(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116249549 A
(43)申请公布日 2023.06.09

(21)申请号 202180037576.3
(22)申请日 2021.03.26
(30)优先权数据
63/000,693 2020.03.27 US
63/111,852 2020.11.10 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.11.23
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/024383 2021.03.26
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/195513 EN 2021.09.30
(71)申请人 诺华股份有限公司
地址 瑞士巴塞尔
(72)发明人 C·U·贝阿卢恰 B·格兰达
(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 张莉 黄革生
(51)Int.Cl.
A61K 39/395(2006.01)
C07K 14/705(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)
C07K 16/30(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
A61P 37/06(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书5页 说明书454页
序列表（电子公布） 附图23页

(54)发明名称

用于治疗增殖性疾病和自身免疫病症的双特异性组合疗法

(57)摘要

本披露提供了用(a)第一多特异性结合分子(MBM)和(b)第二多特异性结合分子的组合治疗患有增殖性疾病或自身免疫病症的受试者的方法，所述第一多特异性结合分子特异性结合至(i)人CD2和(ii)人肿瘤相关抗原和/或人肿瘤微环境抗原，所述第二多特异性结合分子特异性结合至(i)人T细胞受体(TCR)复合物的组分或次级T细胞信号传导分子和(ii)人肿瘤相关抗原和/或人肿瘤微环境抗原。本披露还提供了可用于本披露的方法中的MBM、和MBM的组合。

CN 116249549 A

1.一种治疗患有增殖性疾病或自身免疫病症的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用:

(a)第一多特异性结合分子("第一MBM"),其包含(i)特异性结合至人CD2的抗原结合模块1(ABM1)和(ii)特异性结合至人肿瘤相关抗原的抗原结合模块2(ABM2)和/或特异性结合至人肿瘤微环境抗原的抗原结合模块3(ABM3);以及

(b)第二多特异性结合分子("第二MBM"),其包含(i)特异性结合至人T细胞受体(TCR)复合物的组分或次级T细胞信号传导分子的抗原结合模块4(ABM4)和(ii)特异性结合至人肿瘤相关抗原的抗原结合模块5(ABM5)和/或特异性结合至人肿瘤微环境抗原的抗原结合模块6(ABM6)。

2.一种用于治疗患有增殖性疾病或自身免疫病症的受试者的组合,所述组合包含:

(a)第一多特异性结合分子("第一MBM"),其包含(i)特异性结合至人CD2的抗原结合模块1(ABM1)和(ii)特异性结合至人肿瘤相关抗原的抗原结合模块2(ABM2)和/或特异性结合至人肿瘤微环境抗原的抗原结合模块3(ABM3);以及

(b)第二多特异性结合分子("第二MBM"),其包含(i)特异性结合至人T细胞受体(TCR)复合物的组分或次级T细胞信号传导分子的抗原结合模块4(ABM4)和(ii)特异性结合至人肿瘤相关抗原的抗原结合模块5(ABM5)和/或特异性结合至人肿瘤微环境抗原的抗原结合模块6(ABM6)。

3.如权利要求1或权利要求2所述的方法或组合,其中ABM1包含CD2配体的受体结合结构域。

4.如权利要求1至3中任一项所述的方法或组合,其中ABM1是CD58部分。

5.如权利要求1至4中任一项所述的方法或组合,其中ABM4特异性结合至TCR复合物的组分。

6.如权利要求5所述的方法或组合,其中所述TCR复合物的组分是CD3。

7.如权利要求1至6中任一项所述的方法或组合,其中ABM4特异性结合至次级T细胞信号传导分子。

8.如权利要求7所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是受体。

9.如权利要求7所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是配体。

10.如权利要求7所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是CD27、CD28、CD30、CD40L、CD150、CD160、CD226、CD244、BTLA、BTN3A1、B7-1、CTLA4、DR3、GITR、HVEM、ICOS、LAG3、LAIR1、LIGHT、OX40、PD1、PDL1、PDL2、TIGIT、TIM1、TIM2、TIM3、VISTA、CD70或4-1BB。

11.如权利要求1至10中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM包含ABM2,并且所述第二MBM包含特异性结合至相同TAA的ABM5。

12.如权利要求11所述的方法或组合,其中所述TAA是CD19、CD20、CD22、CD123、BCMA、CD33、CLL-1、CD138、CS1、CD38、CD133、FLT3、CD52、TNFRSF13C、TNFRSF13B、CXCR4、PD-L1、LY9、CD200、FCGR2B、CD21、CD23、CD24、CD40L、CD72、CD79a或CD79b。

13.如权利要求11所述的方法或组合,其中所述TAA是间皮素、TSHR、CD171、CS-1、CLL-1、GD3、Tn Ag、FLT3、CD38、CD44v6、B7H3、KIT、IL-13Ra2、IL-11Ra、PSCA、PRSS21、VEGFR2、路易斯Y、CD24、PDGFR-β、SSEA-4、MUC1、EGFR、NCAM、CAIX、LMP2、EphA2、岩藻糖基GM1、sLe、GM3、TGS5、HMWMAA、邻乙酰基-GD2、GD2、叶酸受体α、叶酸受体β、TEM1/CD248、TEM7R、CLDN6、

GPRC5D、CXORF61、CD97、CD179a、ALK、多唾液酸、PLAC1、GloboH、NY-BR-1、UPK2、HAVCR1、ADRB3、PANX3、GPR20、LY6K、OR51E2、TAARP、WT1、ETV6-AML、精子蛋白17、XAGE1、Tie 2、MAD-CT-1、MAD-CT-2、Fos相关抗原1、p53突变体、hTERT、肉瘤易位断点、ML-IAP、ERG(TMPRSS2 ETS融合基因)、NA17、PAX3、雄性激素受体、细胞周期蛋白B1、MYCN、RhoC、CYP1B1、BORIS、SART3、PAX5、OY-TES1、LCK、AKAP-4、SSX2、CD79a、CD79b、CD72、LAIR1、FCAR、LILRA2、CD300LF、CLEC12A、BST2、EMR2、LY75、GPC3、FCRL5、IGLL1、CD19、CD20、CD30、ERBB2、ROR1、TAAG72、CD22、CD33、GD2、BCMA、gp100Tn、FAP、酪氨酸酶、EPCAM、CEA、Igf-I受体、EphB2、钙粘蛋白17、CD32b、EGFRvIII、GPNMB、GPR64、HER3、LRP6、LYPD8、NKG2D、SLC34A2、SLC39A6、SLITRK6、TACSTD2、CD123、CD33、CD138、CS1、CD133、CD52、TNFRSF13C、TNFRSF13B、CXCR4、PD-L1、LY9、CD200、FCGR2B、CD21、CD23或CD40L。

