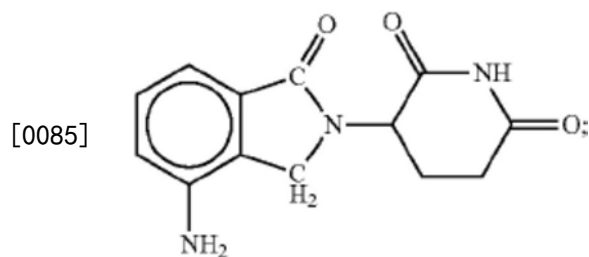
[0080] 本文公开的各种化合物包含一个或多个手性中心,并且可以以对映异构体的外消旋混合物或非对映异构体的混合物形式存在。因此,本文还提供了这样的化合物的立体异构纯形式的使用,以及这些形式的混合物的使用。例如,可以使用包含相等或不相等的量的特定免疫调节化合物的对映异构体的混合物。这些异构体可以不对称地合成或使用标准技术例如手性柱或手性拆分剂拆分。参见,例如,Jacques,J.等人,Enantiomers,Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience,New York,1981);Wilens,S.H.等人,Tetrahedron 33:2725 (1977);Eliel,E.L.,Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill,NY,1962);和Wilens,S.H.,Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268 (E.L.Eliel,Ed.,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,Ind.,1972)。

[0081] 本文提供的免疫调节化合物包括但不限于,如第5,635,517号美国专利申请所述,在苯并环中被氨基取代的1-氧代-和1,3-二氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉,所述专利申请通过引用并入本文。

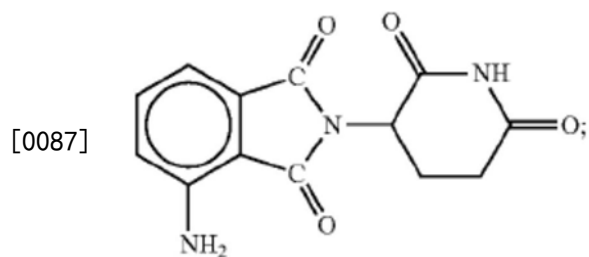
[0082] 这些化合物具有结构I:



[0084] 其中X和Y中的一个为C=O,X和Y中的另一个为C=O或CH₂,并且R²为氢或低级烷基,特别是甲基。具体的免疫调节化合物包括但不限于:



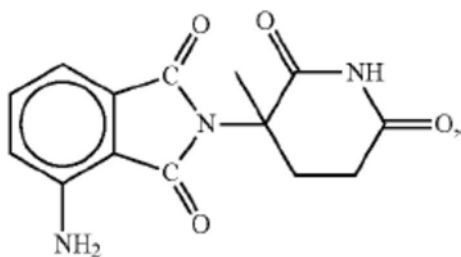
[0086] 1-氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氨基异吲哚啉



和

[0088] 1,3-二氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氨基异吲哚啉;

[0089]



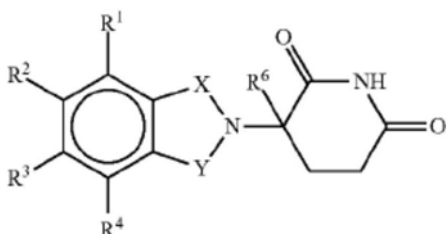
[0090] 1,3-二氧代-2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氨基异吲哚啉

[0091] 及其光学纯异构体。

[0092] 化合物可以通过标准的合成方法获得(参见例如第5,635,517号美国专利,其通过引用并入本文)。这些化合物也可得自Celgene公司,Warren,N.J.。

[0093] 可用于本文所述的组合物中的其他药物属于取代的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)邻苯二甲酰亚胺和取代的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉的品类,例如第6,281,230号、第6,316,471号、第6,335,349号和第6,476,052号美国专利;和第PCT/US97/13375号国际专利申请(国际公开号W0 98/03502)所描述的,所述专利各自通过引用并入本文。代表性化合物的具有下式:

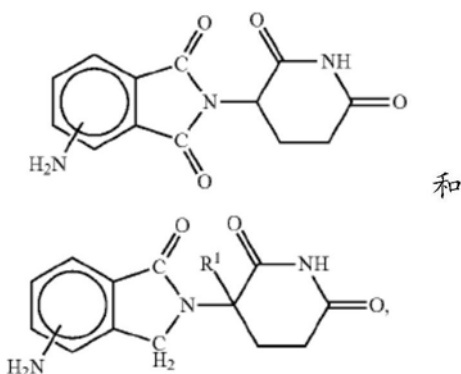
[0094]



[0095] 其中:X和Y中的一个为C=O,并且X和Y中的另一个为C=O或CH₂; (i) R¹、R²、R³和R⁴各自彼此独立地为卤素、具有1至4个碳原子的烷基或具有1至4个碳原子的烷氧基,或(ii) R¹、R²、R³和R⁴中的一个为-NHR⁵,并且R¹、R²、R³和R⁴中的其余部分为氢;R⁵为氢或具有1至8个碳原子的烷基;R⁶为氢、具有1至8个碳原子的烷基、苄基或卤素;条件是如果X和Y为C=O并且(i) R¹、R²、R³和R⁴各自为氟或(ii) R¹、R²、R³或R⁴中的一个为氨基,则R⁶不为氢。

[0096] 代表此类的化合物具有下式:

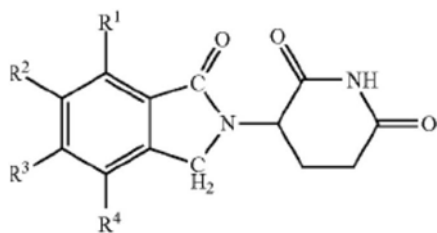
[0097]



[0098] 其中R¹为氢或甲基。在一个单独的实施方案中,本文提供了这些化合物的对映体纯形式(例如光学纯(R)或(S)对映异构体)的使用。

[0099] 其他特定的免疫调节化合物是第5,798,368号美国专利中所述的四取代的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉,其通过引用并入本文。代表性化合物具有下式:

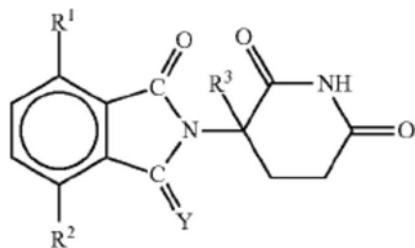
[0100]



[0101] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自彼此独立地为卤素、具有1至4个碳原子的烷基或具有1至4个碳原子的烷氧基。

[0102] 其他具体的免疫调节化合物是第6,403,613号美国专利中公开的1-氧代和1,3-二氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉,其通过引用并入本文。代表性化合物具有下式:

[0103]



[0104] 其中

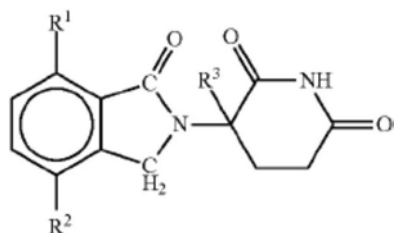
[0105] Y为氧或 H_2 ,

[0106] R^1 和 R^2 中的第一个是卤素、烷基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、氰基或氨基甲酰基, R^1 和 R^2 中的第二个独立于第一个为氢、卤素、烷基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、氰基或氨基甲酰基,并且

[0107] R^3 为氢、烷基或苄基。

[0108] 化合物的具体实例具有下式:

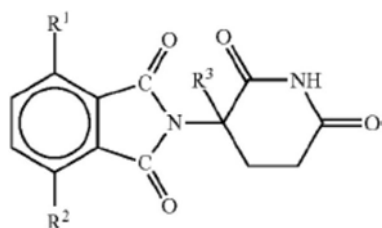
[0109]



[0110] 其中 R^1 和 R^2 中的第一个是卤素、具有1至4个碳原子的烷基、具有1至4个碳原子的烷氧基、其中每个烷基具有1至4个碳原子的二烷基氨基、氰基或氨基甲酰基; R^1 和 R^2 中的第二个独立于第一个为氢、卤素、具有1至4个碳原子的烷基、具有1至4个碳原子的烷氧基、其中烷基具有1至4个碳原子的烷基氨基、其中每个烷基具有1至4个碳原子的二烷基氨基、氰基或氨基甲酰基;并且 R^3 为氢、具有1至4个碳原子的烷基或苄基。具体实例包括但不限于1-氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲基异吲哚啉。

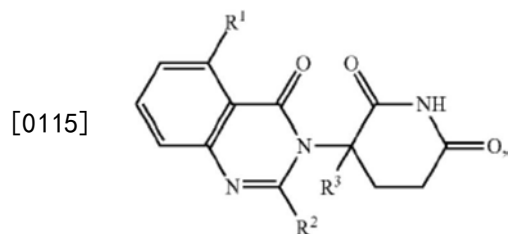
[0111] 其他代表性化合物具有下式:

[0112]



[0113] 其中： R^1 和 R^2 中的第一个是卤素、具有1至4个碳原子的烷基、具有1至4个碳原子的烷氧基，其中每个烷基具有1至4个碳原子的二烷基氨基、氰基或氨基甲酰基； R^1 和 R^2 中的第二个独立于第一个为氢、卤素、具有1至4个碳原子的烷基、具有1至4个碳原子的烷氧基、其中烷基具有1至4个碳原子的烷基氨基、其中每个烷基具有1至4个碳原子的二烷基氨基、氰基或氨基甲酰基；并且 R^3 为氢、具有1至4个碳原子的烷基或苄基。

[0114] 本文提供的其他具体化合物具有下式：



[0116] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物和立体异构体，其中：

[0117] R^1 为：氢；卤素； $-(CH_2)_nOH$ ； (C_1-C_6) 烷基，其任选地被一个或更多个卤素取代； (C_1-C_6) 烷氧基，其任选地被一个或更多个卤素取代；或

[0118] $-(CH_2)_nNHR^a$ ，其中 R^a 为：

[0119] 氢；

[0120] (C_1-C_6) 烷基，其任选地被一个或更多个卤素取代；

[0121] $-(CH_2)_n-$ (6至10元芳基)；

[0122] $-C(O)-(CH_2)_n-$ (6至10元芳基) 或 $-C(O)-(CH_2)_n-$ (6至10元杂芳基)，其中所述芳基或杂芳基任选地被以下一个或更多个取代：卤素； $-SCF_3$ ； (C_1-C_6) 烷基，其本身任选地被一个或更多个卤素取代；或 (C_1-C_6) 烷氧基，其本身任选地被一个或更多个卤素取代；

[0123] $-C(O)-(C_1-C_8)$ 烷基，其中所述烷基任选地被一个或更多个卤素取代；

[0124] $-C(O)-(CH_2)_n-$ (C_3-C_{10} -环烷基)；

[0125] $-C(O)-(CH_2)_n-NR^bR^c$ ，其中 R^b 和 R^c 各自独立地为：氢；

[0126] (C_1-C_6) 烷基，其任选地被一个或更多个卤素取代；

[0127] (C_1-C_6) 烷氧基，其任选地被一个或更多个卤素取代；或

[0128] 6至10元芳基，其任选地被以下一个或更多个取代：卤素；

[0129] (C_1-C_6) 烷基，其本身任选地被一个或更多个卤素取代；或

[0130] (C_1-C_6) 烷氧基，其本身任选地被一个或更多个卤素取代；

[0131] $-C(O)-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$ 烷基；或

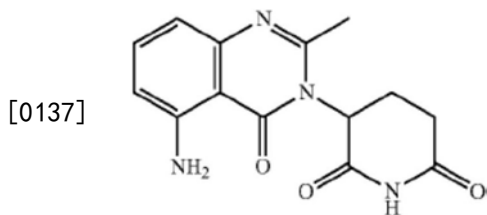
[0132] $-C(O)-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$ (6至10元芳基)；

[0133] R^2 为：氢； $-(CH_2)_nOH$ ；苄基； $-O-(C_1-C_6)$ 烷基；或 (C_1-C_6) 烷基，其任选地被一个或更多个卤素取代；

[0134] R_3 为：氢；或 (C_1-C_6) 烷基，其任选地被一个或更多个卤素取代；和

[0135] n 为0、1或2。

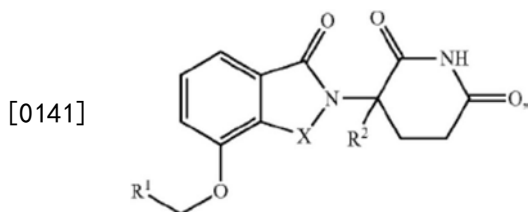
[0136] 具体实例包括但不限于3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮(“化合物A”)，其具有以下结构：



[0138] 或其对映异构体或对映异构体的混合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体、包合物或多晶型物。

[0139] 化合物A可以根据本文提供的实施例中描述的方法或第7,635,700号美国专利中描述的方法制备,其公开内容通过引用整体并入本文。基于本文的教导,化合物还可以根据对于本领域技术人员显而易见的其他方法合成。在某些实施方案中,化合物A为2011年3月11日提交的第61/451,806号美国临时专利申请中所述的结晶形式,其通过引用整体并入本文。在一些实施方案中,化合物A的盐酸盐用于本文提供的方法中。使用化合物A治疗、预防和/或管理癌症和其他疾病的方法描述在第8,802,685号美国专利中,其通过引用整体并入本文。

[0140] 本文提供的其他具体化合物具有下式:



[0142] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

[0143] X为C=O或CH₂;

[0144] R¹为Y-R3;

[0145] R^2 为H或(C₁-C₆)烷基;

[0146] Y为:6至10元芳基、杂芳基或杂环,其各自可以任选地被一个或更多个卤素取代;或键;

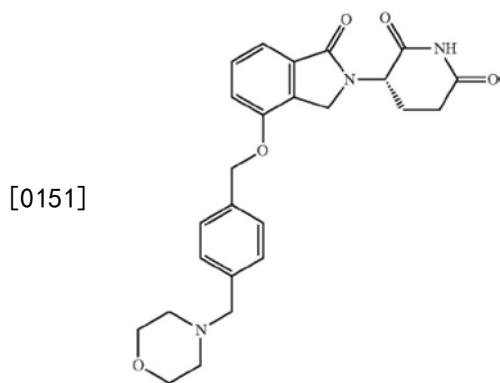
[0147] R³为:-(CH₂)_n-芳基、-O-(CH₂)_n-芳基或-(CH₂)_n-O-芳基,其中所述芳基任选地被以下一个或多个取代:(C₁-C₆)烷基,其本身任选地被一个或多个卤素取代;(C₁-C₆)烷氧基,其本身任选地被一个或多个卤素取代;氧代基;氨基;羧基;氰基;羟基;卤素;氘;6至10元芳基或杂芳基,其任选地被一个或多个(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基或卤素取代; -CONH₂;或-COO-(C₁-C₆)烷基,其中所述烷基可以任选地被一个或多个卤素取代;

[0148] $-(\text{CH}_2)_n\text{-杂环}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{-杂环}$ 或 $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-杂环}$,其中所述杂环任选地被以下一个或更多个取代: $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基,其本身任选地被一个或更多个卤素取代; $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基,其本身任选地被一个或更多个卤素取代;氧代基;氨基;羧基;氰基;羟基;卤素;氘;6至10元芳基或杂芳基,其任选地被一个或更多个 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基或卤素取代; $-\text{CONH}_2$;或 $-\text{COO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基,其中所述烷基可以任选地被一个或更多个卤素取代;或

[0149] - (CH₂)_n-杂芳基、-O-(CH₂)_n-杂芳基或-(CH₂)_n-O-杂芳基,其中所述杂芳基任选地被以下一个或更多个取代:(C₁-C₆)烷基,其本身任选地被一个或更多个卤素取代;(C₁-C₆)烷氧基,其本身任选地被一个或更多个卤素取代;氧代基;氨基;羧基;氰基;羰基;卤素;氘;6至10元芳基或杂芳基,其任选地被一个或更多个(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基或卤素取

代; -CONH₂; 或-COO- (C₁-C₆) 烷基, 其中所述烷基可以任选地被一个或更多个卤素取代; 和n为0、1、2或3。

[0150] 具体实例包括但不限于, 3-(4-((4-(吗啉基甲基) 苄基) 氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,-6-二酮。在一个实施方案中, 所述化合物是3-(4-((4-(吗啉基甲基) 苄基) 氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,-6-二酮的(S) 立体异构体(“化合物B”), 例如用于本文所述的方法。外消旋的3-(4-((4-(吗啉基甲基) 苄基) 氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮及其制备方法已在第2011/0196150号美国专利公开案中报道, 其通过引用整体并入本文。化合物B具有以下结构:



[0152] 所描述的所有化合物可以商业购买或根据本文公开的专利或专利出版物中描述的方法制备。此外, 可以使用已知的拆分剂或手性柱以及其他标准的合成有机化学技术不对称地合成或拆分光学纯的化合物。关于免疫调节化合物, 其制备和用途的其他信息可以在例如第US20060188475号、第US20060205787号和第US20070049618号美国专利申请公开中找到, 其各自通过引用整体并入本文。

[0153] 如果所描绘的结构与给定该结构的名称之间存在矛盾, 则以所描绘的结构为主。另外, 如果未用例如粗线或虚线指示结构或结构的一部分的立体化学, 则该结构或结构的一部分应解释为包括其所有立体异构体。

[0154] 6.4. 嵌合抗原受体

[0155] 在某些实施方案中, 将抗-BCMA抗体或其BCMA结合部分中的任一种掺入到嵌合抗原受体中, 例如作为BCMA靶向结构域或作为BCMA靶向结构域的一部分。在具体实施方案中, CAR包含本文提供的BCMA结合抗体片段, 例如单链Fv片段或Fab片段。

[0156] 在某些实施方案中, 嵌合抗原受体(CAR) 是人工膜结合蛋白, 其将T淋巴细胞或自然杀伤(NK) 细胞引导至抗原, 例如BCMA, 并刺激T淋巴细胞或NK细胞杀伤例如BCMA的展示抗原的细胞。参见例如, Eshhar, 第7,741,465号美国专利。至少, 本文提供的CAR包含结合于BCMA的细胞外结构域; 跨膜结构域和将初级激活信号传递至免疫细胞的细胞内(胞质) 信号传导结构域。满足所有其他条件时, 当CAR在例如T淋巴细胞的表面表达, 并且CAR的细胞外结构域结合于BCMA时, 细胞内信号传导结构域将信号传递至T淋巴细胞以激活和/或增殖, 并且, 如果BCMA存在于细胞表面上, 则杀死表达BCMA的细胞。

[0157] 因为T淋巴细胞需要至少两种信号, 即初级激活信号和共刺激信号, 因此, 为了完全激活, CAR通常还包含共刺激结构域, 使得细胞外结构域与细胞表面上的BCMA的结合导致传递主要激活信号和共刺激信号二者。

[0158] 在某些实施方案中, CAR的细胞内结构域是或包含蛋白质的细胞内结构域或基序,

所述蛋白质由T淋巴细胞表达并触发所述T淋巴细胞的激活和/或增殖。这样的结构域或基序能够响应抗原与CAR细胞外部分的结合,传递激活T淋巴细胞所必需的主要抗原结合信号。通常,该结构域或基序包含或为ITAM(基于免疫受体酪氨酸的激活基序)。适用于CAR的含ITAM的多肽包括例如 ζ -CD3链(CD3 ζ)或其含ITAM的部分。在具体实施方案中,细胞内结构域是CD3 ζ 细胞内信号传导结构域。在其他具体实施方案中,细胞内结构域来自淋巴细胞受体链、TCR/CD3复合蛋白、Fc受体亚基或IL-2受体亚基。在某些实施方案中,初级信号传导结构域是或包含来自TCR ζ 、FcR γ 、FcR β 、CD3 γ 、CD3 δ 、CD3 ϵ 、CD5、CD22、CD79a、CD79b、CD278、Fc ϵ RI、DAP10、DAP12或CD66d的信号传导结构域。

[0159] 在某些实施方案中,CAR另外包含一个或多个共刺激结构域或基序,例如作为多肽的细胞内结构域的一部分。一个或多个共刺激结构域或基序可以是或包含以下中的一种或多种:共刺激CD27多肽序列、共刺激CD28多肽序列、共刺激OX40(CD134)多肽序列、共刺激4-1BB(CD137)多肽序列、或共刺激诱导型T细胞共刺激(ICOS)多肽序列、或其他共刺激结构域或基序。在某些其他实施方案中,所述共刺激结构域是或包含源自以下中的一个或多个的功能性信号传导结构域:MHC I类分子、TNF受体蛋白、免疫球蛋白样蛋白、细胞因子受体、整联蛋白、信号传导淋巴细胞活化分子(SLAM蛋白)、激活性NK细胞受体、BTLA、Toll配体受体、CD2、CD7、CD27、CD30、CD40、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、B7-H3、CDS、ICAM-1、ICOS(CD278)、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM(LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80(KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、CD8 α 、CD8 β 、IL2R β 、IL2R γ 、IL7R α 、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1(CD226)、SLAMF4(CD244、2B4)、CD84、CD96、CEACAM1、CRTAM、Ly9(CD229)、CD160(BY55)、PSGL1、CD100(SEMA4D)、CD69、SLAMF6(NTB-A、Ly108)、SLAM(SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME(SLAMF8)、SELPLG(CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76或PAG/Cbp。

[0160] 跨膜区可以是包含在功能性CAR中的任何跨膜区,通常是来自CD4或CD8分子的跨膜区。在某些实施方案中,CAR的跨膜结构域来自通常向这样的免疫系统细胞传递抑制信号的免疫系统蛋白,例如来自CTLA4(细胞毒性T淋巴细胞抗原4或细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4)或PD-1(程序性死亡蛋白-1)的跨膜结构域。

[0161] 在某些实施方案中,本文提供的包含多种细胞死亡多肽的T淋巴细胞中的任一种包含来自CTLA4或PD-1(程序性细胞死亡蛋白-1)的跨膜结构域。在具体实施方案中,当所述多肽结合于所述抗原时,表达所述多肽或本文所述的这样的多肽中的任一种的T淋巴细胞被激活或被刺激以发生增殖。在具体实施方案中,当所述多肽在T淋巴细胞的表面上表达时,引导T淋巴细胞杀死表达所述抗原的细胞。

[0162] 在本文的多肽中的任一种的具体实施方案中,其中所述多肽的跨膜结构域来自CTLA4,CTLA4跨膜结构域来自哺乳动物CTLA4,例如人、灵长类或啮齿动物,例如鼠类CTLA4。优选地,跨膜结构域不包含来自CTLA4或PD-1的细胞内结构域、细胞外结构域或细胞内或细胞外结构域的氨基酸。下面提供CTLA4或PD-1跨膜结构域序列的具体的非限制性实例。

[0163] 在具体实施方案中,CTLA4跨膜结构域是由人CTLA4基因的外显子3编码的多肽序列。在另一个具体实施方案中,CTLA4跨膜结构域是或包含氨基酸序列PEPCPDSDFLLWILAAVSSGLFFYSFLLTAVSLSKM(三字母代码为Pro-Glu-Pro-Cys-Pro-Asp-Ser-Asp-Phe-Leu-Leu-

Trp-Ile-Leu-Ala-Ala-Val-Ser-Ser-Gly-Leu-Phe-Phe-Tyr-Ser-Phe-Leu-Leu-Thr-Ala-Val-Ser-Leu-Ser-Lys-Met) (SEQ ID NO:61)。在另一个具体实施方案中,CTLA4跨膜结构域是或包含由GenBank登录号NM_005214.4的核苷酸610-722编码的多肽序列。在另一个具体实施方案中,CTLA4跨膜结构域是或包含氨基酸序列PDSDFLLWILAAVSSGLFFYSFLLTAVSL(三字母代码为Pro-Asp-Ser-Asp-Phe-Leu-Leu-Trp-Ile-Leu-Ala-Ala-Val-Ser-Ser-Gly-Leu-Phe-Phe-Tyr-Ser-Phe-Leu-Leu-Thr-Ala-Val-Ser-Leu) (SEQ ID NO:62)。在另一个具体实施方案中,CTLA4跨膜结构域是或包含由GenBank登录号NM_005214.4的核苷酸636-699编码的多肽序列。在另一个具体实施方案中,CTLA4跨膜结构域是或包含氨基酸序列FLLWILAAVSSGLFFYSFLLTAV(三字母代码为Phe-Leu-Leu-Trp-Ile-Leu-Ala-Ala-Val-Ser-Ser-Gly-Leu-Phe-Phe-Tyr-Ser-Phe-Leu-Leu-Thr-Ala-Val) (SEQ ID NO:63)。参见例如,Ensembl蛋白参考号ENSP00000303939.3。在另一个具体实施方案中,CTLA4跨膜结构域是或包含多肽序列FLLWILAAVSSGLFFYSFLLT(三字母代码为Phe-Leu-Leu-Trp-Ile-Leu-Ala-Ala-Val-Ser-Ser-Gly-Leu-Phe-Phe-Tyr-Ser-Phe-Leu-Leu-Thr) (SEQ ID NO:64),参见例如UNIPROT登录号P16410。在另一个具体实施方案中,CTLA4跨膜结构域是或包含多肽序列FLLWILVAVSLGLFFYSFLVSAVSLS(三字母代码为Phe-Leu-Leu-Trp-Ile-Leu-Ala-Ala-Val-Ser-Leu-Gly-Leu-Phe-Phe-Tyr-Ser-Phe-Leu-Ala-Val-Ser-Ala-Val-Ser-Leu-Ser) (SEQ ID NO:65)。参见例如,Shin等人,Blood 119:5678-5687 (2012)。在另一个具体实施方案中,PD-1跨膜结构域是或包含氨基酸序列TLVVG VVG LLSLVLLVWVLAVICSRAA(三字母代码为Thr-Leu-Val-Val-Gly-Val-Val-Gly-Gly-Leu-Leu-Gly-Ser-Leu-Val-Leu-Leu-Val-Trp-Val-Leu-Ala-Val-Ile-Cys-Ser-Arg-Ala-Ala) (SEQ ID NO:66)。参见Finger等人,Gene 197(1-2):177-187 (1997)。在另一个具体实施方案中,PD-1跨膜结构域是或包含氨基酸序列VGVVG LLSLVLLVWVLAVI(三字母代码为Val-Gly-Val-Val-Gly-Gly-Leu-Leu-Gly-Ser-Leu-Val-Leu-Leu-Val-Trp-Val-Leu-Ala-Val-Ile) (SEQ ID NO:67)。参见例如,UNIPROT登录号Q15116。在另一个具体实施方案中,PD-1跨膜结构域是或包含氨基酸序列FQTLVVG VVG LLSLVLLVWVLAVI(三字母代码为Phe-Glu-Thr-Leu-Val-Val-Gly-Val-Val-Gly-Gly-Leu-Leu-Gly-Ser-Leu-Val-Leu-Leu-Val-Trp-Val-Leu-Ala-Val-Ile) (SEQ ID NO:68)。参见例如,GenBank登录号NM_005018.2。

[0164] 在某些实施方案中,编码本文公开的跨膜多肽之一的核苷酸序列包含编码SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67或SEQ ID NO:68中公开的氨基酸序列中的任一种的核苷酸序列。在另一个具体实施方案中,PD-1跨膜结构域是或包含至少10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67或SEQ ID NO:68中公开的连续氨基酸。在某些实施方案中,编码本文公开的多肽之一的核苷酸序列包含编码至少10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67或SEQ ID NO:68中公开的连续氨基酸的核苷酸序列。在构建多肽,例如CAR时,在某些实施方案中,人序列可以与非人序列组合。例如,多肽,例如包含人细胞外和细胞内结构域氨基酸序列的CAR可以包含来自非人物种的跨膜结构域;例如,其可以包含鼠类CTLA4跨膜结构域或鼠PD-1跨膜结构域。在更具体的实施方案中,所述多肽,例如CAR,其细胞外和细胞内结

构域包含人氨基酸序列,并且包含具有或由SEQ ID NO:65的氨基酸序列组成的跨膜结构域。

[0165] 6.5. 药物组合物

[0166] 在另一方面,本文提供了包含抗-BCMA-抗体或其BCMA结合片段中任一种的药物组合物。在某些实施方案中,药物组合物包含药学上可接受的溶媒。

[0167] 在某些实施方案中,本文提供的抗-BCMA抗体或其BCMA结合片段的制剂通过将本发明的纯化的结合剂与药学上可接受的媒介物(例如,载体或赋形剂)组合来制备以供储存和使用。合适的药学上可接受的媒介物包括但不限于,无毒缓冲剂,例如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸;盐,例如氯化钠;抗氧化剂,包括抗坏血酸和甲硫氨酸;防腐剂,例如十八烷基二甲基苄基氯化铵,六甲基氯化铵,苯扎氯铵,苄索氯铵,苯酚,丁醇或苄醇,对羟基苯甲酸烷基酯,例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯,邻苯二酚,间苯二酚,环己醇,3-戊醇和间甲酚;低分子量多肽(例如少于约10个氨基酸残基);蛋白质,例如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水聚合物,例如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,例如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;碳水化合物,例如单糖、二糖、葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,如EDTA;糖,例如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇;成盐的抗衡离子,例如钠;金属络合物,例如锌蛋白络合物;和非离子表面活性剂,例如TWEEN或聚乙二醇(PEG)。(参见例如,Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第22版,2012,Pharmaceutical Press,London.)。

[0168] 本文提供的药物组合物可以被配制用于以多种方式给药,用于局部或全身治疗。本文提供的药物制剂可以配制用于局部给药,例如通过表皮或透皮贴剂、软膏、洗剂、乳膏或凝胶;或以滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和粉末的形式;用于通过吸入或吹入(包括通过雾化器)肺部给药,或气管内或鼻内给药;或肠胃外给药,包括静脉内、动脉内、肿瘤内、皮下、腹膜内、肌内(例如注射或输注)或颅内(例如鞘内或心室内)给药。

[0169] 本文所述的抗-BCMA抗体或其BCMA结合片段的治疗制剂可以是单位剂型。这样的制剂包括片剂,丸剂,胶囊剂,散剂,颗粒剂,在水或非水介质中的溶液剂或混悬剂,或栓剂,或适合于例如单剂量静脉内或动脉内给药的塑料血袋等。

[0170] 在某些实施方案中,本文所述的抗-BCMA抗体或其BCMA结合片段被包埋在微胶囊中。这样的微胶囊是通过例如凝聚技术或通过界面聚合制备的,例如,Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第22版,2012,Pharmaceutical Press,London描述的分别在胶体药物递送系统(例如,脂质体、白蛋白微球、微乳剂、纳米颗粒和纳米胶囊)或粗乳剂中的羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊。

[0171] 在某些实施方案中,本文提供的药物制剂包含与脂质体络合的一种或多种如本文所提供的抗-BCMA抗体或其BCMA结合片段。产生脂质体的方法是本领域技术人员已知的。例如,一些脂质体可以通过与包含磷脂酰胆碱、胆固醇和PEG衍生的磷脂酰乙醇胺(PEG-PE)的脂质组合物进行反相蒸发而产生。脂质体可通过限定孔径的过滤器挤出以产生具有期望直径的脂质体。

[0172] 6.6. 多核苷酸以及生产多肽和抗体的方法

[0173] 在另一方面,本文提供了编码抗-BCMA抗体或其BCMA结合片段,包括各自的重链或轻链和/或CDR序列中任一种的多核苷酸,例如多核苷酸序列。在某些实施方案中,本文提供

的多核苷酸包含编码特异性结合BCMA的多肽(或多肽的片段)的多核苷酸。术语“编码多肽的多核苷酸”涵盖仅包含该多肽的编码序列的多核苷酸以及包含另外的编码和/或非编码序列的多核苷酸。例如,在一些实施方案中,本发明提供了一种多核苷酸,其包含编码针对人BCMA的抗体或编码该抗体的片段(例如,包含BCMA结合位点的片段)的多核苷酸序列。本发明的多核苷酸可以是RNA形式或DNA形式。在具体实施方案中,DNA可以是例如cDNA、基因组DNA和合成DNA;并且可以是双链或单链,并且如果是单链,则可以是编码链或非编码(反义)链。

[0174] 在具体实施方案中,本文提供的多核苷酸编码抗体轻链可变区,该抗体轻链可变区包含SEQ ID NO:5的核苷酸序列,基本上由其组成,或由其组成。

[0175] 在其他具体实施方案中,本文提供的多核苷酸编码抗体重链可变区链,该抗体重链可变区链包含SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:49或SEQ ID NO:60的核苷酸序列,基本上由其组成,或由其组成。

[0176] 在其他具体实施方案中,本文提供的多核苷酸编码抗体轻链可变区和编码抗体重链可变区链,所述抗体轻链可变区包含SEQ ID NO:5的核苷酸序列,基本上由其组成,或由其组成,所述抗体重链可变区链包含SEQ ID NO:16的核苷酸序列,基本上由其组成,或由其组成。在其他具体实施方案中,本文提供的多核苷酸编码抗体轻链可变区和编码抗体重链可变区链,所述抗体轻链可变区包含SEQ ID NO:5的核苷酸序列,基本上由其组成,或由其组成,所述抗体重链可变区链包含SEQ ID NO:27的核苷酸序列,基本上由其组成,或由其组成。在其他具体实施方案中,本文提供的多核苷酸编码抗体轻链可变区和编码抗体重链可变区链,所述抗体轻链可变区包含SEQ ID NO:5的核苷酸序列,基本上由其组成,或由其组成,所述抗体重链可变区链包含SEQ ID NO:38的核苷酸序列,基本上由其组成,或由其组成。在其他具体实施方案中,本文提供的多核苷酸编码抗体轻链可变区和编码抗体重链可变区链,所述抗体轻链可变区包含SEQ ID NO:5的核苷酸序列,基本上由其组成,或由其组成,所述抗体重链可变区链包含SEQ ID NO:49的核苷酸序列,基本上由其组成,或由其组成。在其他具体实施方案中,本文提供的多核苷酸编码抗体轻链可变区和编码抗体重链可变区链,所述抗体轻链可变区包含SEQ ID NO:5的核苷酸序列,基本上由其组成,或由其组成,所述抗体重链可变区链包含SEQ ID NO:60的核苷酸序列,基本上由其组成,或由其组成。

[0177] 本文提供的多核苷酸中的任一种可以包含在多核苷酸载体内和/或由多核苷酸载体表达。在某些实施方案中,载体包含在宿主细胞内。在用本文提供的载体转化或转染后,这样的宿主细胞表达或能够表达本文提供的编码BCMA抗体的多核苷酸序列。在某些实施方案中,本文提供的多核苷酸与载体中的一个或多个控制序列可操作地连接,以促进BCMA结合抗体的表达。

[0178] 如本文所使用的术语“载体”是指用作将遗传物质转移至细胞中的媒介物的核酸分子,并且包括但不限于质粒、病毒基因组(包括无复制能力的病毒基因组和多片段病毒基因组)、粘粒和人工染色体。通常,工程化载体包含复制起点、多克隆位点和可选择标记。载体本身通常是核苷酸序列,一般是DNA序列,其包含插入片段(转基因,例如本文所述的BCMA抗体编码序列中的任一种)和充当载体骨架的较大序列。除转基因插入片段和骨架外,载体可能还包含另外的特征:启动子、遗传标记、抗生素抗性、报告基因、靶向序列、蛋白质纯化

标签。称为表达载体的载体能够使转基因在靶细胞中表达,并且通常具有控制序列,例如驱动转基因表达的启动子序列。将载体插入靶细胞通常对于细菌细胞称为“转化”,对于真核细胞称为“转染”;将病毒载体插入哺乳动物细胞也称为“转导”。

[0179] 如本文所使用,术语“宿主细胞”是指通过转化、转染等方式将编码本文所提供的BCMA结合抗体的多核苷酸引入到其中的细胞。该术语不仅指被转染、转化或转导的特定细胞,而且还指这类细胞的后代。因为由于突变或环境影响,某些修饰可能在后代中发生,所以这种后代可能与亲代细胞不完全相同,但仍包括在本文所使用的术语的范围内。

[0180] 如本文所使用,术语“表达”包括涉及本发明的结合分子的产生的任何步骤,包括但不限于转录(例如,从本文提供的多核苷酸或编码本文提供的BCMA结合抗体或其BCMA结合片段的多核苷酸转录),以及在某些实施方案中,对于例如本文提供的BCMA结合抗体或其BCMA结合片段的转录后修饰、翻译、翻译后修饰和分泌。

[0181] 术语“控制序列”是指在特定宿主生物中表达有效连接的编码序列所必需的核酸序列。适用于原核生物的控制序列例如包括启动子、任选的操纵子序列和核糖体结合位点。已知真核细胞会利用启动子、聚腺苷酸化信号和增强子,并且载体可以包含启动子、聚腺苷酸化信号和增强子。

[0182] 如本文所使用,当核酸或多核苷酸与另一核酸序列处于功能关系时,其“可操作地连接”。例如,如果启动子驱动BCMA结合抗体或其BCMA结合片段的表达,则启动子核酸序列可操作地连接到编码BCMA结合抗体或其BCMA结合片段的核酸序列;或者,作为另一个实例,如果前序列或分泌前导序列的核酸序列表达为参与多肽分泌的前蛋白,则该序列可操作地连接到编码该多肽的核酸;如果启动子或增强子影响序列的转录,则该启动子或增强子可操作地连接到编码序列;或如果核糖体结合位点被定位以便于翻译,则其可操作地连接到编码序列。通常,“可操作地连接”是指被连接的核酸序列是连续的,并且在分泌前导序列的情况下,是连续的并且在同一阅读框中。然而,增强子不必是连续的。可以通过例如在方便的限制性位点的连接来完成连接。如果不存在这样的位点,则根据常规实践使用合成的寡核苷酸衔接子或接头。