14.如权利要求11至13中任一项所述的方法或组合,其中ABM2和ABM5特异性结合至相同TAA上的不同表位。

15.如权利要求14所述的方法或组合,其中所述不同表位不重叠。

16.如权利要求11至15中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和第二MBM能够同时特异性结合所述TAA。

17.如权利要求11至16中任一项所述的方法或组合,其中在竞争测定中,所述第一MBM与所述TAA的结合使所述第二MBM与所述TAA的结合减少50%以下。

18.如权利要求11至16中任一项所述的方法或组合,其中在竞争测定中,所述第一MBM与所述TAA的结合使所述第二MBM与所述TAA的结合减少40%以下。

19.如权利要求11至16中任一项所述的方法或组合,其中在竞争测定中,所述第一MBM与所述TAA的结合使所述第二MBM与所述TAA的结合减少30%以下。

20.如权利要求11至16中任一项所述的方法或组合,其中在竞争测定中,所述第一MBM与所述TAA的结合使所述第二MBM与所述TAA的结合减少20%以下。

21.如权利要求11至16中任一项所述的方法或组合,其中在竞争测定中,所述第一MBM与所述TAA的结合使所述第二MBM与所述TAA的结合减少10%以下。

22.如权利要求17至21中任一项所述的方法或组合,其中所述竞争测定是ELISA测定、Biacore测定、FACS测定。

23.如权利要求1至10中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM包含ABM2,并且所述第二MBM包含特异性结合至不同TAA的ABM5。

24.如权利要求23所述的方法或组合,其中所述不同TAA选自CD19、CD20、CD22、CD123、BCMA、CD33、CLL-1、CD138、CS1、CD38、CD133、FLT3、CD52、TNFRSF13C、TNFRSF13B、CXCR4、PD-L1、LY9、CD200、FCGR2B、CD21、CD23、CD24、CD40L、CD72、CD79a和CD79b。

25.如权利要求23所述的方法或组合,其中所述不同TAA选自间皮素、TSHR、CD171、CS-1、CLL-1、GD3、Tn Ag、FLT3、CD38、CD44v6、B7H3、KIT、IL-13Ra2、IL-11Ra、PSCA、PRSS21、VEGFR2、路易斯Y、CD24、PDGFR-β、SSEA-4、MUC1、EGFR、NCAM、CAIX、LMP2、EphA2、岩藻糖基GM1、sLe、GM3、TGS5、HMWMAA、邻乙酰基-GD2、GD2、叶酸受体α、叶酸受体β、TEM1/CD248、TEM7R、CLDN6、GPRC5D、CXORF61、CD97、CD179a、ALK、多唾液酸、PLAC1、GloboH、NY-BR-1、UPK2、HAVCR1、ADRB3、PANX3、GPR20、LY6K、OR51E2、TAARP、WT1、ETV6-AML、精子蛋白17、XAGE1、Tie 2、MAD-CT-1、MAD-CT-2、Fos相关抗原1、p53突变体、hTERT、肉瘤易位断点、ML-

IAP、ERG(TMPRSS2 ETS融合基因)、NA17、PAX3、雄性激素受体、细胞周期蛋白B1、MYCN、RhoC、CYP1B1、BORIS、SART3、PAX5、OY-TES1、LCK、AKAP-4、SSX2、CD79a、CD79b、CD72、LAIR1、FCAR、LILRA2、CD300LF、CLEC12A、BST2、EMR2、LY75、GPC3、FCRL5、IGLL1、CD19、CD20、CD30、ERBB2、ROR1、TAAG72、CD22、CD33、GD2、BCMA、gp100Tn、FAP、酪氨酸酶、EPCAM、CEA、Igf-I受体、EphB2、钙粘蛋白17、CD32b、EGFRvIII、GPNMB、GPR64、HER3、LRP6、LYPD8、NKG2D、SLC34A2、SLC39A6、SLITRK6、TACSTD2、CD123、CD33、CD138、CS1、CD133、CD52、TNFRSF13C、TNFRSF13B、CXCR4、PD-L1、LY9、CD200、FCGR2B、CD21、CD23和CD40L。

26.如权利要求23至25中任一项所述的方法或组合,其中所述不同TAA在相同细胞上表达。

27.如权利要求23至25中任一项所述的方法或组合,其中所述不同TAA在不同细胞上表达。

28.如权利要求1至27中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM包含ABM3,并且所述第二MBM包含特异性结合至相同TMEA的ABM6。

29.如权利要求28所述的方法或组合,其中所述TMEA是APRIL、FAP、BAFF、IL-1R、VEGF-A、VEGFR、CSF1R、αvβ3或α5β1。

30.如权利要求1至27中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM包含ABM3,并且所述第二MBM包含特异性结合至不同TMEA的ABM6。

31.如权利要求30所述的方法或组合,其中所述不同TMEA选自APRIL、FAP、BAFF、IL-1R、VEGF-A、VEGFR、CSF1R、αvβ3和α5β1。

32.如权利要求1至31中任一项所述的方法或组合,其中与单独的所述第一MBM和单独的所述第二MBM相比,组合的所述第一MBM和所述第二MBM在体外重定向T细胞细胞毒性测定中显示出附加量的T细胞介导的凋亡。

33.如权利要求1至32中任一项所述的方法或组合,其中与单独的所述第一MBM和单独的所述第二MBM相比,组合的所述第一MBM和所述第二MBM在体外细胞因子释放测定中显示出附加量的细胞因子释放。

34.如权利要求1至33中任一项所述的方法或组合,其中与单独的所述第一MBM和单独的所述第二MBM相比,组合的所述第一MBM和所述第二MBM在体外T细胞增殖测定中显示出附加量的T细胞增殖。

35.如权利要求1至34中任一项所述的方法或组合,其中与单独的所述第一MBM和单独的所述第二MBM相比,组合的所述第一MBM和所述第二MBM在体外T细胞活化测定中显示出增加量的T细胞活化。

36.如权利要求1至35中任一项所述的方法或组合,其中当所述第一MBM不包含ABM2或不包含ABM3时,所述第一MBM是双特异性结合分子(BBM)。

37.如权利要求1至35中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM是三特异性结合分子(TBM)。

38.如权利要求1至37中任一项所述的方法或组合,其中当所述第二MBM不包含ABM5或不包含ABM6时,所述第二MBM是双特异性结合分子(BBM)。

39.如权利要求1至37中任一项所述的方法或组合,其中所述第二MBM是三特异性结合分子(TBM)。

40.如权利要求1至39中任一项所述的方法或组合，其中当存在时，ABM2所特异性结合的TAA在所述增殖性疾病或自身免疫病症中上调。

41.如权利要求1至40中任一项所述的方法或组合，其中当存在时，ABM5所特异性结合的TAA在所述增殖性疾病或自身免疫病症中上调。

42.如权利要求1至41中任一项所述的方法或组合，其中所述受试者患有增殖性疾病。

43.如权利要求42所述的方法或组合，其中所述增殖性疾病是癌症或癌前病状。

44.如权利要求42或43所述的方法或组合，其中所述增殖性疾病是血液增殖性疾病。

45.如实施例44所述的方法或组合，其中所述增殖性疾病是淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、慢性骨髓增殖性肿瘤、巨球蛋白血症、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤、或浆细胞样树突状细胞瘤。

46.如权利要求45所述的方法或组合，其中所述增殖性疾病是淋巴瘤。

47.如权利要求46所述的方法或组合，其中所述淋巴瘤是霍奇金氏淋巴瘤。

48.如权利要求47所述的方法或组合，其中所述霍奇金氏淋巴瘤是结节性硬化霍奇金氏淋巴瘤、混合细胞亚型霍奇金氏淋巴瘤、淋巴细胞富集或淋巴细胞优势的霍奇金氏淋巴瘤或淋巴细胞耗减霍奇金氏淋巴瘤。

49.如权利要求46所述的方法或组合，其中所述淋巴瘤是非霍奇金氏淋巴瘤。

50.如权利要求49所述的方法或组合，其中所述非霍奇金氏淋巴瘤是B细胞淋巴瘤或T细胞淋巴瘤。

51.如权利要求49所述的方法或组合，其中所述非霍奇金氏淋巴瘤是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)/小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤(瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症)、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、原发性纵隔大B细胞淋巴瘤、纵隔灰区淋巴瘤(MGZL)、脾边缘区B细胞淋巴瘤、MALT的结外边缘区B细胞淋巴瘤、结节边缘区B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)、成人T细胞淋巴瘤、血管中心性淋巴瘤、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、结外自然杀伤/T细胞淋巴瘤、肠病型肠T细胞淋巴瘤、前体T淋巴母细胞性淋巴瘤或未指明的外周T细胞淋巴瘤。

52.如权利要求45所述的方法或组合，其中所述增殖性疾病是白血病。

53.如权利要求52所述的方法或组合，其中所述白血病是B细胞急性淋巴性白血病(BALL)、T细胞急性淋巴性白血病(TALL)、急性淋巴性白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、慢性髓细胞性白血病(CML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、B细胞慢性淋巴细胞性白血病(B-CLL)、B细胞幼淋巴细胞白血病(B-PLL)、毛细胞白血病、前体B淋巴母细胞白血病(PB-LBL)、大颗粒淋巴细胞白血病、前体T淋巴母细胞白血病(T-LBL)、或T细胞慢性淋巴细胞性白血病/幼淋巴细胞白血病(T-CLL/PLL)。

54.如权利要求45所述的方法或组合，其中所述增殖性疾病是多发性骨髓瘤。

55.如权利要求42或43所述的方法或组合，其中所述增殖性疾病是肾上腺皮质癌、肛门癌、阑尾癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、支气管肿瘤、原发灶不明癌、宫颈癌、脊索瘤、结肠癌、结肠直肠癌、胚胎性肿瘤、子宫内膜癌、室管膜瘤、食管癌、鼻腔神经胶质瘤、尤因氏肉瘤、眼癌、恶性纤维组织细胞瘤、生殖细胞瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠道类癌瘤、胃肠道间质瘤、妊娠滋养细胞疾病、胶质瘤、头颈癌、心脏癌、HER2+癌、下咽癌、卡波西肉瘤、肾癌、朗

格汉斯细胞组织细胞增生症、喉癌、唇和口腔癌、肝癌、肺癌、间皮瘤、原发不明的转移性鳞状细胞颈癌、涉及NUT基因的中线道癌、口癌、鼻腔癌、鼻咽癌、成神经细胞瘤、口咽癌、卵巢癌、胰腺癌、鼻旁窦癌、副神经节瘤、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、垂体癌、胸膜肺母细胞瘤、前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌、肾盂和输尿管癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌样瘤、唾液腺癌、皮肤癌、小肠癌、软组织肉瘤、脊髓肿瘤、胃癌、畸胎瘤、睾丸癌、咽喉癌、胸腺瘤、胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、阴道癌、外阴癌、或肾母细胞瘤。