[0183] 术语“宿主细胞”、“靶细胞”或“受体细胞”包括可以是或已经是载体或外源核酸分子、多核苷酸和/或蛋白掺入的受体的任何单个细胞或细胞培养物。它还旨在包括单个细胞的后代,并且由于自然、偶然或故意的突变,该后代不一定与原始亲本细胞完全相同(在形态或基因组或总DNA互补方面)。细胞可以是原核的或真核的,并且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,例如鼠、大鼠、猕猴或人细胞。合适的宿主细胞包括原核生物和真核宿主细胞,包括酵母、真菌、昆虫细胞和哺乳动物细胞。

[0184] 抗体或其片段可以在细菌中产生。表达后,本发明的结合分子,优选结合分子在可溶部分中从大肠杆菌细胞糊中分离出来,并可通过例如亲和色谱法和/或尺寸排阻法纯化。最终纯化可以与用于纯化例如在CHO细胞中表达的抗体的方法类似地进行。

[0185] 除原核生物外,真核微生物如丝状真菌或酵母菌也是本发明的结合分子的合适克隆或表达宿主。酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*),即常见的面包酵母,是低等真核宿主微生物中最常用的。然而,许多其他属、种和菌株在本文中通常是可得到的和有用的,例如粟酒裂殖酵母(*Schizosaccharomyces pombe*),克鲁维酵母属(*Kluyveromyces*)宿主,例如乳酸克鲁维酵母(*K.lactis*)、脆壁克鲁维酵母(*K.fragilis*) (ATCC 12424)、保加利亚克

鲁维酵母 (*K.bulgaricus*) (ATCC 16045)、魏氏克鲁维酵母 (*K.wickerhamii*) (ATCC 24178)、沃氏克鲁维酵母 (*K.waltii*) (ATCC 56500)、果蝇克鲁维酵母 (*K.drosophilum*) (ATCC 36906)、耐热克鲁维酵母 (*K.thermotolerans*) 和马克斯克鲁维酵母 (*K.marxianus*) ; 耶氏酵母属 (EP 402 226) ; 巴斯德毕赤酵母 (*Pichia pastoris*) (EP 183 070) ; 假丝酵母属 (*Candida*) ; 里氏木霉 (*Trichoderma reesia*) (EP 244 234) ; 粗糙脉孢菌 (*Neurospora crassa*) ; 许旺酵母属 (*Schwanniomyces*) , 如西方许旺酵母 (*Schwanniomyces occidentalis*) ; 和丝状真菌, 例如, 脉孢菌属 (*Neurospora*) 、青霉菌属 (*Penicillium*) 、弯颈霉属 (*Tolypocladium*) 和曲霉属 (*Aspergillus*) 宿主, 如构巢曲霉 (*A.nidulans*) 和黑曲霉 (*A.niger*) 。

[0186] 用于表达本发明的糖基化结合分子, 优选源自抗体的结合分子的合适的宿主细胞源自多细胞生物。无脊椎动物细胞的实例包括植物和昆虫细胞。许多杆状病毒株和变体以及来自例如以下宿主的相应的受纳的昆虫宿主细胞: 草地贪夜蛾 (*Spodoptera frugiperda*) (毛虫)、白纹伊蚊 (*Aedes albopictus*) (蚊子)、黑腹果蝇 (*Drosophila melanogaster*) (果蝇) 和家蚕 (*Bombyx mori*) 已经被识别了。可用于转染的多种病毒株是可公开获得的, 例如, 苜蓿银纹夜蛾 (*Autographa californica*) NPV 的 L-1 变体和家蚕 NPV 的 Bm-5 株, 并且这些病毒可用作根据本发明的病毒, 特别是用于草地贪夜蛾细胞的转染。

[0187] 棉花、玉米、马铃薯、大豆、矮牵牛、番茄、拟南芥属或烟草的植物细胞培养物也可以用作宿主。可用于植物细胞培养物中的蛋白质生产的克隆和表达载体是本领域技术人员已知的。参见例如 Hiatt 等人, *Nature* (1989) 342:76-78, Owen 等人, (1992) *Bio/Technology* 10:790-794, Artsaenko 等人, (1995) *The Plant J.* 8:745-750 和 Fecker 等人, (1996) *Plant Mol.Biol.* 32:979-986。

[0188] 在培养物 (组织培养物) 中繁殖脊椎动物细胞并从中表达蛋白质已成为常规程序。有用的哺乳动物宿主细胞系的实例是被 SV40 (COS-7, ATCC CRL 1651) 转化的猴肾 CV1 系; 人胚胎肾细胞系 (293 细胞或被亚克隆以在悬浮培养物中生长的 293 细胞, Graham 等人, *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 等人, *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 77:4216 (1980)) ; 小鼠支持细胞 (TM4, Mather, *Biol.Reprod.* 23:243-251 (1980)) ; 猴肾细胞 (CV1 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) ; buffalo 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) ; 小鼠乳腺肿瘤 (MMT 060562, ATCC CCL5 1) ; TRI 细胞 (Mather 等人, *Annals N.Y.Acad.Sci.* 383:44-68 (1982)) ; MRC 5 细胞 ; FS4 细胞 ; 和人肝癌细胞系 (Hep G2) 。

[0189] 当使用重组技术时, 本文提供的 BCMA 结合抗体或其片段可以在细胞内、周质空间中产生, 或直接分泌到培养基中。如果结合分子在细胞内产生, 则第一步, 例如通过离心或超滤除去宿主细胞或裂解片段的颗粒碎片。Carter 等人, *Bio/Technology* 10:163-167 (1992) 描述了用于分离分泌到大肠杆菌的周质空间的抗体的方法。简而言之, 将细胞糊在乙酸钠 (pH 3.5)、EDTA 和苯甲基磺酰氟 (PMSF) 的存在下在约 30 分钟内解冻。可以通过离心去除细胞碎片。在抗体分泌到培养基中的情况下, 通常首先使用可商购的蛋白质浓缩过滤器, 例如 Amicon 或 Millipore Pellicon 超滤单元, 浓缩来自这样的表达系统的上清液。蛋白

酶抑制剂如PMSF可以包含在上述步骤中的任一个中,以抑制蛋白水解,并且可以包含抗生素,以防止外来污染物的生长。

[0190] 由宿主细胞制备的BCMA抗体或其BCMA结合片段可以使用例如羟磷灰石色谱、凝胶电泳、透析和亲和色谱来纯化,其中亲和色谱是优选的纯化技术。连接到亲和配体的基质通常是琼脂糖,但也可以使用其他基质。机械稳定的基质,例如可控孔度玻璃或聚(苯乙烯二乙烯基)苯,可以达到比使用琼脂糖所实现的更快的流速和更短的处理时间。当本发明的结合分子包含CH3结构域时,Bakerbond ABXM树脂(J.T.Baker,Phillipsburg,N.J.)可以用于纯化。用于蛋白质纯化的其他技术,例如在离子交换柱上分级分离、乙醇沉淀、反相HPLC、硅胶色谱、肝素琼脂糖凝胶.TM(SEPHAEOSE.TM.)色谱、阴离子或阳离子交换树脂色谱(例如聚天冬氨酸柱)、聚焦层析、SDS-PAGE和硫酸铵沉淀,可以根据要回收的抗体,依照标准程序使用。

[0191] 在另一方面,提供了用于产生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定义的宿主细胞并从培养物中回收产生的结合分子。

[0192] 术语“培养”是指在合适条件下在培养基中细胞的体外维持、分化、生长、增殖和/或繁殖。

[0193] 6.7.使用方法

[0194] 在另一方面,本文提供了抗-BCMA抗体或其BCMA结合片段的使用方法,例如,使用这样的抗体或抗体片段的治疗方法。

[0195] 在某些实施方案中,本文提供了一种治疗患有BCMA相关疾病或病症的对象的方法,包括向该对象施用治疗有效量的抗-BCMA抗体或其BCMA结合片段中的一种或多种。本文还提供了一种治疗患有浆细胞相关疾病或病症的对象的方法,包括向该对象施用治疗有效量的抗-BCMA抗体或其BCMA结合片段中的一种或多种。本文还提供了一种治疗患有B细胞相关疾病或病症的对象的方法,包括向该对象施用治疗有效量的抗-BCMA抗体或其BCMA结合片段中的一种或多种。在具体实施方案中,BCMA相关病症是多发性骨髓瘤、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、意义未定的单克隆丙种球蛋白病和郁积型多发性骨髓瘤。

[0196] 本文还提供了抑制多发性骨髓瘤细胞生长的方法,包括使多发性骨髓瘤细胞与本文提供的抗-BCMA抗体或其BCMA结合片段中的一种或多种接触。本文还提供了降低多发性骨髓瘤细胞的生长速率的方法,包括使多发性骨髓瘤细胞与本文提供的抗-BCMA抗体或其BCMA结合片段中的一种或多种接触。

[0197] 在本文提供的方法,例如治疗方法中的任一种中,抗体或其BCMA结合片段是裸抗体或片段,即,抗体或片段未被修饰为包含毒性部分的。在本文提供的方法,例如治疗方法中的任一种中,抗体或其BCMA结合片段是抗体-药物缀合物(ADC)的一部分,例如上文第5.3节中所述的ADC的一部分。

[0198] 在本文提供的治疗方法中的任一种中,抗-BCMA抗体或其BCMA结合片段以治疗有效量被提供或施用。在各种实施方案中,治疗有效量为 1×10^5 至 5×10^5 、 5×10^5 至 1×10^6 、 1×10^6 至 5×10^6 、 5×10^6 至 1×10^7 、 1×10^7 至 5×10^7 、 5×10^7 至 1×10^8 、 1×10^8 至 5×10^8 、 5×10^8 至 1×10^9 纳摩尔的所述抗体或片段。在各种其他实施方案中,治疗有效量为 1×10^5 至 5×10^5 、 5×10^5 至 1×10^6 、 1×10^6 至 5×10^6 、 5×10^6 至 1×10^7 、 1×10^7 至 5×10^7 、 5×10^7 至 1×10^8 、 1×10^8 至 5×10^8 、 5×10^8 至 1×10^9 纳摩尔的所

述抗体或片段。

[0199] 抗-BCMA抗体或BCMA结合片段可以以主治医师或临床医生认为合适的任何给药方案施用于有此需要的患者,例如,每1、2、3、4、5、6或7天一次,或每1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周一次。可以给予抗-BCMA抗体或BCMA结合片段一段时间,例如1、2、3或4周,然后停止,不施用抗体或抗体片段。这样的施用-停止周期可以重复2、3、4或5次。

[0200] 在某些实施方案中,对其施用BCMA抗体或其BCMA结合片段的患者先前已经接受1、2、3线或更多种疗法,先前的疗法可涉及施用以下一种或多种:来那度胺(REVLIMID),泊马度胺(POMALYST),沙利度胺(THALOMID),硼替佐米(VELCADE),地塞米松、环磷酰胺,阿霉素(ADRIAMYCIN,RUBEX),卡非佐米(KRYPOLIS),伊沙佐米(NINLARO),顺铂(PLATINOL),阿霉素(ADRIAMYCIN),依托泊苷(ETOPOPHOS),抗CD38抗体,如达雷木单抗(DARZALEX);帕比司他;或艾洛珠单抗(EMPLICITI)。在具体实施方案中,这样的患者已经接受了以下治疗:硼替佐米、来那度胺和地塞米松(RVD);硼替佐米、环磷酰胺和地塞米松(BCD);硼替佐米、阿霉素和地塞米松;卡非佐米、来那度胺和地塞米松(CRD);伊沙佐米、来那度胺和地塞米松;硼替佐米和地塞米松;硼替佐米、沙利度胺和地塞米松;来那度胺和地塞米松;地塞米松、沙利度胺、顺铂、阿霉素、环磷酰胺、依托泊苷和硼替佐米(VTD-PACE);来那度胺和低剂量地塞米松;硼替佐米、环磷酰胺和地塞米松;卡非佐米和地塞米松;单独的来那度胺;单独的硼替佐米;单独的达雷木单抗;硼替佐米、来那度胺和地塞米松;达雷木单抗、硼替佐米和地塞米松;达雷木单抗、来那度胺和地塞米松;艾洛珠单抗、来那度胺和地塞米松;艾洛珠单抗、来那度胺和地塞米松;苯达莫司汀、硼替佐米和地塞米松;苯达莫司汀、来那度胺和地塞米松;泊马度胺和地塞米松;泊马度胺、硼替佐米和地塞米松;泊马度胺、卡非佐米和地塞米松;硼替佐米和脂质体阿霉素;环磷酰胺、来那度胺和地塞米松;艾洛珠单抗、硼替佐米和地塞米松;伊沙佐米和地塞米松;帕比司他、硼替佐米和地塞米松;帕比司他和卡非佐米;或泊马度胺、环磷酰胺和地塞米松。

[0201] 向有此需要的患者施用BCMA抗体或其BCMA结合片段可以伴随一种或多种其他疗法的施用。对于某些癌症,例如多发性骨髓瘤,一种或多种另外的疗法可以是以下一种或多种:来那度胺,泊马度胺,沙利度胺,硼替佐米,地塞米松,环磷酰胺,阿霉素,卡非佐米,伊沙佐米,顺铂,阿霉素,依托泊苷,抗CD38抗体如达雷木单抗;帕比司他;和/或依洛珠单抗,其可以单独施用,以上述组合之一施用,也可以其他组合施用。

[0202] 在某些实施方案中,向有此需要的患者施用本文提供的抗-BCMA抗体中的一种或多种与上文第5.3节中公开的化合物中的一种或多种的组合,例如与来那度胺或泊马度胺组合。

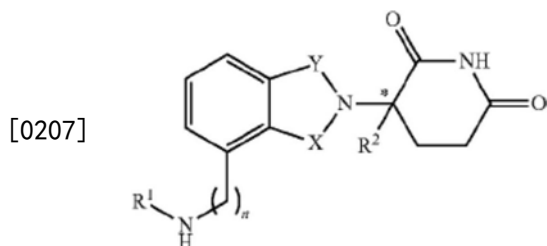
[0203] 在某些其他实施方案中,向有此需要的患者施用本文提供的抗-BCMA抗体中的一种或多种与以下化合物中的一种或多种的组合。

[0204] 示例性化合物包括但不限于N-{[2-(2,6-二氧代(3-哌啶基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基]甲基}环丙基-甲酰胺;3-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-1,1-二甲基脲;(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-丙酰胺;(+)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-丙酰胺;(-)-{2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲基磺酰基乙基]-4-乙酰氨基异吲哚啉-1,3-二酮};(+)-{2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲基磺酰基乙基]-4-乙酰氨基

基-异吲哚啉-1,3-二酮};二氟甲氧基Se1CID;1-邻苯二甲酰亚氨基-1-(3,4-二乙氧基苯基)乙烷;3-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(3,5-二甲氧基苯基)丙烯腈;1-氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氨基异吲哚啉;1,3-二氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氨基异吲哚啉;4-氨基-2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮;3-(3-乙酰氨基邻苯二甲酰亚氨基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺;1-氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲基异吲哚啉;环丙基-N-{2-[(1S)-1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-(甲基磺酰基)乙基]-3-氧代异吲哚啉-4-基}甲酰胺;取代的2-(3-羟基-2,6-二氧代哌啶-5-基)异吲哚啉;N-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基甲基]-4-三氟甲氧基苯甲酰胺;(S)-4-氯-N-((2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)苯甲酰胺;吡啶-2-羧酸[2-[(3S)-3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基甲基]-酰胺;(S)-N-((2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;3-(2,5-二甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮等。

[0205] 在某些实施方案中,向有此需要的患者施用本文提供的抗-BCMA抗体中的一种或多种与一种或多种取代的苯乙烯的氰基和羧基衍生物的组合,所述衍生物例如第5,929,117号美国专利中公开的那些;1-氧代-2-(2,6-二氧代-3-氟哌啶-3-基)异吲哚啉和1,3-二氧代-2-(2,6-二氧代-3-氟哌啶-3-基)异吲哚啉,如第5,874,448号和第5,955,476号美国专利中描述的那些;第6,380,239号美国专利中描述的在吲哚环的4-或5-位上被取代的1-氧代和1,3-二氧代异吲哚啉(例如,4-(4-氨基-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-4-氨基甲酰基丁酸);第6,458,810号美国专利中描述的在2位上被2,6-二氧代-3-羟基哌啶-5-基取代的异吲哚啉-1-酮和异吲哚啉-1,3-二酮(例如2-(2,6-二氧代-3-羟基-5-氟哌啶-5-基)-4-氨基异吲哚啉-1-酮);第5,698,579号和第5,877,200号美国专利公开的一类非多肽环酰胺;和异吲哚啉酰亚胺化合物,例如在美国第2003/0045552号专利公开、美国第2003/0096841号专利公开和第PCT/US01/50401号国际申请(国际公开号W0 02/059106)中所述的那些。第2006/0205787号美国专利公开描述了4-氨基-2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮组合物。第2007/0049618号美国专利公开描述了异吲哚啉酰亚胺化合物。

[0206] 在某些实施方案中,向有此需要的患者施用本文提供的抗-BCMA抗体中的一种或多种,其与第7,091,353号美国专利、第2003/0045552号美国专利公开案和第PCT/US01/50401号国际申请(国际公开号W0 02/059106)中公开的一类异吲哚啉酰亚胺的一个或多个成员组合,其各自通过引用并入本文。代表性的化合物具有式II:



[0208] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、包合物、对映异构体、非对映异构体、外消旋体和立体异构体的混合物,其中:X和Y中的一个为C=O且另一个为CH₂或C=O;R¹为H、(C₁-C₈)烷基、(C₃-C₇)环烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、苄基、芳基、(C₀-C₄)烷基-(C₁-C₆)杂环烷基、(C₀-C₄)烷基-(C₂-C₅)杂芳基、C(O)R³、C(S)R³、C(O)OR⁴、(C₁-C₈)烷基-N(R⁶)₂、(C₁-C₈)