56.如权利要求1至41中任一项所述的方法或组合，其中所述受试者患有自身免疫病症。

57.如权利要求56所述的方法或组合，其中所述自身免疫病症是系统性红斑狼疮(SLE)、干燥综合征、硬皮病、类风湿性关节炎(RA)、幼年特发性关节炎、移植物抗宿主病、皮肌炎、I型糖尿病、桥本氏甲状腺炎、格雷夫斯病、爱迪生氏病、乳糜泻、克罗恩病、恶性贫血、寻常型天疱疮、白癜风、自身免疫性溶血性贫血、特发性血小板减少性紫癜、巨细胞动脉炎、重症肌无力、多发性硬化症(MS)(例如复发缓解型多发性硬化症(RRMS))、肾小球肾炎、肺出血肾炎综合征、大疱性类天疱疮、溃疡性结肠炎、格巴二氏综合征、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病、抗磷脂综合征、发作性睡病、结节病、或韦格纳氏肉芽肿病。

58.一种试剂盒，其包含如权利要求1至41中任一项所述的第一MBM和如权利要求1至41中任一项所述的第二MBM。

59.如权利要求1至41中任一项所述的第一MBM。

60.如权利要求1至41中任一项所述的第二MBM。

61.一种第一MBM，其与第二MBM组合用于治疗患有增殖性疾病或自身免疫病症的受试者，其中所述第一MBM是如权利要求1至41中任一项所述的第一MBM，并且所述第二MBM是如权利要求1至41中任一项所述的第二MBM。

62.一种第二MBM，其与第一MBM组合用于治疗患有增殖性疾病或自身免疫病症的受试者，其中所述第一MBM是如权利要求1至41中任一项所述的第一MBM，并且所述第二MBM是如权利要求1至41中任一项所述的第二MBM。

63.如权利要求61所述使用的第一MBM或如权利要求62所述使用的第二MBM，其中所述增殖性疾病或自身免疫病症是如权利要求43至57中任一项所述的增殖性疾病或自身免疫病症。

用于治疗增殖性疾病和自身免疫病症的双特异性组合疗法

[0001] 1.相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年3月27日提交的美国临时申请号63/000,693以及2020年11月10日提交的美国临时申请号63/111,852的优先权益,各申请的内容通过引用以其全文并入本文。

[0003] 2.序列表

[0004] 本申请含有已经以ASCII格式电子递交的序列表,并且将该序列表通过引用以其全文并入本文。所述ASCII副本创建于2021年3月22日,名称为NOV-009WO_SL.txt,并且大小为774,367字节。

3.技术领域

[0005] 本披露总体上涉及用于治疗增殖性疾病和自身免疫病症的多特异性结合分子的组合,其中组合通常包含(a)第一多特异性结合分子(MBM),其特异性结合至(i)人CD2和(ii)人肿瘤相关抗原和/或人肿瘤微环境抗原,和(b)第二多特异性结合分子,其特异性结合至(i)人T细胞受体(TCR)复合物的组分或次级T细胞信号传导分子和(ii)人肿瘤相关抗原和/或人肿瘤微环境抗原。

4.背景技术

[0006] 重定向靶向T细胞裂解(RTCC)是用于一线治疗和难治性治疗的令人兴奋的机制。具有出色选择性的抗体和抗体片段已成功地以多种形式进行了工程化,以实现将T细胞交联到靶细胞上的单一受体所需的双重特异性。

[0007] 需要改善的RTCC方法。

5.发明内容

[0008] 本披露通过提供可用于治疗增殖性疾病和自身免疫病症的多特异性结合分子(“MBM”)的组合来扩展RTCC的原理。此类组合通常包含接合(a)人CD2和(b)人肿瘤相关抗原(“TAA”)和/或肿瘤微环境抗原(“TMEA”)的MBM(例如双特异性结合分子(“BBM”)或三特异性结合分子(“TBM”))和接合(a)T细胞上的TCR复合物的组分或次级T细胞信号传导分子和(b)TAA和/或TMEA的MBM(例如BBM或TBM)。不受理论的束缚,本发明人相信使用这两种类型的MBM在相同的免疫突触中接合两种单独的途径可诱导T细胞增殖并潜在地克服无反应性。

[0009] 为方便起见,接合(a)人CD2和(b)TAA和/或TMEA的MBM在本文中称为“第一MBM”,并且接合(a)TCR复合物的组分或次级T细胞信号传导分子和(b)TAA和/或TMEA的MBM在本文中称为“第二MBM”。

[0010] 在一个方面,本披露提供了例如用于与第二MBM组合使用的第一MBM(例如BBM和TBM),所述第一MBM包含(i)特异性结合至人CD2的抗原结合模块(本文称为“ABM1”)和(ii)特异性结合至TAA的抗原结合模块(本文称为“ABM2”)和/或特异性结合至TMEA的抗原结合模块(本文称为“ABM3”)。

[0011] 在另一个方面，本披露提供了例如用于与第一MBM组合使用的第二MBM(例如BBM和TBM)，所述第二MBM包含(i)特异性结合至TCR复合物的组分或次级T细胞信号传导分子的抗原结合模块(本文称为“ABM4”)和(ii)特异性结合至TAA的抗原结合模块(本文称为“ABM5”)和/或特异性结合至TMEA的抗原结合模块(本文称为“ABM6”)。

[0012] 在另一方面，本披露提供了第一MBM和第二MBM的组合。此类组合可用于例如治疗患有增殖性疾病或自身免疫病症的受试者。

[0013] 在一些实施例中，本披露的MBM或MBM组合的每个ABM能够在MBM或MBM组合的每个其他抗原结合模块与其各自靶标结合的同时结合其各自靶标。ABM1、ABM2、ABM3、ABM4、ABM5和ABM6中的每一者可以是基于免疫球蛋白的或基于非免疫球蛋白的。因此，MBM(例如，BBM和TBM)可以包括基于免疫球蛋白的ABM、或基于免疫球蛋白和基于非免疫球蛋白的ABM的任何组合。可用于MBM(例如BBM和TBM)的基于免疫球蛋白的ABM描述于下文第7.2.1节以及具体实施例42-47、62-67、274-279、319-324、328-333、841-848和852-857中。可用于MBM(例如BBM和TBM)的基于非免疫球蛋白的ABM描述于下文第7.2.2节以及具体实施例3-41、60-61、272-273、317-318、326-327、841-842、850-851中。结合至人CD2的示例性ABM的其他特征描述于下文第7.6节以及具体实施例5-58中。结合至TAA的示例性ABM的其他特征描述于下文第7.7节以及具体实施例334-838和907-908中。结合至TMEA的示例性ABM的其他特征描述于下文第7.8节以及具体实施例858-902中。结合至TCR复合物的组分的示例性ABM的其他特征描述于下文第7.9节以及具体实施例68-270中。结合至次级T细胞信号传导分子的示例性ABM的其他特征描述于下文第7.10节以及具体实施例280-314中。MBM(例如BBM或TBM)的ABM(或其部分)可以相互连接，例如，通过短肽接头或通过Fc结构域相互连接。用于连接ABM以形成MBM的方法和组分描述于下文第7.3节以及具体实施例909至1125中。

[0014] BBM具有至少两个ABM(例如，BBM是至少二价的)，但也可具有多于两个ABM。例如，本披露的BBM可具有三个ABM(即，三价的)或四个ABM(即，四价的)，条件是第一BBM具有至少一个ABM1和至少一个ABM2或ABM3，并且第二BBM具有至少一个ABM4和至少一个ABM5或ABM6。示例性的二价、三价和四价BBM构型示于图1B-1H中并描述于下文第7.4节以及具体实施例1194-1257中。

[0015] TBM可具有三个ABM(即，三价的)、四个ABM(即，四价的)、五个ABM(即，五价的)或六个ABM(即，六价的)。第一TBM可以具有至少一个ABM1、至少一个ABM2和至少一个ABM3，并且第二TBM可以具有至少一个ABM4、至少一个ABM5和至少一个ABM6。示例性的三价、四价、五价和六价TBM构型示于图2B-2V中并描述于下文的第7.5节以及具体实施例1258-1296中。

[0016] 本披露进一步提供了编码MBM的核酸(以单个核酸或多个核酸的形式)和工程化以表达本披露的核酸和MBM的重组宿主细胞和细胞系。示例性核酸、宿主细胞、和细胞系描述于下文第7.11节以及具体实施例1551至1557中。

[0017] 本披露进一步提供了包含本披露的MBM的药物缀合物。为了方便起见，此类缀合物在本文中被称为“抗体-药物缀合物”或“ADC”，尽管一些ABM可能是非免疫球蛋白结构域。ADC的实例描述于下文第7.12节以及具体实施例1331至1369中。

[0018] 还提供了包含MBM和ADC的制剂和药物组合物。制剂和药物组合物的实例描述于下文第7.13节以及具体实施例1550中。

[0019] 本文还提供了使用本披露的MBM组合、ADC和药物组合物的方法，例如用于治疗表

达由MBM靶向的TAA的增殖性病状(例如癌症)和用于治疗自身免疫病症。示例性方法描述于下文第7.14节以及具体实施例1至1542中。

[0020] 本披露进一步提供了使用与其他药剂和疗法组合的MBM、ADC、和药物组合物的方法。组合疗法的示例性药剂、疗法和方法描述于第7.15节以及具体实施例1543中。

6.附图说明

[0021] 图1A-1AH:示例性BBM构型。图1A示出了图1B-1AH中示出的示例性BBM构型的组分。并未示出连接每条链的不同结构域的全部区(例如,省略了连接scFv的VH结构域和VL结构域的接头、连接Fc结构域的CH2结构域和CH3结构域的铰链等)。图1B-1F示出了二价BBM;图1G-1Z示出了三价BBM;图1AA-1AH示出了四价BBM。

[0022] 图2A-2V:示例性TBM构型。图2A示出了图2B-2V中示出的示例性TBM构型的组分。并未示出连接每条链的不同结构域的全部区(例如,省略了连接scFv的VH结构域和VL结构域的接头、连接Fc的CH2结构域和CH3结构域的铰链等)。图2B-2P示出了三价TBM;图2Q-2S示出了四价TBM;图2T示出了五价TBM,并且图2U-2V示出了六价TBM。

[0023] 图3A-3D:在存在或不存在抗CD3抗体刺激CD3的情况下,CD28或CD2接合对T细胞增殖(图3A)和细胞因子分泌(图3B:IL2;图3C:IFNg;图3D:TNFa)的影响。“CD28”是指抗CD28抗体,“CD3”是指抗CD3抗体,“hCD58-Fc”是指CD58-Fc蛋白质,并且“ISO”是指同种型对照抗体。

[0024] 图4A-4B:在NFAT Jurkat报告子测定中CD2xCD20 BBM对CD3xCD19 BBM诱导的T细胞活化的影响。图4A:在存在或不存在CD2xCD20 BBM的情况下CD3xCD19 BBM的系列稀释液的NFAT报告子活性。图4B:在不存在或存在CD3xCD19 BBM的情况下CD2xCD20 BBM的NFAT报告子活性。“CD2xCD20”是指CD2xCD20 BBM并且“CD3xCD19”是指CD3xCD19 BBM。

[0025] 图5A-5B:CD2xCD20 BBM对CD3xCD19 BBM诱导的肿瘤细胞杀伤测定的影响。图5A:在不存在或存在CD2xCD20 BBM的情况下CD3xCD19 BBM的系列稀释液的肿瘤细胞杀伤活性。图5B:在不存在或存在CD3xCD19 BBM的情况下CD3xCD20 BBM的系列稀释液的肿瘤细胞杀伤活性。“CD2xCD20”是指CD2xCD20 BBM,“CD3xCD19”是指CD3xCD19 BBM,并且“TSP”是指CD3xCD19xCD2 TBM。

7.具体实施方式

[0026] 7.1.定义

[0027] 如本文所用,以下术语旨在具有以下含义:

[0028] ABM链:单个ABM可以作为一个多肽链存在(例如,在scFv的情况下)或通过多于一个多肽链的缔合形成(例如,在Fab的情况下)。如本文所用,术语“ABM链”是指存在于单一多肽链上的ABM的全部或部分。术语“ABM链”的使用旨在为了方便起见并且仅出于描述的目的,并且不意味着特定构型或生产方法。

[0029] ADCC:如本文所用的“ADCC”或“抗体依赖性细胞介导的细胞毒性”是指细胞介导的反应,其中表达Fcγ R的非特异性细胞毒性细胞识别靶细胞上的结合抗体并且随后导致所述靶细胞的裂解。ADCC与结合Fcγ RIIIa相关;结合Fcγ RIIIa的提高导致ADCC活性的提高。

[0030] ADCP:如本文所用的“ADCP”或抗体依赖性细胞介导的吞噬作用是指细胞介导的反

应,其中表达FcγR的非特异性吞噬细胞识别靶细胞上的结合抗体并且随后导致所述靶细胞的吞噬作用。

[0031] 另外的药剂:为了方便起见,与一种或多种MBM组合使用的药剂在本文中被称为“另外的”药剂。

[0032] 抗体:如本文所用的术语“抗体”是指免疫球蛋白家族的多肽(或多肽的组),所述多肽(或多肽的组)能够非共价、可逆地并且特异性地结合抗原。例如,天然存在的IgG类型的“抗体”是包含由二硫键相互连接的至少两条重链(H)和两条轻链(L)的四聚体。每条重链由重链可变区(本文中缩写为VH)和重链恒定区组成。重链恒定区由三个结构域组成,即CH1、CH2和CH3。每条轻链由轻链可变区(本文中缩写为VL)和轻链恒定区组成。所述轻链恒定区由一个结构域(在本文缩写为CL)组成。VH和VL区可进一步细分为高变区,称为互补决定区(CDR),它们散布有称为框架区(FR)的较保守区。每个VH和VL由从氨基末端排到羧基末端按以下顺序排列的三个CDR和四个FR组成:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重链和轻链的可变区含有与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可以介导免疫球蛋白与宿主组织或因子的结合,这些宿主组织或因子包括免疫系统的各种细胞(例如,效应细胞)和经典补体系统的第一组分(Clq)。术语“抗体”包括但不限于:单克隆抗体、人抗体、人源化抗体、骆驼化(camelised)抗体、嵌合抗体、双特异性或多特异性抗体和抗独特型(抗Id)抗体(包括,例如,针对本披露的抗体的抗Id抗体)。这些抗体可以属于任何同种型/类型(例如,IgG、IgE、IgM、IgD、IgA和IgY)或亚类(例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)。

[0033] 将轻链和重链二者分成结构同源性区和功能同源性区。术语“恒定”和“可变”是在功能上使用。在这点上,应当理解轻链(VL)和重链(VH)部分的可变结构域均决定抗原识别和特异性。相反地,轻链(CL)和重链(CH1、CH2或CH3)的恒定结构域赋予重要生物学特性例如分泌、经胎盘移动性(transplacentalmobility)、Fc受体结合、补体结合等。按照惯例,恒定区结构域离抗体的抗原结合位点或者氨基末端越远,它的编号越大。N末端是可变区并且在C末端是恒定区;CH3结构域和CL结构域实际上分别包含重链和轻链的羧基末端。

[0034] 抗体片段:如本文所用,术语抗体的“抗体片段”是指抗体的一个或多个部分。在一些实施例中,这些部分是抗体的一个或多个接触结构域的一部分。在一些其他的实施例中,这些部分是抗原结合片段(其保留了非共价地、可逆地并且特异性地结合抗原的能力),有时在本文中被称为“抗原结合片段”、“其抗原结合片段”、“抗原结合部分”等。结合片段的实例包括但不限于单链Fv(scFv),Fab片段,由VL、VH、CL和CH1结构域组成的单价片段;F(ab)2片段,包含在铰链区通过二硫桥连接的两个Fab片段的二价片段;由VH和CH1结构域组成的Fd片段;由抗体的单臂的VL和VH结构域组成的Fv片段;由VH结构域组成的dAb片段(Ward等人,(1989)Nature[自然]341:544-546);以及分离的互补决定区(CDR)。因此,术语“抗体片段”涵盖抗体的蛋白水解片段(例如,Fab和F(ab)2片段)和包含抗体(例如,scFv)的一个或多个部分的工程化的蛋白质。

[0035] 抗体片段还可以掺入到单结构域抗体、大型抗体(maxibody)、微型抗体(minibody)、胞内抗体、双体抗体、三体抗体、四体抗体、v-NAR和bis-scFv中(参见例如,Hollinger和Hudson,2005Nature Biotechnology[自然生物技术]23:1126-1136)。可以将抗体片段移植到基于多肽例如III型纤连蛋白(Fn3)的支架中(参见美国专利号6,703,199,其描述了纤连蛋白多肽单体)。

[0036] 可以将抗体片段掺入包含一对串联Fv区段(例如,VH-CH1-VH-CH1)的单链分子中,与互补的轻链多肽(例如,VL-VC-VL-VC)一起形成一对抗原结合区(Zapata等人,1995,Protein Eng.[蛋白工程]8:1057-1062;和美国专利号5,641,870)。

[0037] 抗体编号系统:在本说明书中,除非另外说明,对抗体结构域中编号的氨基酸残基的参考基于EU编号系统。该系统最初由Edelman等人,1969,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA[美国国家科学院院刊]63:78-85设计并且由Kabat等人,1991,于Sequences of Proteins of Immunological Interest[具有免疫学重要性的蛋白质序列],美国国立卫生研究院美国卫生与人力资源服务部(US Department of Health and Human Services,NIH,USA)中做了详细描述。