烷基-OR⁵、(C₁-C₈) 烷基-C(O) ORS、C(O) NHR³、C(S) NHR³、C(O) NR³R^{3'}、C(S) NR³R^{3'}或(C₁-C₈) 烷基-O(CO) R⁵;R²为H、F、苄基、(C₁-C₈) 烷基、(C₂-C₈) 烯基或(C₂-C₈) 炔基;R³和R^{3'}独立地为(C₁-C₈) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基、苄基、芳基、(C₀-C₄) 烷基-(C₁-C₆) 杂环烷基、(C₀-C₄) 烷基-(C₂-C₅) 杂芳基、(C₀-C₈) 烷基-N(R⁶)₂、(C₁-C₈) 烷基-OR⁵、(C₁-C₈) 烷基-C(O) OR⁵、(C₁-C₈) 烷基-O(CO) R⁵或C(O) OR⁵;R⁴为(C₁-C₈) 烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基、(C₁-C₄) 烷基-OR⁵、苄基、芳基、(C₀-C₄) 烷基-(C₁-C₆) 杂环烷基或(C₀-C₄) 烷基-(C₂-C₅) 杂芳基;R⁵为(C₁-C₈) 烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基、苄基、芳基或(C₂-C₅) 杂芳基;R⁶每次出现时独立地为H、(C₁-C₈) 烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基、苄基、芳基、(C₂-C₅) 杂芳基或(C₀-C₈) 烷基-C(O) O-R⁵,或R⁶基团可以连接以形成杂环烷基;n为0或1;并且*表示手性碳中心。

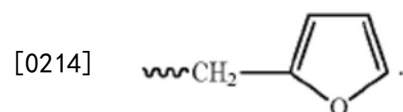
[0209] 在式II的具体化合物中,当n为0时,R¹为(C₃-C₇) 环烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基、苄基、芳基、(C₀-C₄) 烷基-(C₁-C₆) 杂环烷基、(C₀-C₄) 烷基-(C₂-C₅) 杂芳基、C(O) R³、C(O) OR⁴、(C₁-C₈) 烷基-N(R⁶)₂、(C₁-C₈) 烷基-OR⁵、(C₁-C₈) 烷基-C(O) OR⁵、C(S) NHR³或(C₁-C₈) 烷基-O(CO) R⁵;

[0210] R²为H或(C₁-C₈) 烷基;并且R³为(C₁-C₈) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基、苄基、芳基、(C₀-C₄) 烷基-(C₁-C₆) 杂环烷基、(C₀-C₄) 烷基-(C₂-C₅) 杂芳基、(C₅-C₈) 烷基-N(R⁶)₂; (C₀-C₈) 烷基-NH-C(O) O-R⁵; (C₁-C₈) 烷基-OR⁵、(C₁-C₈) 烷基-C(O) OR⁵、(C₁-C₈) 烷基-O(CO) R⁵或C(O) OR⁵;并且其他变量具有相同的定义。

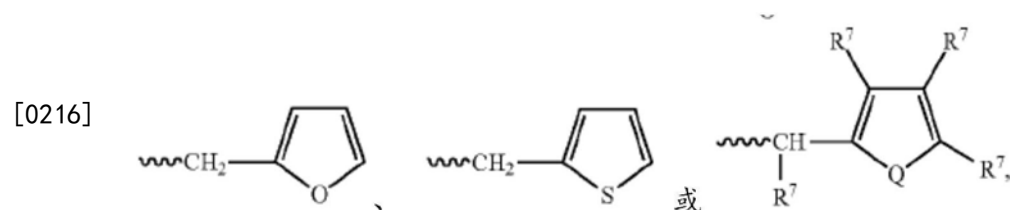
[0211] 在式II的其他具体化合物中,R²为H或(C₁-C₄) 烷基。

[0212] 在式II的其他具体化合物中,R¹为(C₁-C₈) 烷基或苄基。

[0213] 在式II的其他具体化合物中,R¹为H、(C₁-C₈) 烷基、苄基、CH₂OCH₃、CH₂CH₂OCH₃或



[0215] 在式II的化合物的另一个实施方案中,R¹是



[0217] 其中Q是O或S,并且R⁷每次出现时独立地为H、(C₁-C₈) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基、苄基、芳基、卤素、(C₀-C₄) 烷基-(C₁-C₆) 杂环烷基、(C₀-C₄) 烷基-(C₂-C₅) 杂芳基、(C₀-C₈) 烷基-N(R⁶)₂、(C₁-C₈) 烷基-OR⁵、(C₁-C₈) 烷基-C(O) OR⁵、(C₁-C₈) 烷基-O(CO) R⁵或C(O) OR⁵,或R⁷相邻出现时可以一起形成双环烷基或芳基环。

[0218] 在式II的其他具体化合物中,R¹为C(O) R₃。

[0219] 在式II的其他具体化合物中,R³为(C₀-C₄) 烷基-(C₂-C₅) 杂芳基、(C₁-C₈) 烷基、芳基或(C₀-C₄) 烷基-OR⁵。

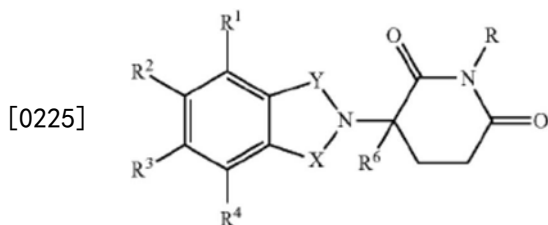
[0220] 在式II的其他具体化合物中,杂芳基为吡啶基、呋喃基或噻吩基。

[0221] 在式II的其他具体化合物中,R¹为C(O) OR⁴。

[0222] 在式II的其他具体化合物中,C(O) NHC(O) 的H可以被(C₁-C₄) 烷基、芳基或苄基替代。

[0223] 该类别的化合物的另外的实例包括但不限于: [2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-酰胺; (2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基)-氨基甲酸叔丁酯; 4-(氨基甲基)-2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-异吲哚啉-1,3-二酮; N-(2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基)-乙酰胺; N-{(2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甲基}环丙基-甲酰胺; 2-氯-N-{(2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甲基}乙酰胺; N-(2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)-3-吡啶基甲酰胺; 3-{1-氧代-4-(苄基氨基)异吲哚啉-2-基}哌啶-2,6-二酮; 2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-4-(苄基氨基)异吲哚啉-1,3-二酮; N-{(2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甲基}丙酰胺; N-{(2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甲基}-3-吡啶基甲酰胺; N-{(2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甲基}庚酰胺; N-{(2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甲基}-2-咪喃基甲酰胺; 乙酸{N-(2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基甲酰基}甲酯; N-(2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)戊酰胺; N-(2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)-2-噻吩基甲酰胺; N-{[2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基]甲基}(丁基氨基)甲酰胺; N-{[2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基]甲基}(辛基氨基)甲酰胺; 和N-{[2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基]甲基}(苄基氨基)甲酰胺。

[0224] 在某些其他实施方案中, 向有此需要的患者施用本文提供的抗-BCMA抗体中的一种或多种与第US 2002/0045643号美国专利申请公开案、第WO 98/54170号国际公开案和第6,395,754号美国专利中公开的一类异吲哚啉酰亚胺的一个或多个成员的组合, 所述专利各自通过引用并入本文。代表性的化合物具有式III:



[0226] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、包合物、对映异构体、非对映异构体、外消旋体和立体异构体的混合物, 其中:X和Y中的一个为C=O且另一个为CH₂或C=O;

[0227] R为H或CH₂OCOR';

[0228] (i) R¹、R²、R³或R⁴各自彼此独立地为卤素、具有1至4个碳原子的烷基或具有1至4个碳原子的烷氧基, 或(ii) R¹、R²、R³或R⁴中的一个为硝基或-NHR⁵, 并且R¹、R²、R³或R⁴中的其余部分为氢; R⁵为氢或具有1至8个碳的烷基, R⁶为氢、具有1至8个碳原子的烷基、苄基、氯或氟;

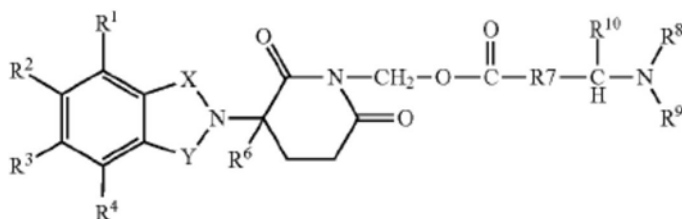
[0229] R'为R⁷-CHR¹⁰-N(R⁸R⁹);

[0230] R⁷为间亚苯基或对亚苯基或-(C_nH_{2n})-, 其中n具有0至4的值; R⁸和R⁹各自彼此独立地为氢或具有1至8个碳原子的烷基, 或R⁸和R⁹一起为四亚甲基、五亚甲基、六亚甲基或-CH₂CH₂X₁CH₂CH₂-, 其中X₁为-O-、-S-或-NH-; R¹⁰为氢、具有1至8个碳原子的烷基或苯基; 并且

[0231] *代表手性碳中心。

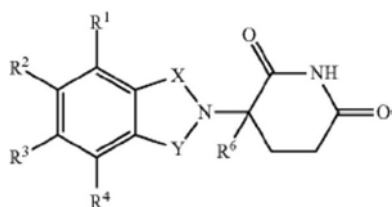
[0232] 其他代表性化合物具有下式:

[0233]

[0234] 其中: X和Y中的一个为C=O, 并且X和Y中的另一个为C=O或CH₂;[0235] (i) R¹、R²、R³或R⁴各自彼此独立地为卤素、具有1至4个碳原子的烷基或具有1至4个碳原子的烷氧基, 或 (ii) R¹、R²、R³和R⁴中的一个为-NHR⁵, 并且R¹、R²、R³和R⁴中的其余部分为氢;[0236] R⁵为氢或具有1至8个碳原子的烷基;[0237] R⁶为氢、具有1至8个碳原子的烷基、苄基、氯或氟;[0238] R⁷为间亚苯基或对亚苯基或-(C_nH_{2n})-, 其中n具有0至4的值;[0239] R⁸和R⁹各自彼此独立地为氢或具有1至8个碳原子的烷基, 或R⁸和R⁹一起为四亚甲基、五亚甲基、六亚甲基或-CH₂CH₂X₁CH₂CH₂-, 其中X₁为-O-、-S-或-NH-; 和[0240] R¹⁰为氢、具有1至8个碳原子的烷基或苯基。

[0241] 其他代表性化合物具有下式:

[0242]

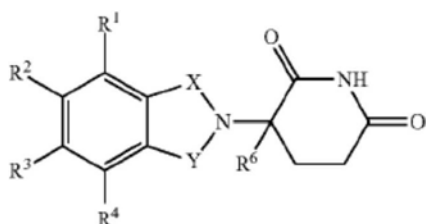


[0243] 其中

[0244] X和Y中的一个为C=O, 并且X和Y中的另一个为C=O或CH₂;[0245] R¹、R²、R³和R⁴各自彼此独立地为卤素、具有1至4个碳原子的烷基或具有1至4个碳原子的烷氧基, 或 (ii) R¹、R²、R³和R⁴中的一个为硝基或保护的氨基并且R¹、R²、R³和R⁴中的其余部分为氢;[0246] R⁶为氢、具有1至8个碳原子的烷基、苄基、氯或氟。

[0247] 其他代表性化合物具有下式:

[0248]

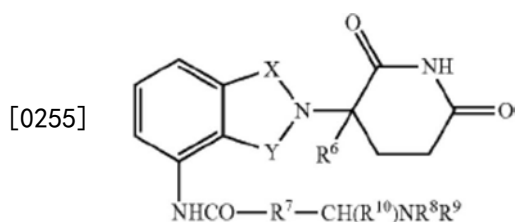


[0249] 其中:

[0250] X和Y中的一个为C=O, 并且X和Y中的另一个为C=O或CH₂;[0251] (i) R¹、R²、R³和R⁴各自彼此独立地为卤素、具有1至4个碳原子的烷基或具有1至4个碳原子的烷氧基, 或 (ii) R¹、R²、R³和R⁴中的一个为-NHR⁵, 并且R¹、R²、R³和R⁴中的其余部分为氢;[0252] R⁵为氢、具有1至8个碳原子的烷基或CO-R⁷-CH(R¹⁰)NR⁸R⁹, 其中R⁷、R⁸、R⁹和R¹⁰各自如本文所定义; 和

[0253] R^6 为具有1至8个碳原子的烷基、苄基、氯或氟。

[0254] 化合物的具体实例为下式：



[0256] X和Y中的一个为C=O,并且X和Y中的另一个为C=O或CH₂;

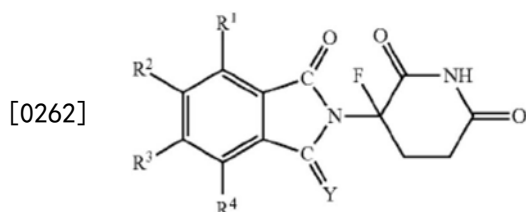
[0257] R^6 为氢、具有1至8个碳原子的烷基、苄基、氯或氟;

[0258] R^7 为间亚苯基、对亚苯基或 $-(C_nH_{2n})-$,其中n具有0至4的值;

[0259] R^8 和 R^9 各自彼此独立地为氢或具有1至8个碳原子的烷基,或 R^8 和 R^9 一起为四亚甲基、五亚甲基、六亚甲基或 $-CH_2CH_2X_1CH_2CH_2-$,其中 X_1 为 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NH-$;和

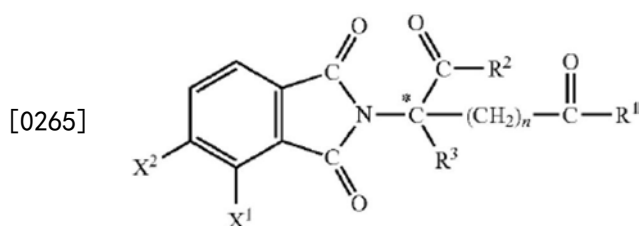
[0260] R^{10} 为氢、具有1至8个碳原子的烷基或苯基。

[0261] 其他特异性免疫调节化合物是1-氧代-2-(2,6-二氧化-3-氟哌啶-3-基)异吲哚啉和1,3-二氧化-2-(2,6-二氧化-3-氟哌啶-3-基)异吲哚啉,例如第5,874,448号和第5,955,476号美国专利中描述的那些,其各自通过引用并入本文。代表性化合物具有下式:



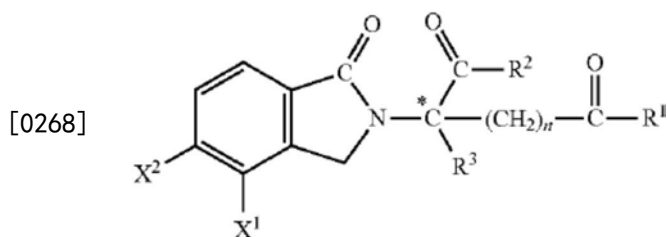
[0263] 其中:Y是氧或H₂,并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自彼此独立地为氢、卤素、具有1至4个碳原子的烷基、具有1至4个碳原子的烷氧基或氨基。

[0264] 本文公开的其他特异性免疫调节化合物是第6,380,239号美国专利和第7,244,759号美国专利中描述的吲哚啉环的4-或5-位上有取代的1-氧代和1,3-二氧化异吲哚啉,所述两篇专利通过引用并入本文。代表性化合物具有下式:



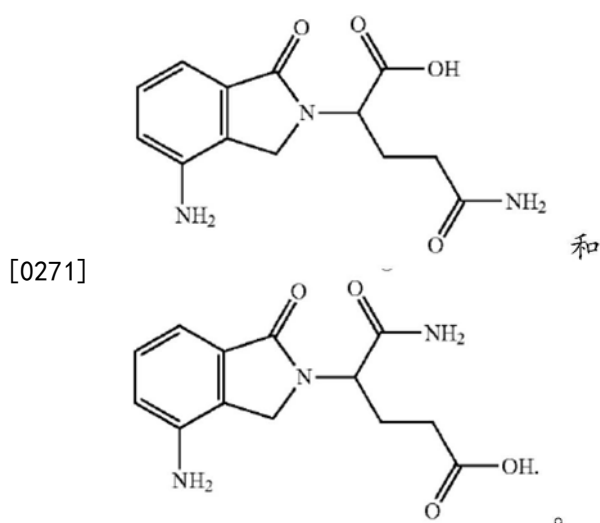
[0266] 其中指定为C*的碳原子构成手性中心(当n不为零且 R^1 与 R^2 不同时); X^1 和 X^2 之一是氨基、硝基、具有1至6个碳的烷基或NH-Z,且 X^1 或 X^2 中的另一个是为氢; R^1 和 R^2 各自彼此独立地为羟基或NH-Z; R^3 为氢、具有1至6个碳的烷基、卤素或卤代烷基;Z为氢、芳基、具有1至6个碳的烷基、甲酰基或具有1至6个碳的酰基;并且n具有0、1或2的值;条件是如果 X^1 是氨基,并且n是1或2,则 R^1 和 R^2 都不是羟基;及其盐。

[0267] 另外的代表性化合物具有下式:

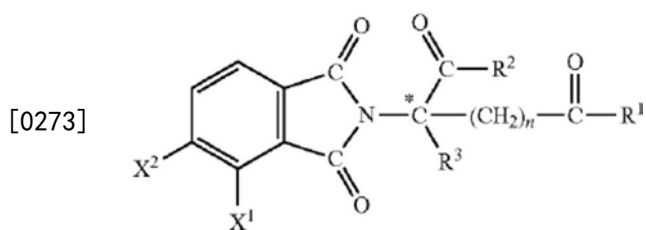


[0269] 其中当 n 不为零且 R^1 不为 R^2 时,指定为 C^* 的碳原子构成手性中心; X^1 和 X^2 之一为氨基、硝基、具有1至6个碳的烷基或 $NH-Z$,并且 X^1 或 X^2 中的另一个为氢; R^1 和 R^2 各自彼此独立地为羟基或 $NH-Z$; R^3 为具有1至6个碳的烷基、卤素或氢; Z 为氢、芳基或具有1至6个碳的烷基或酰基;且 n 具有0、1或2的值。

[0270] 具体实例包括但不限于分别具有以下结构的2-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-4-氨基甲酰基丁酸和4-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-4-氨基甲酰基丁酸,及其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药和立体异构体:

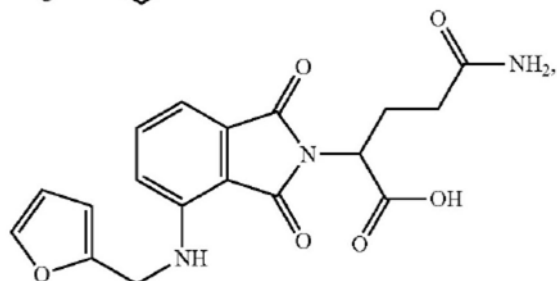
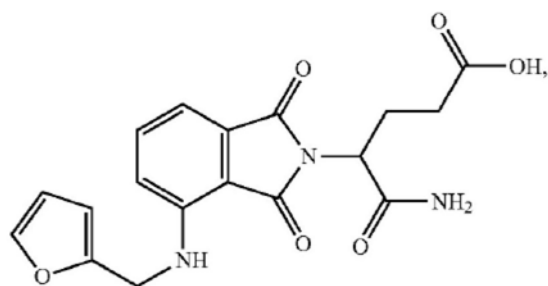