[0038] 抗原结合模块:如本文所用的术语"抗原结合模块"或"ABM"是指MBM具有非共价地、可逆地并且特异性结合至抗原的能力的部分。ABM可以是基于免疫球蛋白的或基于非免疫球蛋白的。如本文所用,术语"ABM1"和"CD2 ABM"(等)是指特异性结合至人CD2的ABM,术语"ABM2"和"TAA1 ABM"(等)是指特异性结合至人肿瘤相关抗原的ABM,术语"ABM3"和"TMEA1 ABM"(等)是指特异性结合至人肿瘤微环境抗原的ABM,术语"ABM4"是指特异性结合至人T细胞受体(TCR)复合物的组分或次级T细胞信号传导分子的ABM,术语"ABM5"和"TAA2 ABM"(等)是指特异性结合至人肿瘤相关抗原的ABM,术语"ABM6"和"TMEA2 ABM"(等)是指特异性结合至人肿瘤微环境抗原的ABM,并且术语"TCR ABM"是指特异性结合至TCR复合物的组分的ABM4。术语ABM1、ABM2、ABM3、ABM4、ABM5和ABM6仅仅是为了方便而使用的,并不旨在传达MBM的任何特定构型。在一些实施例中,ABM4结合至CD3(本文中被称为"CD3 ABM"等)。因此,涉及ABM4和TCR ABM的披露也适用于CD3 ABM。

[0039] 抗原结合结构域:术语"抗原结合结构域(ABD)"是指分子具有非共价地、可逆地并且特异性地结合至抗原的能力的部分。示例性抗原结合结构域包括抗原结合片段和基于免疫球蛋白的支架和基于非免疫球蛋白的支架的部分,所述支架保留了非共价地、可逆地并且特异性地结合抗原的能力。如本文所用,术语"抗原结合结构域"涵盖了抗体片段,所述抗体片段保留了非共价地、可逆地并且特异性地结合抗原的能力。

[0040] 抗原结合片段:术语抗体的"抗原结合片段"是指抗体的部分,所述抗体保留了非共价地、可逆地并且特异性地结合至抗原的能力。

[0041] 缔合:术语"缔合"在MBM的上下文中是指两个或更多个多肽链之间的功能性关系。特别地,术语"缔合"意指两个或更多个多肽彼此缔合,例如,通过分子相互作用非共价缔合或通过一个或多个二硫桥或化学交联共价缔合,从而产生功能性MBM(例如BBM),其中MBM的ABM可以结合其各自的靶标。MBM中可能存在的缔合的实例包括(但不限于)Fc结构域中的Fc区之间的缔合(如在第7.3.1.5节中所述的同二聚体或异二聚体)、Fab或Fv中的VH区与VL区之间的缔合、以及Fab中的CH1与CL之间的缔合。

[0042] B细胞:如本文所用,术语"B细胞"是指B细胞谱系的细胞,所述细胞是淋巴细胞亚型的白细胞中的一个类型。B细胞的实例包括浆母细胞、浆细胞、淋巴浆细胞样细胞、记忆B细胞、滤泡B细胞、边缘区B细胞、B-1细胞、B-2细胞、和调节B细胞。

[0043] B细胞恶性肿瘤:如本文所用,B细胞恶性肿瘤是指B细胞的不受控增殖。B细胞恶性肿瘤的实例包括非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、霍奇金氏淋巴瘤、白血病、和骨髓瘤。例如,B细胞恶性肿瘤可以是但不限于:多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)/小淋巴细胞性淋

巴瘤(SLL)、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤(MCL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、边缘区淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤(瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症)、毛细胞白血病、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、原发性纵隔大B细胞淋巴瘤、纵隔灰区淋巴瘤(MGZL)、脾边缘区B细胞淋巴瘤、MALT的结外边缘区B细胞淋巴瘤、结节边缘区B细胞淋巴瘤、和原发性渗出性淋巴瘤、和浆细胞样树突状细胞瘤。

[0044] BCMA:如本文所用,术语“BCMA”是指B细胞成熟抗原。BCMA(也称为TNFRSF17、BCM或CD269)是肿瘤坏死受体(TNFR)家族的成员,并且主要在终末分化的B细胞(例如记忆B细胞和浆细胞)上表达。其配体包括B细胞活化因子(BAFF)和增殖诱导配体(APRIL)。蛋白质BCMA由基因TNFRSF17编码。示例性BCMA序列可获得于Uniprot数据库,登录号为Q02223。

[0045] 双特异性结合分子:术语“双特异性结合分子”或“BBM”是指特异性结合至两个抗原并且包含两个或更多个ABM的分子。代表性BBM示出在图1B-1AH中。BBM可包含一个、两个、三个、四个或甚至更多个多肽链。

[0046] 结合序列:参考表11、14-20和22-23(包括其子部分),术语“结合序列”意指具有一整组该表所示的CDR、VH-VL对、或scFv的ABM。

[0047] 二价:在抗原结合分子(例如,BBM)的上下文中,如本文所用的术语“二价”是指具有两个抗原结合结构域的抗原结合分子。

[0048] 癌症:术语“癌症”是指以异常细胞的不受控(并且常常是迅速的)生长为特征的疾病。癌细胞可以局部或通过血流和淋巴系统扩散到身体的其他部位。本文描述了各种癌症的实例,这些实例包括但不限于血液癌症诸如淋巴瘤、白血病和多发性骨髓瘤,以及非血液癌症诸如卵巢癌、肺癌、胃癌、乳腺癌、肝癌、胰腺癌、皮肤癌、恶性黑色素瘤、头颈癌、肉瘤、胆管癌、膀胱癌、肾癌、结肠癌、胎盘绒毛膜癌、宫颈癌、睾丸癌和子宫癌。