[0272] 其他代表性化合物具有下式:

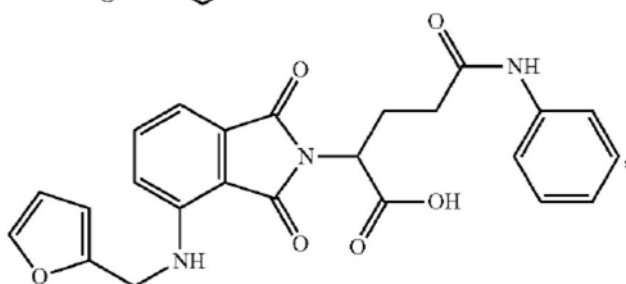


[0274] 其中当 n 不为零且 R^1 不为 R^2 时,指定为 C^* 的碳原子构成手性中心; X^1 和 X^2 之一为氨基、硝基、具有1至6个碳的烷基或 $NH-Z$,并且 X^1 或 X^2 中的另一个为氢; R^1 和 R^2 各自彼此独立地为羟基或 $NH-Z$; R^3 为具有1至6个碳的烷基、卤素或氢; Z 为氢、芳基或具有1至6个碳的烷基或酰基;且 n 具有0、1或2的值;和其盐。

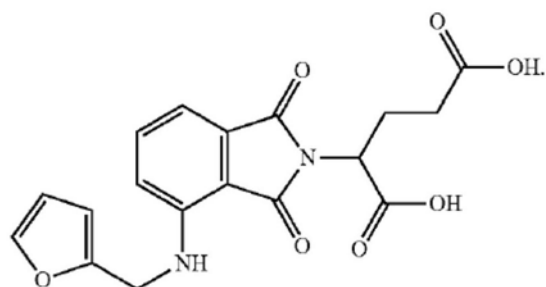
[0275] 具体实例包括但不限于分别具有以下结构的4-氨基甲酰基-4-{4-[(呋喃-2-基-甲基)-氨基]-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基}-丁酸、4-氨基甲酰基-2-{4-[(呋喃-2-基-甲基)-氨基]-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基}-丁酸、2-{4-[(呋喃-2-基-甲基)-氨基]-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基}-4-苯基氨基甲酰基丁酸和2-{4-[(呋喃-2-基-甲基)-氨基]-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基}-戊二酸,及其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药和立体异构体:



[0276]

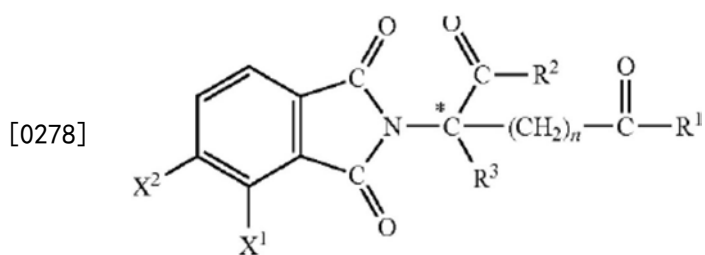


和



。

[0277] 化合物的其他具体实例具有下式：



[0278]

[0279] 其中：

[0280] X^1 和 X^2 之一为硝基或NH-Z, 并且 X^1 或 X^2 为氢；[0281] R^1 和 R^2 各自彼此独立地为羟基或NH-Z；[0282] R^3 为具有1至6个碳的烷基、卤素或氢；

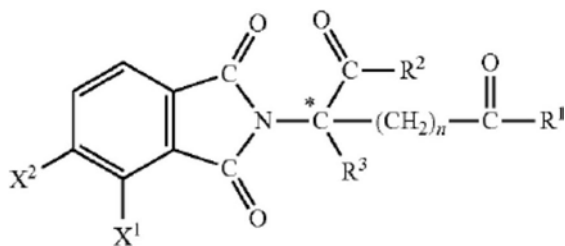
[0283] Z为氢、苯基、具有1至6个碳的酰基或具有1至6个碳的烷基；并且

[0284] n具有0、1或2的值；并且

[0285] 如果 $-COR^2$ 和 $-(CH_2)_nCOR^1$ 不同, 则指定为C*的碳原子构成手性中心。

[0286] 其他代表性化合物具有下式：

[0287]



[0288] 其中:

[0289] X^1 和 X^2 之一是具有1至6个碳的烷基;[0290] R^1 和 R^2 各自彼此独立地为羟基或NH-Z;[0291] R^3 是具有1至6个碳的烷基、卤素或氢;

[0292] Z为氢、苯基、具有1至6个碳的酰基或具有1至6个碳的烷基;并且

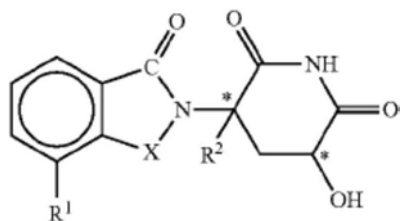
[0293] n具有0、1或2的值;并且

[0294] 如果 $-COR^2$ 和 $-(CH_2)_nCOR^1$ 不同,则指定为C*的碳原子构成手性中心。

[0295] 再其他具体的免疫调节化合物是第6,458,810号美国专利中描述的2位被2,6-二氧代-3-羟基哌啶-5-基取代的异吲哚啉-1-酮和异吲哚啉-1,3-二酮,其通过引用并入本文。

[0296] 代表性化合物具有下式:

[0297]



[0298] 其中:

[0299] 指定为*的碳原子构成手性中心;

[0300] X为 $-C(=O)-$ 或 $-CH_2-$;[0301] R^1 为具有1至8个碳原子的烷基或 $-NHR^3$;[0302] R^2 为氢、具有1至8个碳原子的烷基或卤素;和[0303] R^3 为氢,

[0304] 具有1至8个碳原子的烷基,其未被取代或被1至8个碳原子的烷氧基、卤素、氨基或1至4个碳原子的烷基氨基取代,

[0305] 3至18个碳原子的环烷基,

[0306] 苯基,其未被取代或被具有1至8个碳原子的烷基,具有1至8个碳原子的烷氧基、卤素、氨基或具有1至4个碳原子的烷基氨基取代,

[0307] 苄基,其未被取代或被具有1至8个碳原子的烷基,具有1至8个碳原子的烷氧基、卤素、氨基或具有1至4个碳原子的烷基氨基取代;或 $-COR^4$,其中

[0308] R^4 为氢,

[0309] 具有1至8个碳原子的烷基,其未被取代或被具有1至8个碳原子的烷氧基、卤素、氨基或具有1至4个碳原子的烷基氨基取代,

[0310] 3至18个碳原子的环烷基,

[0311] 苯基,其未被取代或被具有1至8个碳原子的烷基,具有1至8个碳原子的烷氧基、卤

素、氨基或具有1至4个碳原子的烷基氨基取代,或

[0312] 苄基,其未被取代或被具有1至8个碳原子的烷基,具有1至8个碳原子的烷氧基、卤素、氨基或具有1至4个碳原子的烷基氨基取代。

7. 实施例

[0313] 在实施例1-3中描述的实验中采用了以下材料和方法。

[0314] 细胞培养:Hek293细胞在补充有10%胎牛血清(FBS)的DMEM(ThermoFisher)中生长。C6细胞维持在补充10%FBS的Ham's F12营养混合物(ThermoFisher)中。在补充有10%FBS的RPMI-1640培养基中培养NCIH929、U266B1、KMS12BM、OPM2和NUDHL1细胞。

[0315] 质粒:将编码全长人BCMA(UniProtKB-Q02223;TNFRSF17)的cDNA克隆到表达载体SF#10008中,并转染到C6细胞中。将编码人TNFRSF12A的全长cDNA(TWEAKR;NP_057723.1)亚克隆到pCDNA3.1(+)表达载体中,随后将其转染到Hek293细胞中。使用嘌呤霉素或新霉素选择转染子,并通过流式细胞术产生和筛选克隆群体。

[0316] FACS分析:本研究中使用的FAC抗体包括:1)针对人TNFRSF12A-R-藻红蛋白(PE)的LS-C106982-100小鼠单克隆(LifeSpan BioSciences, Inc.);2)EM901先前已被表征为BCMA结合抗体(Mab42;国际申请号WO2017/021450);3)Ebiosciences抗人IgGFc γ 特异性,用PE标记;4)人IgG同种型对照;5)抗TACI抗体[1A1](Abcam);6)BAFF受体抗体8A7(ThermoFisher);7)BCMA抗体19F2(BioLegend)。在96孔板中将每种细胞类型(75,000个细胞/孔)与一抗在FAC缓冲液(含0.2%BSA的PBS)中孵育25分钟。将细胞用FAC缓冲液冲洗一次,并与1:100稀释的二抗一起孵育25分钟。冲洗一次后,将细胞用1%多聚甲醛固定10分钟,用FAC缓冲液冲洗,然后重悬于100 μ L FAC缓冲液中。根据制造商的说明,使用Attune NxT流式细胞仪分析标记的细胞,并使用FlowJo 10.0.8r1(FLOWJO LLC)处理数据。

[0317] 7.1. 实施例1

[0318] B细胞成熟抗原(BCMA),也称为肿瘤坏死因子受体超家族成员17(TNFRSF17),是在许多不同类型的癌症中显示的蛋白质。

[0319] 抗-BCMA抗体的产生:针对人BCMA的抗体源自OmniFlic(Ligand Pharmaceuticals)x RAT5Lew动物的免疫接种,所述免疫接种是在Aldevron Freiburg(Freiburg, Germany)进行的,其中多次施加包含BCMA-(a.a.1-54)和从AcroBiosystem(Newark, DE 19711)购买的重组人BCMA细胞外域蛋白(aa.1-54)。在Teneobio, Inc. (Palo Alto, California)收集来自免疫反应动物的淋巴结,并从原代淋巴细胞中提取总RNA。在进行双端下一代测序之前,在每个样品中扩增IgG可变区,然后进行秩分析以量化每个独特的人IgG可变区的表达水平。选择高度表达的IgG序列谱系,以克隆到pTT5表达载体(NRC Toronto, Ontario, Canada)中进行蛋白表达。

[0320] 抗-BCMA抗体的表达:先前描述的五個V_H区以及一组假定的BCMA反应性V_H均以标准IgG1/ κ 抗体形式与单个共同V_L共转染。将所有抗体序列亚克隆到pTT5哺乳动物蛋白表达载体(NRC-CNRC, Ottawa, Ontario, Canada)中。根据制造商的方案,将抗体瞬时转染到24孔深孔板(目录号P-DW-10ML-24-C-S, Axygen, Tewksbury, MA)中的Expi293或ExpiCHO-S细胞(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)中。对于每种抗体,使用1:1 LC:HC的DNA比以0.5 μ g/mL DNA/mL表达培养基表达,并在37 $^{\circ}$ C下在5%CO₂气氛下使用3mM轨道振动平台以

500RPM振摇培养物。转染六至七天后,通过离心(3724RCF,4℃,30分钟)使板澄清,并将上清液转移至新的多孔板中,在Octet Red 384 (Pall ForteBio, Freemont, CA)上使用蛋白A生物传感器评估滴度,并进行活性筛选。

[0321] 在确定命中后,按照制造商的说明,在250mL锥形瓶(目录号:431144, Corning, Tewksbury, MA)中以60mL规模在ExpiCHO-S细胞中瞬时转染抗-BCMA前导分子,并在37℃下在具有25mM轨道的振动平台上以120RPM搅动。培养一周后,通过离心(3724RCF,4℃,30分钟)收集上清液,然后过滤(目录号89220-720, VWR, Radnor, PA),随后纯化。

[0322] 抗-BCMA抗体的纯化:使用5mL Mab Select Sure Lx树脂(目录号29157185, GE healthcare)在AKTA纯色谱系统(目录号29046694, GE Healthcare)上纯化过滤的上清液。用pH 3.0的柠檬酸钠将这些样品从柱子上洗脱下来,并用3M Tris-HCl中和至pH 5.5。将最终样品透析到我们的通用缓冲液(10mM醋酸钠pH 5.2和9% (w/v) 蔗糖)中。通过使用SEC色谱柱(目录号PL 1580-3301, Agilent USA)测量浓度和纯度(聚集度评估)。

[0323] 抗-BCMA抗体的表面等离子共振结合分析:用于该分析的电泳缓冲液是HBS-EP (150mM NaCl, 10mM Hepes pH7.4, 3mM EDTA和0.005%表面活性剂P20)。对于非亲和力测量,将抗体320199和319883以2μg/mL的浓度捕获在蛋白A芯片(GE Healthcare)上,而来自Acro Biosystems的重组Hu-BCMA (BCA-H522y)以及Fc裂解的食蟹猴BCMA从上方流过,以50nM的最高浓度开始,随后3倍稀释至0.6nM (50nM, 16.66nM, 5.55nM, 1.85nM, 0.6nM和0nM)。分析在25℃和37℃下以10μ的流速进行。

[0324] 使用Biacore-8K仪器(GE Healthcare),测试来自Teniobio的六个BCMA克隆(320199、319883、319952、320262、319966、320111)与在具有鼠Fc标签的293细胞中表达的人BCMA、食蟹猴BCMA和食蟹猴TACI(跨膜激活物和CAML相互作用物)的结合。测试了亲和力(图1A)和非亲和力(图1B)测量。

[0325] 对于亲和力测量,将抗原以2μg/mL的浓度捕获在抗小鼠表面上,同时抗体在上方流过,以50nM的最高浓度开始,随后是3倍稀释至0.6nM (50nM, 16.66nM, 5.55nM, 1.85nM, 0.6nM和0nM)。在25℃下进行分析,其中以10μL/min的流速进行捕获,以30μL/min的流速进行3分钟缔合和5分钟解离。每分钟再生表面以用于捕获,然后以30μL/min的速度缔合3分钟和解离5分钟。每次循环后,用10mM甘氨酸pH 1.5再生表面1分钟。该分析中使用的电泳缓冲液为HBS-EP (150mM NaCl, 10mM Hepes pH7.4, 3mM EDTA和0.005%表面活性剂P20)。

[0326] 利用Biacore 8K分析软件(GE Healthcare),通过查看双参考数据并使用1:1 Langmuir模型进行拟合来进行数据分析。来自EngMab的抗-BCMA抗体用作阳性对照,而抗-RSV1-IgG1用作阴性对照。

[0327] 免疫组织化学:在具有结合聚合物优化检测试剂盒(Leica, DS9800)的Bond-III自动染色机(Leica Microsystems)上进行人或兔IgG主链中的结合物的DAB单色免疫组织化学(IHC)染色,其中以正常人和兔(Abcam, ab172730) IgG作为同种型对照。将细胞团块的福尔马林固定的石蜡包埋(FFPE)切片(4μm)在100℃下用表位恢复溶液1(Leica, AR9961)进行抗原暴露20分钟,并用过氧化物封闭剂封闭5分钟。将切片与结合物在适当的稀释度下孵育15分钟。对于人IgG主链中的结合物,将兔抗人IgG二抗(Abcam, ab2410, 1:100)施加8分钟。兔IgG主链中的结合物不需要该步骤。然后将切片在聚合物中孵育8分钟,在DAB中显影10分钟,用苏木精复染5分钟,并用Sakura Finetek盖玻片覆盖。

[0328] 7.2BCMA抗体结合研究.实施例2

[0329] 该实施例证明人IgG 320262、319966、320111、319883和320199识别表达人BCMA蛋白的C6细胞。用人BCMA稳定转染的C6细胞或模拟转染的C6细胞与0.4 μ g/ml的EM901、320262、319966、320111、319883或320199一起孵育。通过FAC监测每种抗体的反应性。EM901是之前已被证明可检测BCMA(专利号W02017021450),其与C6-BCMA转染子牢固结合的抗体,从而确认这些细胞表达BCMA。相对于未转染的C6细胞(每个框中的左部直方图(蓝色)曲线),与320262、319966、320111、319883和320199(每个框中右部直方图(红色)曲线)相对应的直方图显示出明显的向右移动(图2)。这些结果表明320262、319966、320111、319883和320199与细胞表面表达的人BCMA反应。包括量化这些结合相互作用的几何平均值(图2)。

[0330] 7.3.BCMA抗体结合研究.实施例3

[0331] 该实施例显示320262、319966、320111、319883和320199不结合表达全长人TNFRSF12A/TWEAKR的Hek293细胞,所述人TNFRSF12A/TWEAKR是与BCMA相关的TNF受体家族的成员。将稳定转染了人TNFRSF12A的Hek293细胞与0.4 μ g/ml的人IgG同种型对照320262、319966、320111、319883或320199一起孵育。通过FAC监测每种抗体的反应性。抗TNFRSF12A抗体使Hek293-TNFRSF12A细胞染色,表明TNFRSF12A表达。相对于同型对照(蓝色直方图),无法检测到与320262、319966、320111、319883和320199(以红色显示)相对应的直方图的向右移动(图3)。这些结果表明320262、319966、320111、319883和320199没有显示出对人TNFRSF12A的显著结合活性。显示了量化这些结合相互作用的几何方法(图3)。

[0332] 7.4.BCMA抗体结合研究.实施例4

[0333] 该实施例证明320262、319966、320111、319883和320199识别内源性表达人BCMA的NCIH929多发性骨髓瘤细胞。将NCIH929细胞与1.0 μ g/ml的人IgG同种型对照EM901、320262、319966、320111、319883或320199一起孵育。每种mAb的反应性均通过FAC进行监控。识别BCMA的EM901抗体牢固结合NCIH929细胞。相对于同型对照(每个方框中的左直方图(蓝色)曲线),与320262、319966、320111、319883和320199对应的直方图(每个方框中的右直方图(红色)曲线)显示出明显的向右移动(图4)。这些结果表明320262、319966、320111、319883和320199与NCIH929细胞相互作用。显示了量化这些结合相互作用的几何方法(图4)。

[0334] 7.5BCMA抗体结合研究.实施例5

[0335] 该实施例显示320262、319966、320111、319883和320199识别与0.016-10 μ g/ml的人IgG同种型对照EM901、320262、319966、320111、319883或320199一起孵育的BCMA⁺多发性骨髓瘤细胞U266B1和KMS12BM,如图5所示。每种mAb的反应性均通过FAC进行监测。EM901、320262、319966、320111、319883和320199相对于同种型对照以剂量响应性方式结合U266B1和KMS12BM(图5)。另外,320262和320111识别表达BCMA但不表达TACI或BAFF受体的OPM2多发性骨髓瘤细胞,以及与BCMA相关的其他TNF受体家族成员(剂量反应曲线和条形图,图5)。相反,320262和320111不结合BCMA⁻/TACI⁺/BAFFR⁺的NUDHL1细胞(剂量反应曲线和条形图,图5)。这些结果表明320262、319966、320111、319883和320199显示出BCMA依赖性、剂量反应性细胞结合。显示了量化这些结合相互作用的几何方法(图5)。

[0336]

SEQ ID NO.	项目	序列
1	共同轻链 VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPKGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLSLQSEDFAVYYCQQYNNWPWTFGGQGTKVEIK
2	cLC CDR1 (Kabat, Chothia, IMGT)	RASQSVSSNLA
3	cLC CDR2 (Kabat, Chothia, IMGT)	GASTRAT
4	cLC CDR3 (Kabat, Chothia, IMGT)	QQYNNWPWT
5	cLC	GAAATTGTGATGACTCAGTCGCCCGCCACCCTGTCCGTGTCTCCGGAGAGCGGGCCACTCTGAGCTGT CGCGCGTCACAGTCGGTGTCTCCAACTCGCCTGGTACCAGCAGAACGCTGGACAGGCCCAAGACTG CTGATCTACGGCGCTCCACCCGGGCCACCGGGATTCTCGCCGGTTCTCCGGCTCCGGCACTG AGTTCACCTGACCATCAGCTCACTGCAGTCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTACAA CTGCGCGTGGACCTTTGGCCAAGGAACCAAGGTCGAAATCAAG
6	320111 VH	QLPLQESGPGVLVKPSETLSLTCTVSGGSIRSSSYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYSGSTYYNPSLKS RVTISVDTSKNQLSLKLSSTAAADTAVYYCARPYDSSGGYYYWGQGLVTVSS
7	320111 VH CDR1 Kabat	SSSYWYG
8	320111 VH CDR2 Kabat	TIYSGTYYNPSLKS
9	320111 VH CDR3 Kabat	PYYDSSGGYYY
10	320111 VH CDR1	GGSISSSY

[0337]

	Chothia	
11	320111 VH CDR2 Chothia	YYSGS
12	320111 VH CDR3 Chothia	PYYDSSGYYY
13	320111 VH CDR1 IMGT	GGIRSSSYW/G
14	320111 VH CDR2 IMGT	TIYYSGSTYYNPSLKS
15	320111 VH CDR3 IMGT	PYYDSSGYYY
16	320111 VH	CAGCTGCCGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACT GTTTCTGGTGGCTCCATCAGGAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGACTATCTATTATAGTGGAGCACCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTC ACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACAGCTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGACAG GCTGTGTATTACTGTGCGAGACCTTACTATGATAGTAGTGGTTATTACTACTACTGGGGCCAGGGCACCC TGGTCACCGTCTCCTCA
17	320199 VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSISSSNSYWGWIQSPGRGLEWIGRIYYSGITHYNPSLKSRTISVD TSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCASPYKWNDGNFFGWGQGLTVTVSS
18	320199 VH CDR1 Kabat	SSNSYW/G
19	320199 VH CDR2 Kabat	RIYYSGITHYNPSLKS
20	320199 VH CDR3 Kabat	PYKWNDGNFFG
21	320199 VH CDR1 Chothia	GGSISSSNS

[0338]

22	320199 VH CDR2 Chothia	YYSGI
23	320199 VH CDR3 Chothia	PYKWNDGNFFG
24	320199 VH CDR1 IMGT	GGSSSSNSYWG
25	320199 VH CDR2 IMGT	RIYYSGIITHYNPSLKS
26	320199 VH CDR3 IMGT	PYKWNDGNFFG
27	320199 VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGTCCCTCACCTGCACCT GTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAATTCTACTGGGGCTGGATCCGCCAGTCCCCAGGGAGGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGGATCTATATAGTGGGATCACCCACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTC ACCATATCCGTAGACACGTCCAAAGAACCAAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGACACG GCTGTGTATTACTGTGCGAGTCCCGTATAAGTGGAACGACGGGAATTTTGTGTTGGGGCCAGGGCACCC CTGGTCACCCGTCCTCTCA
28	320262 VH	QLQLQESGGLVKPSETLSLTCTVSGSISNSNYWGWIRQPPGKGLEWIGNIYYSGRTY YTPSLKSRVTISEDTSKNQFSLKVRSVTVADTGVVYCARPDYYGSGTIAWGQGLTVTVSS
29	320262 VH CDR1 Kabat	NSNYWYG
30	320262 VH CDR2 Kabat	NIYYSGRTYTTPSLKS
31	320262 VH CDR3 Kabat	PDYYGSGTIA
32	320262 VH CDR1	GGSSISNSNY

[0339]

	Chothia	
33	320262 VH CDR2 Chothia	YYSGR
34	320262 VH CDR3 Chothia	PDYYGSGTIA
35	320262 VH CDR1 IMGT	GGSISSNYYYWG
36	320262 VH CDR2 IMGT	NIYYSGRTYYTPSLKS
37	320262 VH CDR3 IMGT	PDYYGSGTIA
38	320262 VH	CAGCTGCAGCTACAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACT GTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAATAGTAATTATTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGAAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAATATCTATTATAGTGGGAGAACCTATTACACCCCGTCCCTCAAAGATCGCGTC ACCATATCCGAAGACACAGTCCCAAGAACCAAGTCTCCCTGAAGGTGAGGTCTGTGACCGTCGCAGACAC GGGTGTGTATTACTGTGCGAGACCGGATTACTATGTTTCGGGACTATCGCGTGGGGCCAGGGCACCCCT GGTCACCGTCTCTCTCA
39	319883 VH	QLQLQESGPGLVKPSDTLSLTCTVSGSISSNSYWGWRQSPGRGLEWIGRIYYSGITH YNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCASPYPKWNNDGNFFGWGQGTLLTVSS
40	319883 VH CDR1 Kabat	SSNSYWG
41	319883 VH CDR2 Kabat	RIYYSGITHYNPSLKS
42	319883 VH CDR3 Kabat	PYKWNDGNFFG
43	319883 VH CDR1 Chothia	GGSISSNSY
44	319883 VH CDR2	YYSGI

[0340]

	Chothia		
45	319883 VH CDR3 Chothia	PYKWNDGNFFG	
46	319883 VH CDR1 IMGT	GGSSSSNSYW/G	
47	319883 VH CDR2 IMGT	RIYYSGITHYNPSLKS	
48	319883 VH CDR3 IMGT	PYKWNDGNFFG	
49	319883 VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGACACCCCTGTCCCTCACCTGCACT GTCTCTGTGGTCCATCAGCAGTAGTAATTCTACTGGGGCTGGATCCGCCAGTCCCCAGGGAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGGATCTATTATAGTGGGATCACCCACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTC ACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCCGGGACACG GCTGTGTAATACTGTGCGAGTCCCGTATAAGTGGAACGACGGAATTTTGTGGTGGGCCAGGGCACCC CTGGTCACCGTCTCCTCA	
50	319966 VH	QLLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSISRSNYYWGWIQPPGKGLEWIGTFYYSGTTY YNPSLKSRTISEDTSKKQLSLNLSRVTAADTAVYYCARPSGYTTTSWGQGLVTVSS	
51	319966 VH CDR1 Kabat	RSNYYWG	
52	319966 VH CDR2 Kabat	TFYYSGTTYNPSLKS	
53	319966 VH CDR3 Kabat	PSGYTTS	
54	319966 VH CDR1 Chothia	GSSISRSNY	
55	319966 VH CDR2 Chothia	YYSGT	
56	319966 VH CDR3	PSGYTTS	

[0341]

	Chothia	
57	319966 VH CDR1 IMGT	GSSISRSNYYWG
58	319966 VH CDR2 IMGT	TFYYSGTTTYNP SLKS
59	319966 VH CDR3 IMGT	PSGYTTS
60	319966 VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAAGCCTTCGGAGAGACCCCTGTCCCTCACCTGCACT GTCTCTGGAAAGCTCCATCAGCAGGAGTAATTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGT CTGGAGTGGATTGGGACTTTCTATTATAGTGGGACCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCA CCATATCCGAAAGACACGTCCAAGAAACAGTTATCCCTGAACCTGAGGTCTGTGACCGCCGACAGACACGG CTGTGTATTACTGTGCGAGAGACCTTCCGGATATACCAACCAGCTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCAACCGTCTC CTCA

序列表

<110> 细胞基因公司 (CELGENE CORPORATION)

<120> BCMA结合抗体及其用途

<130> 298068-00272

<140>

<141>

<150> 62/633,152

<151> 2018-02-21

<160> 68

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成
多肽"

<400> 1

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 2

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成肽"

<400> 2

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 3

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成肽"

<400> 3

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 4

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成肽"

<400> 4

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Trp Thr

1 5

<210> 5

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成多核苷酸"

<400> 5

gaaattgtga tgactcagtc gcccgccacc ctgtccgtgt ctccgggaga gcgggccact 60
ctgagctgtc gcgcgtcaca gtcggtgtcc tccaacctcg cctggtacca gcagaagcct 120

ggacaggccc caagactgct gatctacggc gcctccaccc gggccaccgg gattcctgcc 180
 cggttctccg gctccggttc cggcactgag ttcacctga ccatcagctc actgcagtcc 240
 gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag tacaacaact ggccgtggac ctttggccaa 300
 ggaaccaagg tcgaaatcaa g 321

<210> 6

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成
多肽"

<400> 6

Gln	Leu	Pro	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu				
1				5						10					15				
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Arg	Ser	Ser				
			20						25					30					
Ser	Tyr	Tyr	Trp	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu				
			35				40						45						
Trp	Ile	Gly	Thr	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser				
			50				55					60							
Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Leu				
65					70					75					80				
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr				
					85					90					95				
Cys	Ala	Arg	Pro	Tyr	Tyr	Asp	Ser	Ser	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Trp	Gly				
			100						105						110				
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser											
			115					120											

<210> 7

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成
肽"

<400> 7

Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly

1 5
<210> 8
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /备注="人工序列描述：合成肽"
<400> 8
Thr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 9
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /备注="人工序列描述：合成肽"
<400> 9
Pro Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10
<210> 10
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /备注="人工序列描述：合成肽"
<400> 10
Gly Gly Ser Ile Arg Ser Ser Ser Tyr
1 5
<210> 11
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成肽"

<400> 11

Tyr Tyr Ser Gly Ser

1 5

<210> 12

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成肽"

<400> 12

Pro Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 13

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成肽"

<400> 13

Gly Gly Ser Ile Arg Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 14

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成肽"

<400> 14

Thr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 15

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成肽"

<400> 15

Pro Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 16

<211> 363

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成多核苷酸"

<400> 16

cagctgccgc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tttctggtgg ctccatcagg agtagtagtt actactgggg ctggatccgg 120
cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggactatct attatagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagctc 240
tcctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattactg tgcgagacct 300
tactatgata gtagtggtta ttactactac tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 17

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成多肽"

<400> 17

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20	25	30
Asn Ser Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu		
35	40	45
Trp Ile Gly Arg Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr His Tyr Asn Pro Ser		
50	55	60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe		
65	70	75
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr		
85	90	95
Cys Ala Ser Pro Tyr Lys Trp Asn Asp Gly Asn Phe Phe Gly Trp Gly		
100	105	110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
115	120	

<210> 18

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成肽"

<400> 18

Ser Ser Asn Ser Tyr Trp Gly

1 5

<210> 19

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成肽"

<400> 19

Arg Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr His Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 20

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成
肽"

<400> 20

Pro Tyr Lys Trp Asn Asp Gly Asn Phe Phe Gly
1 5 10

<210> 21

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成
肽"

<400> 21

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Ser
1 5

<210> 22

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成
肽"

<400> 22

Tyr Tyr Ser Gly Ile
1 5

<210> 23

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成
肽"

<400> 23

Pro Tyr Lys Trp Asn Asp Gly Asn Phe Phe Gly

1	5	10
---	---	----

<210> 24
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /备注="人工序列描述：合成肽"
<400> 24
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Ser Tyr Trp Gly
1 5 10
<210> 25
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /备注="人工序列描述：合成肽"
<400> 25
Arg Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr His Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 26
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /备注="人工序列描述：合成肽"
<400> 26
Pro Tyr Lys Trp Asn Asp Gly Asn Phe Phe Gly
1 5 10
<210> 27
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 27

```
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtaatt cctactgggg ctggatccgc 120
cagtccccag ggagggggct ggagtggatt gggaggatct attatagtgg gatcacccac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattactg tgcgagtccg 300
tataagtgga acgacgggaa tttttttggt tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360
tca 363
```

<210> 28

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成
多肽"

<400> 28

```
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1           5           10           15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Asn Ser
20          25          30
Asn Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35          40          45
Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Thr Pro Ser
50          55          60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Glu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65          70          75          80
Ser Leu Lys Val Arg Ser Val Thr Val Ala Asp Thr Gly Val Tyr Tyr
85          90          95
Cys Ala Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Thr Ile Ala Trp Gly Gln
100         105         110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115         120
```

<210> 29

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成肽"

<400> 29

Asn Ser Asn Tyr Tyr Trp Gly

1 5

<210> 30

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成肽"

<400> 30

Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Thr Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 31

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成肽"

<400> 31

Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Thr Ile Ala

1 5 10

<210> 32

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成肽"

<400> 32

Gly Gly Ser Ile Ser Asn Ser Asn Tyr

1 5

<210> 33

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成肽"

<400> 33

Tyr Tyr Ser Gly Arg

1 5

<210> 34

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成肽"

<400> 34

Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Thr Ile Ala

1 5 10

<210> 35

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成肽"

<400> 35

Gly Gly Ser Ile Ser Asn Ser Asn Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 36

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成肽"

<400> 36

Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Thr Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 37

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成肽"

<400> 37

Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Thr Ile Ala
1 5 10

<210> 38

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成多核苷酸"

<400> 38

cagctgcagc tacaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc aatagtaatt attactgggg ctggatccgc 120
cagccccccag gaaaggggct ggagtggatt gggaatatct attatagtgg gagaacctat 180
tacaccccggt ccctcaagag tcgcgtcacc atatccgaag acacgtccaa gaaccagttc 240
tcctgaagg tgaggtctgt gaccgtcgca gacacgggtg tgtattactg tgcgagaccg 300
gattactatg gttcggggac tatcgctggt ggccagggca ccctgggtcac cgtctcctca 360

<210> 39

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成多肽"

<400> 39

Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Asp
1				5					10					15	
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser
				20				25						30	
Asn	Ser	Tyr	Trp	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser	Pro	Gly	Arg	Gly	Leu	Glu
				35			40						45		
Trp	Ile	Gly	Arg	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ile	Thr	His	Tyr	Asn	Pro	Ser
				50			55					60			
Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe
65						70				75					80
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
						85				90					95
Cys	Ala	Ser	Pro	Tyr	Lys	Trp	Asn	Asp	Gly	Asn	Phe	Phe	Gly	Trp	Gly
						100				105					110
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
						115				120					

<210> 40

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成肽"

<400> 40

Ser	Ser	Asn	Ser	Tyr	Trp	Gly
1					5	

<210> 41

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成肽"

<400> 41

Arg Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr His Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 42
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /备注="人工序列描述：合成
肽"
<400> 42
Pro Tyr Lys Trp Asn Asp Gly Asn Phe Phe Gly
1 5 10
<210> 43
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /备注="人工序列描述：合成
肽"
<400> 43
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Ser Tyr
1 5 10
<210> 44
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /备注="人工序列描述：合成
肽"
<400> 44
Tyr Tyr Ser Gly Ile
1 5
<210> 45
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成肽"

<400> 45

Pro Tyr Lys Trp Asn Asp Gly Asn Phe Phe Gly

1 5 10

<210> 46

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成肽"

<400> 46

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Ser Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 47

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成肽"

<400> 47

Arg Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr His Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 48

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成肽"

<400> 48

Pro Tyr Lys Trp Asn Asp Gly Asn Phe Phe Gly

1	5	10
<210> 49		
<211> 363		
<212> DNA		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<221> 来源		
<223> /备注="人工序列描述：合成多核苷酸"		
<400> 49		
cagctgcagc	tgaggagtc	gggcccagga
ctggtgaagc	cttcggacac	cctgtccctc
60		
acctgcactg	tctctggtgg	ctccatcagc
agtagtaatt	cctactgggg	ctggatccgc
120		
cagtccccag	ggagggggct	ggagtggatt
gggaggatct	attatagtgg	gacacccac
180		
tacaacccgt	ccctcaagag	tcgagtcacc
atatccgtag	acacgtccaa	gaaccagttc
240		
tccctgaagc	tgagctctgt	gactgccgcg
gacacggctg	tgtattactg	tgcgagtccg
300		
tataagtgga	acgacgggaa	tttttttggg
tggggccagg	gcaccctggg	caccgtctcc
360		
tca		
363		
<210> 50		
<211> 117		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<221> 来源		
<223> /备注="人工序列描述：合成多肽"		
<400> 50		
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu		
1	5	10
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ser Ser Ile Ser Arg Ser		
20	25	30
Asn Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu		
35	40	45
Trp Ile Gly Thr Phe Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser		
50	55	60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Glu Asp Thr Ser Lys Lys Gln Leu		
65	70	75
Ser Leu Asn Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr		
85	90	95
Cys Ala Arg Pro Ser Gly Tyr Thr Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu		

100	105	110
Val Thr Val Ser Ser		
115		
<210> 51		
<211> 7		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<221> 来源		
<223> /备注="人工序列描述：合成肽"		
<400> 51		
Arg Ser Asn Tyr Tyr Trp Gly		
1 5		
<210> 52		
<211> 16		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<221> 来源		
<223> /备注="人工序列描述：合成肽"		
<400> 52		
Thr Phe Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser		
1 5 10 15		
<210> 53		
<211> 7		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<221> 来源		
<223> /备注="人工序列描述：合成肽"		
<400> 53		
Pro Ser Gly Tyr Thr Thr Ser		
1 5		
<210> 54		
<211> 9		
<212> PRT		

<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /备注="人工序列描述：合成肽"
<400> 54
Gly Ser Ser Ile Ser Arg Ser Asn Tyr
1 5
<210> 55
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /备注="人工序列描述：合成肽"
<400> 55
Tyr Tyr Ser Gly Thr
1 5
<210> 56
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /备注="人工序列描述：合成肽"
<400> 56
Pro Ser Gly Tyr Thr Thr Ser
1 5
<210> 57
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /备注="人工序列描述：合成肽"
<400> 57

Gly Ser Ser Ile Ser Arg Ser Asn Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 58

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成肽"

<400> 58

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

1 5 10 15

<210> 59

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成肽"

<400> 59

Pro Ser Gly Tyr Thr Thr Ser

1 5

<210> 60

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /备注="人工序列描述：合成多核苷酸"

<400> 60

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcgagac cctgtccctc 60
acctgcaactg tctctggaag ctccatcagc aggagtaatt actactgggg ctggatccgc 120
cagccccag ggaagggtct ggagtggatt gggactttct attatagtgg gaccacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgaag acacgtccaa gaaacagtta 240
tcctgaacc tgaggtctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattactg tgcgagacct 300
tccgatata ccaccagctg gggccagggc accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 61

<211> 36

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 61

Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser	Asp	Phe	Leu	Leu	Trp	Ile	Leu	Ala	Ala
1				5					10					15	
Val	Ser	Ser	Gly	Leu	Phe	Phe	Tyr	Ser	Phe	Leu	Leu	Thr	Ala	Val	Ser
			20					25					30		
Leu	Ser	Lys	Met												
			35												

<210> 62

<211> 29

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 62

Pro	Asp	Ser	Asp	Phe	Leu	Leu	Trp	Ile	Leu	Ala	Ala	Val	Ser	Ser	Gly
1				5					10					15	
Leu	Phe	Phe	Tyr	Ser	Phe	Leu	Leu	Thr	Ala	Val	Ser	Leu			
			20					25							

<210> 63

<211> 23

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 63

Phe	Leu	Leu	Trp	Ile	Leu	Ala	Ala	Val	Ser	Ser	Gly	Leu	Phe	Phe	Tyr
1				5					10					15	
Ser	Phe	Leu	Leu	Thr	Ala	Val									
			20												

<210> 64

<211> 21

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 64

Phe	Leu	Leu	Trp	Ile	Leu	Ala	Ala	Val	Ser	Ser	Gly	Leu	Phe	Phe	Tyr
1				5					10					15	
Ser	Phe	Leu	Leu	Thr											
			20												

<210> 65

<211> 26

<212> PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400> 65

Phe Leu Leu Trp Ile Leu Val Ala Val Ser Leu Gly Leu Phe Phe Tyr

1 5 10 15

Ser Phe Leu Val Ser Ala Val Ser Leu Ser

20 25

<210> 66

<211> 29

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 66

Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly Leu Leu Gly Ser Leu Val Leu

1 5 10 15

Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys Ser Arg Ala Ala

20 25

<210> 67

<211> 21

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 67

Val Gly Val Val Gly Gly Leu Leu Gly Ser Leu Val Leu Leu Val Trp

1 5 10 15

Val Leu Ala Val Ile

20

<210> 68

<211> 26

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 68

Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly Leu Leu Gly Ser Leu

1 5 10 15

Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile

20 25

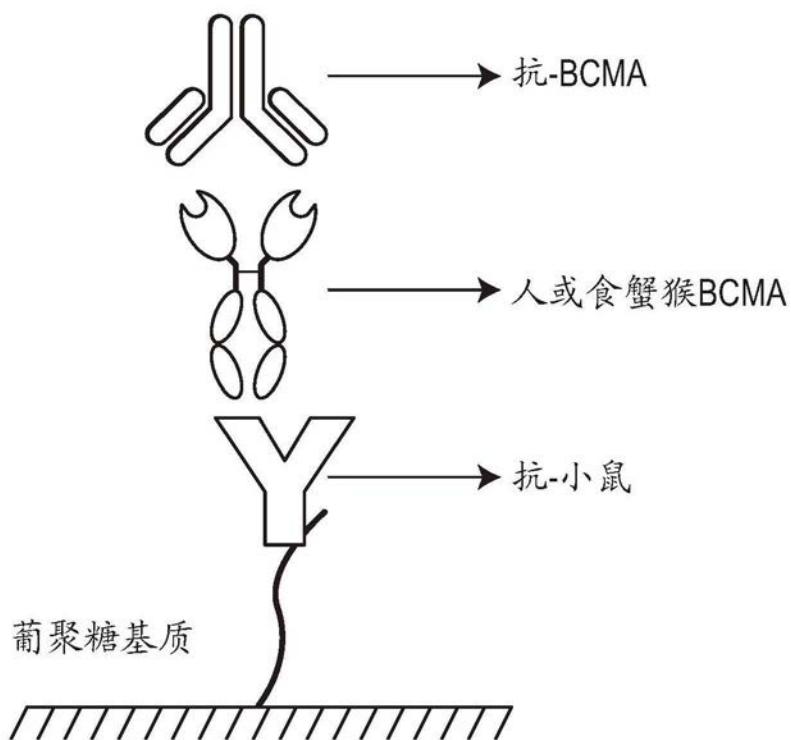


图1A

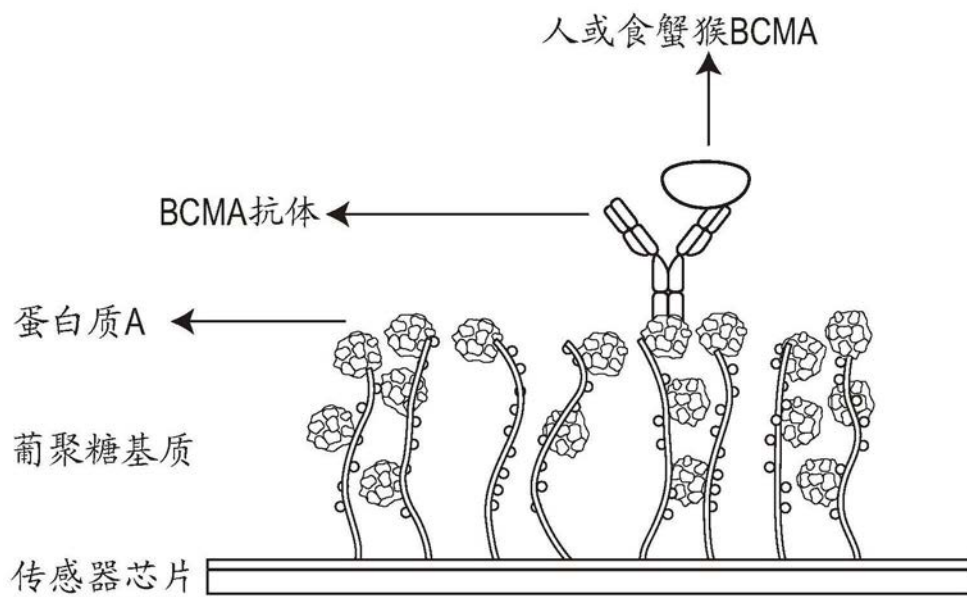


图1B

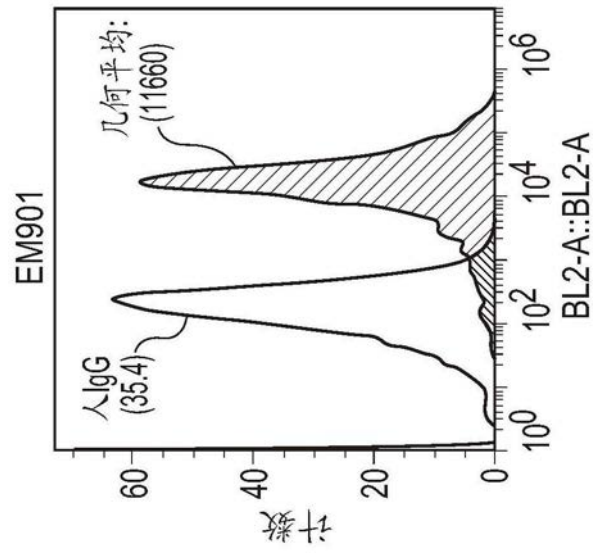


图2A

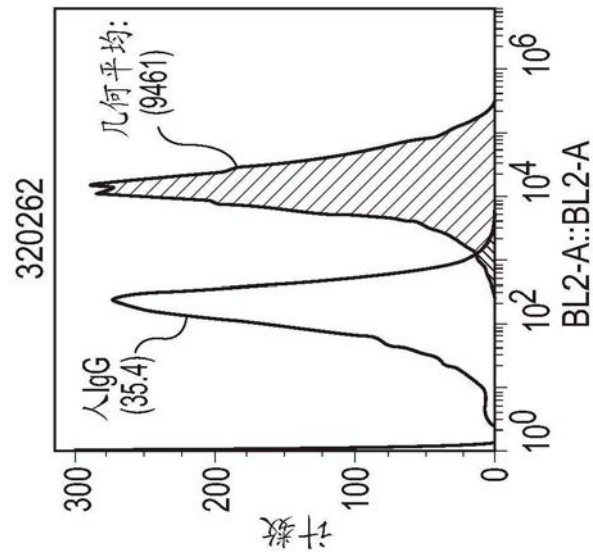


图2B

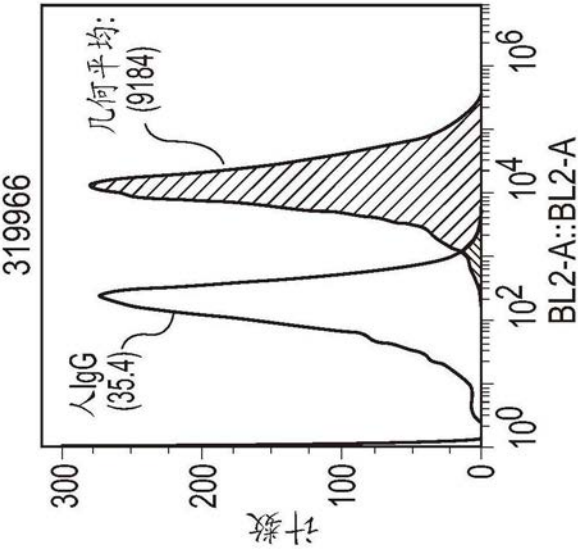


图2C

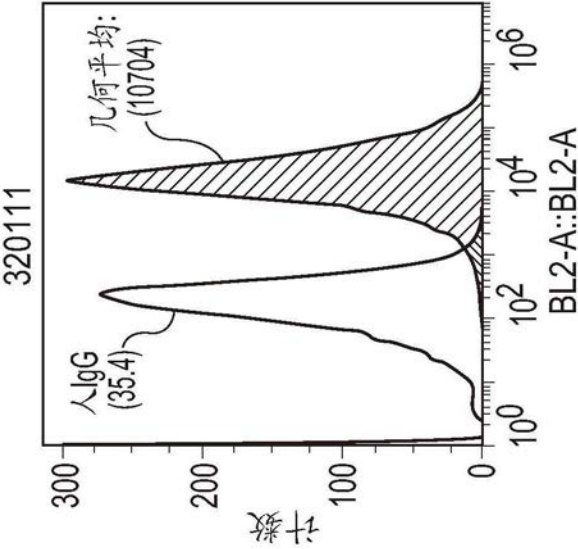


图2D

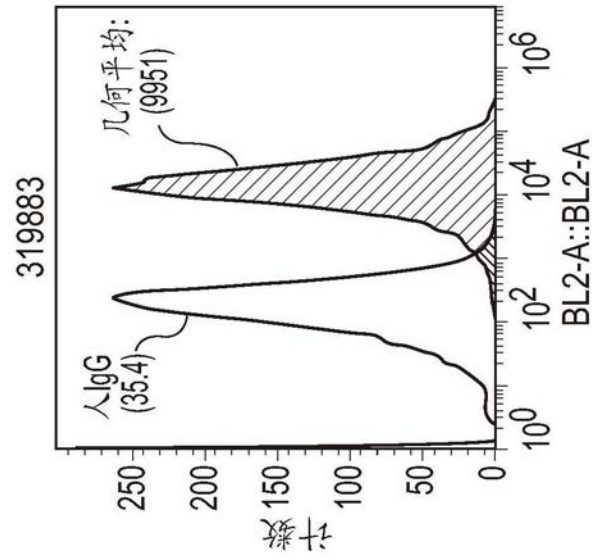


图2E

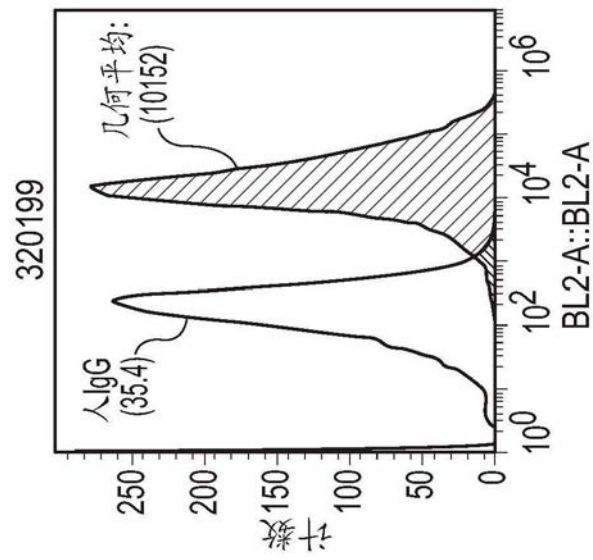


图2F

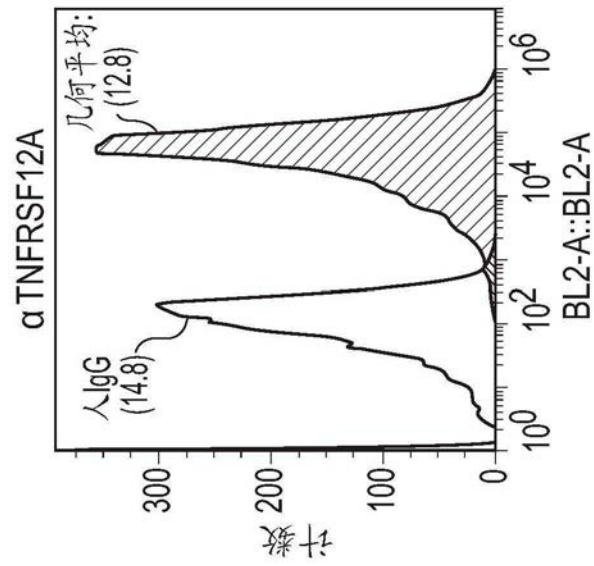


图3A

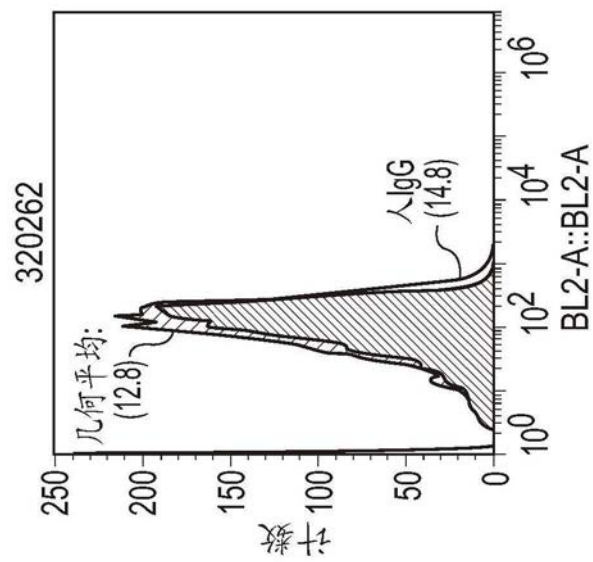


图3B

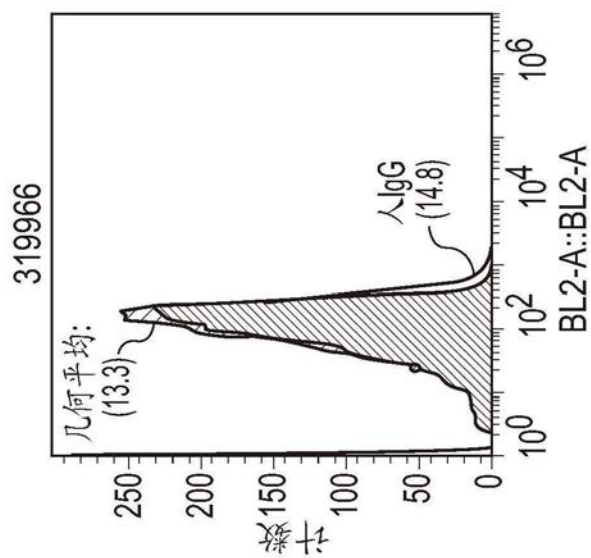


图3C

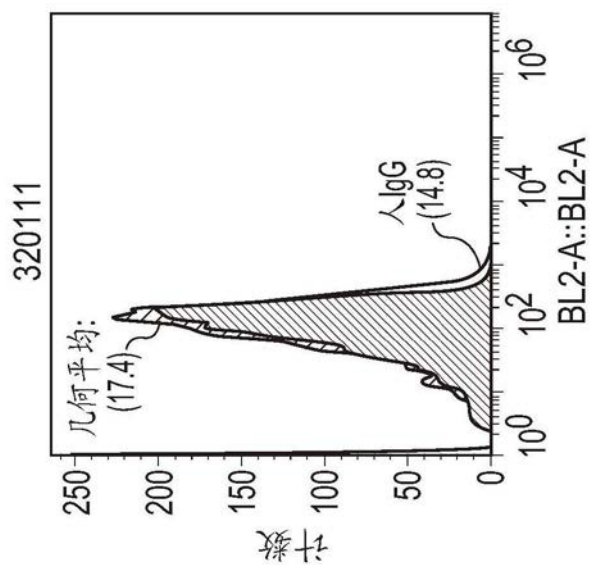


图3D

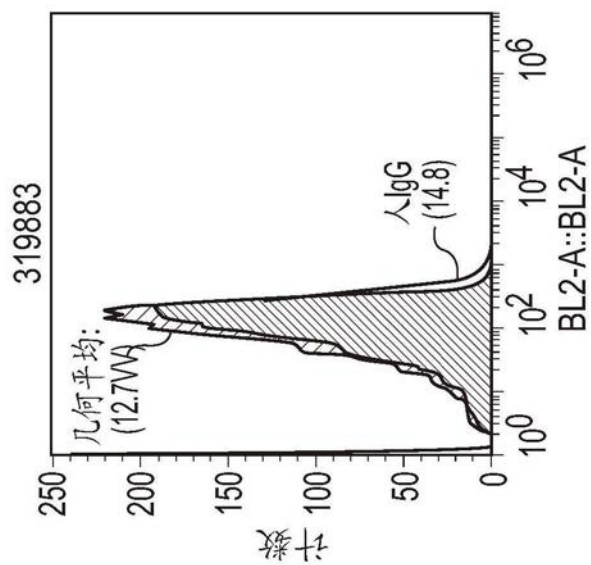


图3E

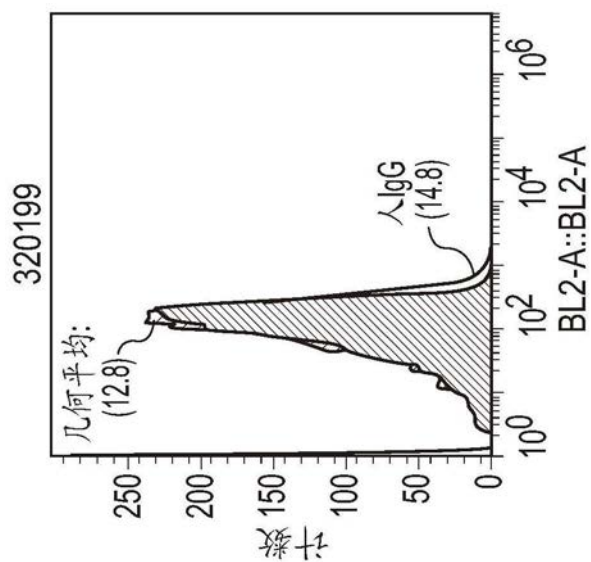


图3F

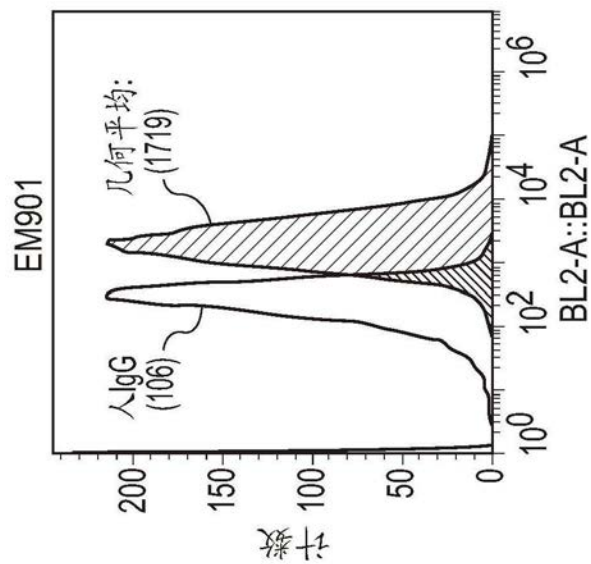


图4A

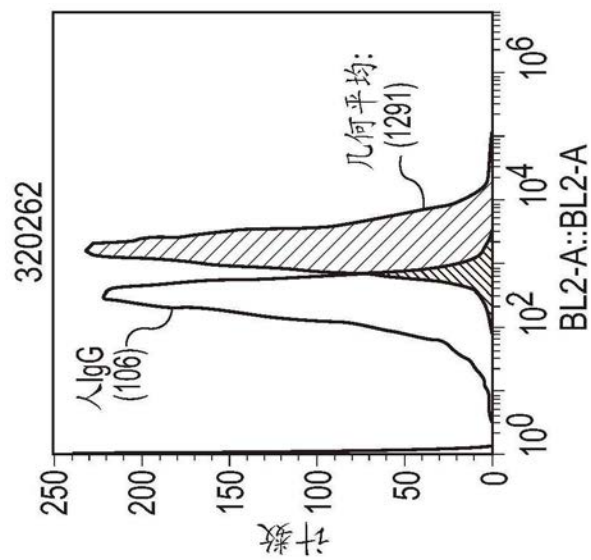


图4B

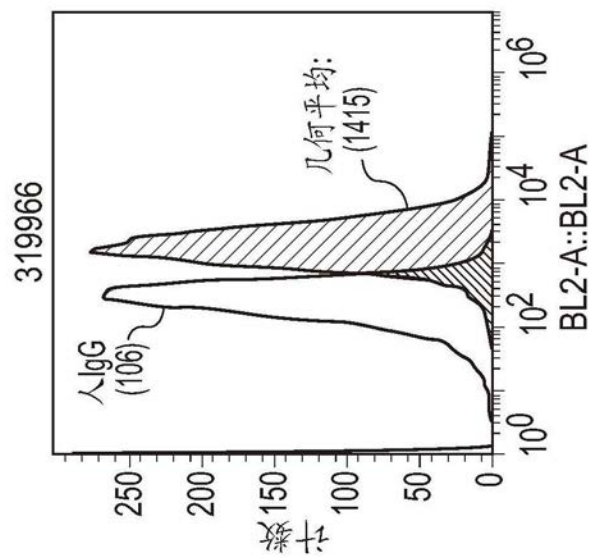


图4C

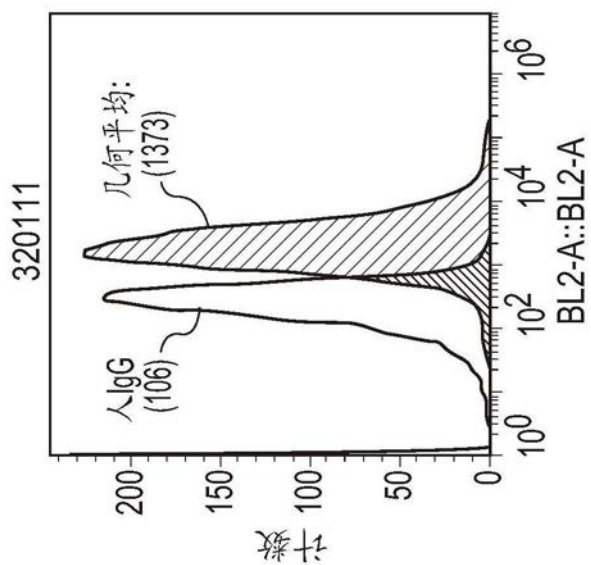


图4D

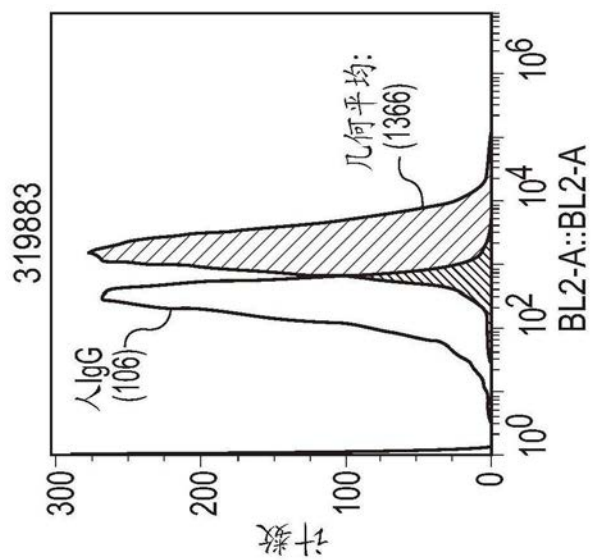


图4E

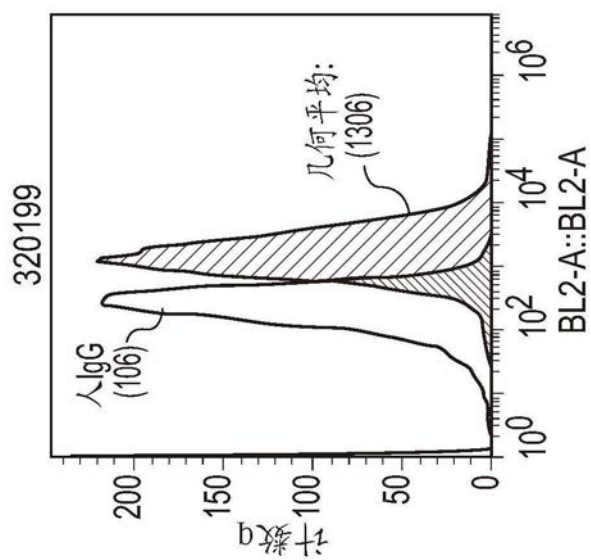


图4F

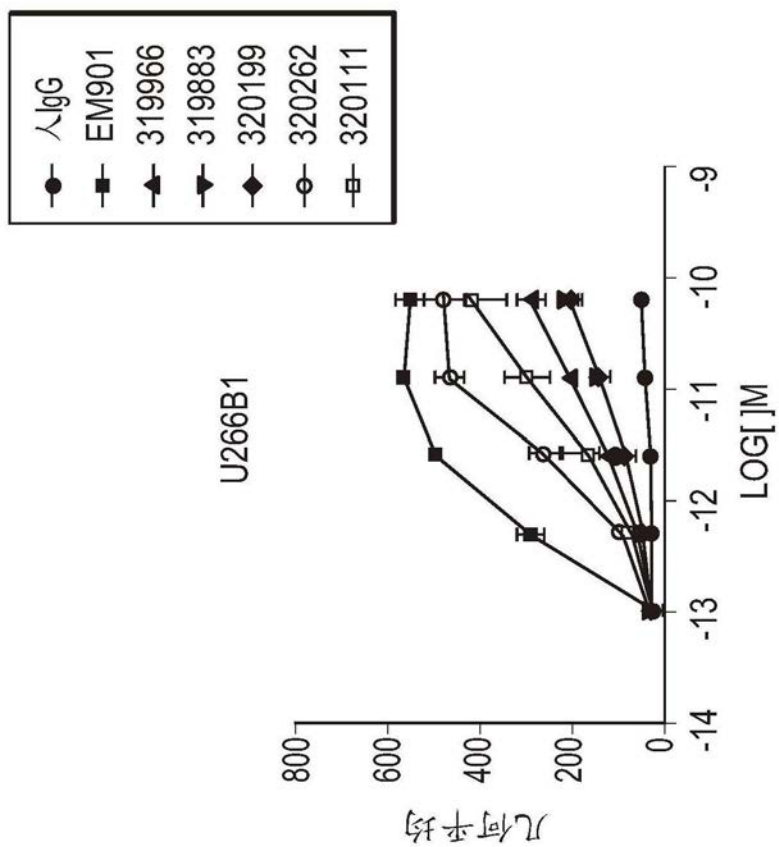


图5A

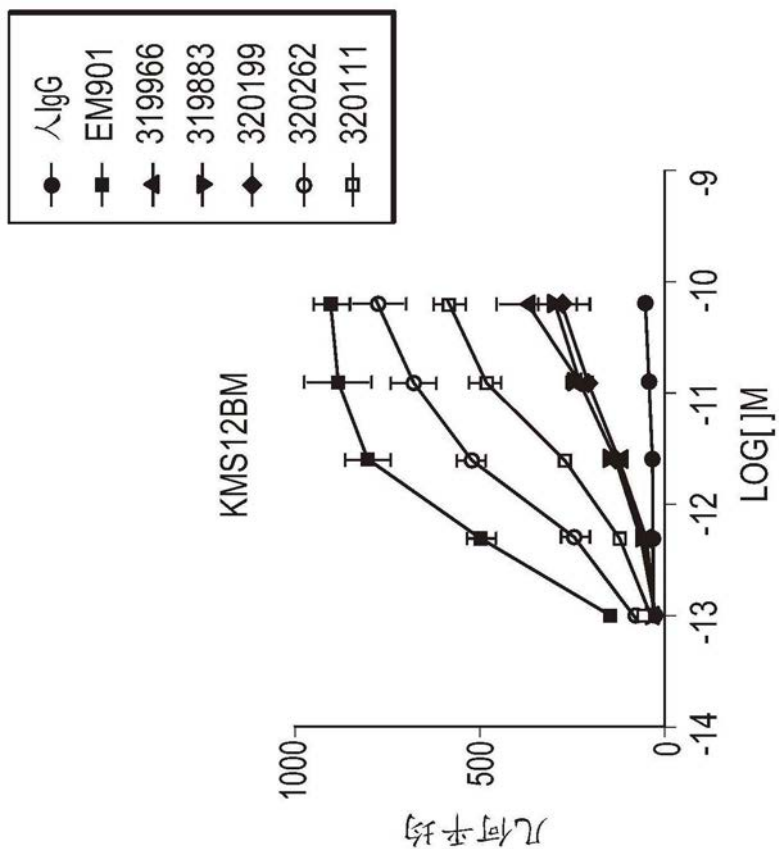


图5B

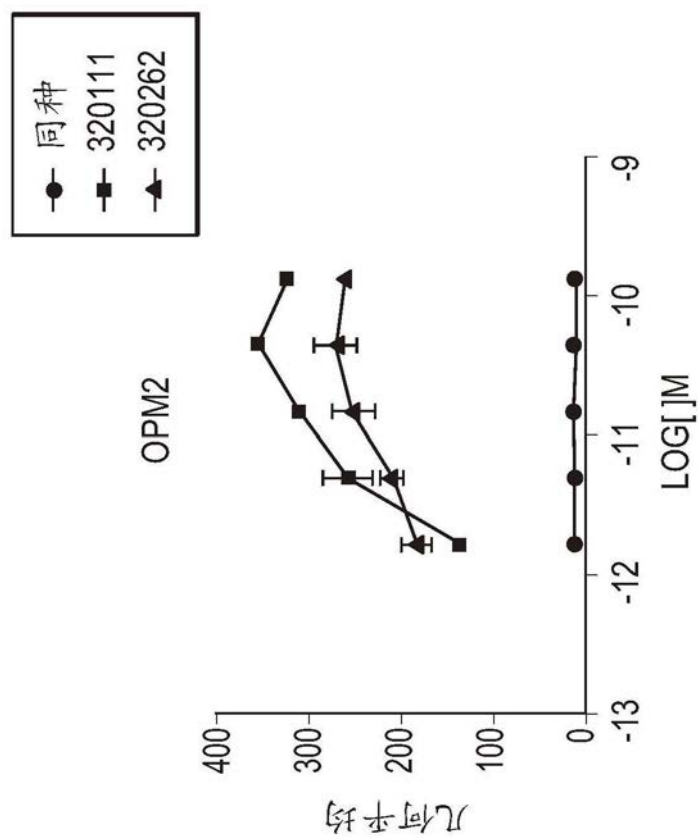


图5C

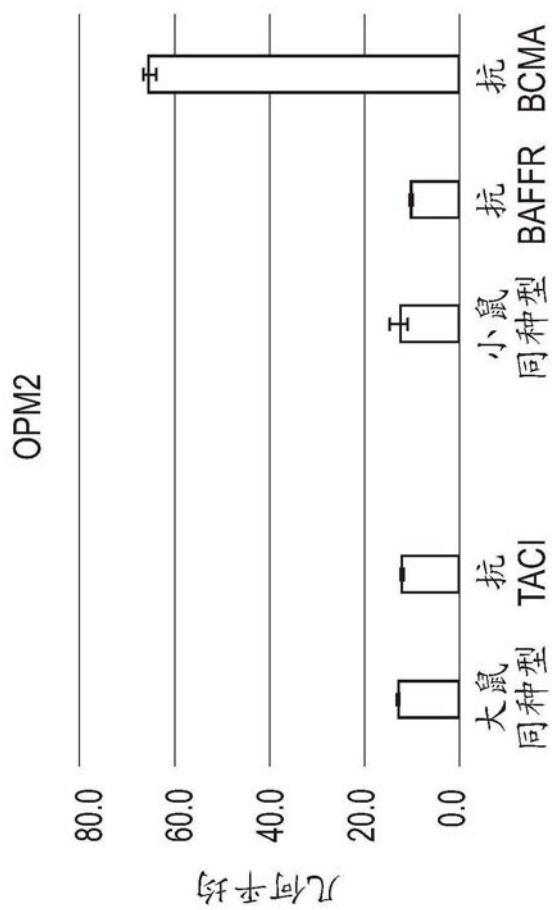


图5D

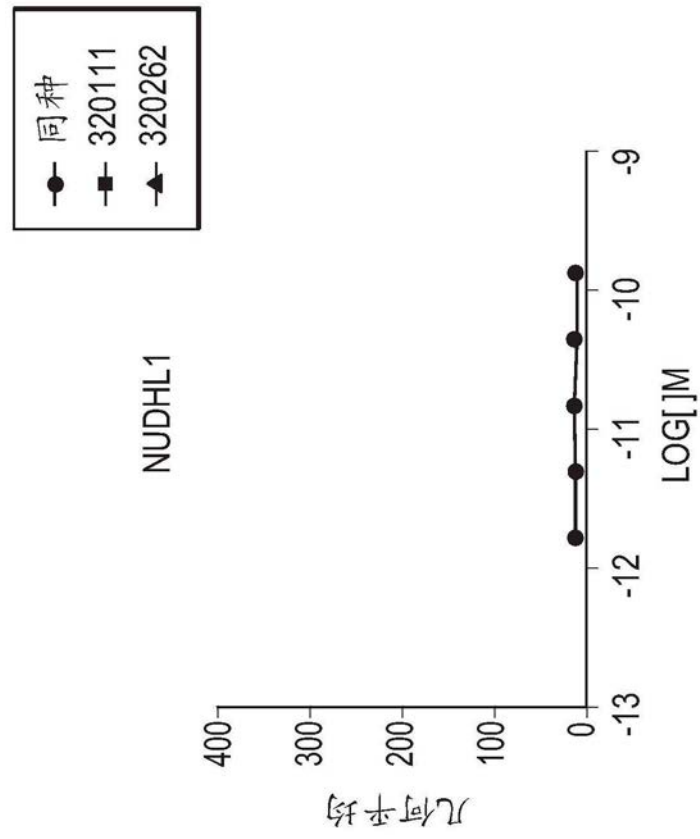


图5E

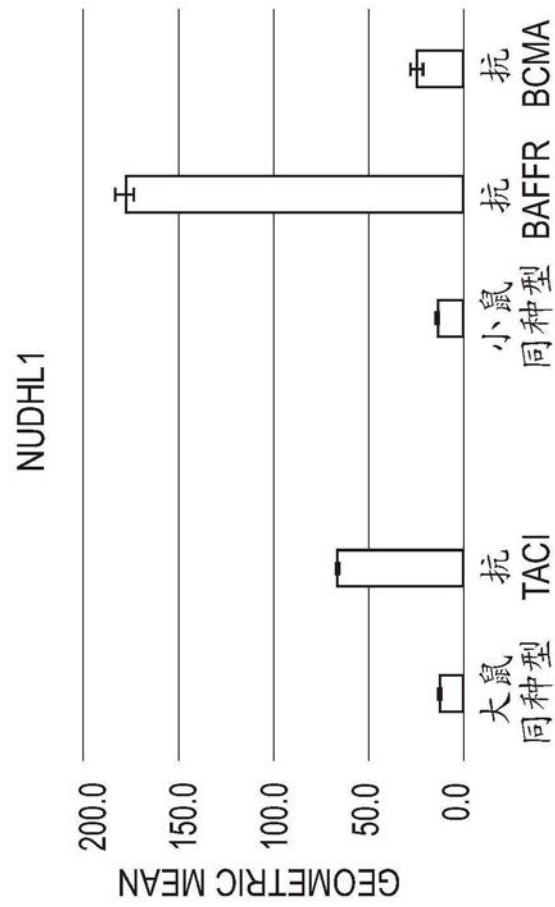


图5F