[0049] CD3:术语“CD3”或“分化簇3”是指T细胞受体的分化簇3共受体。CD3有助于活化细胞毒性T细胞(例如,CD8+初始T细胞)和辅助性T细胞(例如,CD4+初始T细胞)并且由四条不同的链构成:一条CD3γ链(例如,Genbank登录号NM_000073和MP_000064(人))、一条CD3δ链(例如,Genbank登录号NM_000732、NM_001040651、NP_00732和NP_001035741(人))、和两条CD3ε链(例如,Genbank登录号NM_000733和NP_00724(人))。CD3的链是含有单个细胞外免疫球蛋白结构域的免疫球蛋白超家族的高度相关的细胞表面蛋白。CD3分子与T细胞受体(TCR)和ζ链缔合以形成T细胞受体(TCR)复合物,所述复合物的作用是在T淋巴细胞中产生活化信号。

[0050] 除非明确地另有说明,否则在本申请中对CD3的引用可以是指CD3共受体、CD3共受体复合物、或CD3共受体复合物的任何多肽链。

[0051] 嵌合抗体:术语“嵌合抗体”(或其抗原结合片段)是抗体分子(或其抗原结合片段),其中(a)所述恒定区或其部分被改变、置换或更换,使得所述抗原结合位点(可变区)与不同或改变的类型、效应子功能和/或种类的恒定区连接,或者与赋予嵌合抗体新特性的完全不同的分子(例如酶、毒素、激素、生长因子、药物等)连接;或(b)可变区或其部分被改变、置换或更换为具有不同或改变的抗原特异性的可变区。例如,可以通过用来自人免疫球蛋白的恒定区替换其恒定区来修饰小鼠抗体。由于被人恒定区置换,嵌合抗体可以保留其识别抗原的特异性,同时与原始小鼠抗体相比在人体中具有降低的抗原性。

[0052] 组合:如本文所用,“组合”施用意指在受试者患病期间将两种(或更多种)不同的

治疗(例如,两种如本文所述的BBM)递送至受试者,例如在受试者被诊断患有病症后并且在所述病症被治愈或清除前或者在由于其他原因终止治疗前递送两种或多种治疗。

[0053] 互补决定区:如本文所用,术语“互补决定区”或“CDR”是指抗体可变区内的赋予抗原特异性和结合亲和力的氨基酸的序列。例如,一般来说,每个重链可变区中存在三种CDR(例如,CDR-H1、CDR-H2、和CDR-H3),并且每个轻链可变区中存在三种CDR(CDR-L1、CDR-L2、和CDR-L3)。给定CDR的精确氨基酸序列边界可以使用许多熟知方案中的任一种来确定,这些方案包括由以下文献描述的那些:Kabat等人,1991,“Sequences of Proteins of Immunological Interest”[具有免疫学重要性的蛋白序列],第5版,美国国立卫生研究院,公共卫生事业部,马里兰州贝塞斯达市(“卡巴特”编号方案);Al-Lazikani等人,1997,JMB 273:927-948(“乔西亚”编号方案)和ImMunoGenTics(IMGT)编号(Lefranc,1999,The Immunologist[免疫学者]7:132-136(1999);Lefranc等人,2003,Dev.Comp.Immunol.[发育免疫学与比较免疫学]27:55-77(“IMGT”编号方案)。例如,对于经典形式,根据卡巴特,将重链可变结构域(VH)中的CDR氨基酸残基编号为31-35(CDR-H1)、50-65(CDR-H2)和95-102(CDR-H3);并且轻链可变结构域(VL)中的CDR氨基酸残基编号为24-34(CDR-L1)、50-56(CDR-L2)和89-97(CDR-L3)。根据乔西亚,将VH中的CDR氨基酸编号为26-32(CDR-H1)、52-56(CDR-H2)和95-102(CDR-H3);并且VL中的氨基酸残基编号为26-32(CDR-L1)、50-52(CDR-L2)和91-96(CDR-L3)。通过结合卡巴特和乔西亚的CDR定义,CDR由人VH中的氨基酸残基26-35(CDR-H1)、50-65(CDR-H2)和95-102(CDR-H3)和人VL中的氨基酸残基24-34(CDR-L1)、50-56(CDR-L2)和89-97(CDR-L3)组成。根据IMGT,将VH中的CDR氨基酸残基编号为约26-35(CDR-H1)、51-57(CDR-H2)和93-102(CDR-H3),并将VL中的CDR氨基酸残基编号为约27-32(CDR-L1)、50-52(CDR-L2)和89-97(CDR-L3)(根据“卡巴特”编号)。根据IMGT,抗体的CDR区可以使用程序IMGT/DomainGap Align测定。

[0054] 并行:术语“并行”不限于在完全相同的时间施用疗法(例如,预防剂或治疗剂),而是意指将包含MBM或ADC的药物组合物以一种顺序并在一定时间间隔内向受试者施用,使得所述分子可以与一种或多种另外的疗法一起发挥作用,以提供增加的益处(与如果以其他方式施用它们时相比)。

[0055] 保守序列修饰:术语“保守序列修饰”是指不显著影响或改变MBM或其组分(例如,ABM或Fc区)的结合特征的氨基酸修饰。此类保守修饰包括氨基酸取代、添加和缺失。可以通过标准技术,例如定点诱变和PCR介导的诱变将修饰引入MBM中。保守氨基酸取代是其中氨基酸残基被具有类似侧链的氨基酸残基置换的取代。具有类似侧链的氨基酸残基的家族已在本领域中进行了定义。这些家族包括具有以下项的氨基酸:碱性侧链(例如赖氨酸、精氨酸、组氨酸)、酸性侧链(例如天冬氨酸、谷氨酸)、不带电荷的极性侧链(例如甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸、色氨酸)、非极性的侧链(例如丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸)、β-分支侧链(例如苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)以及芳香族侧链(例如酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)。因此,MBM中的一个或多个氨基酸残基可以用来自相同侧链家族的其他氨基酸残基来置换,并且可以测试所述改变的MBM的例如与靶分子的结合和/或有效异二聚化和/或效应子功能。

[0056] 双体抗体:如本文所用,术语“双体抗体”是指具有两个抗原结合位点的小抗体片段,其典型地由scFv链的配对形成。每个scFv包含连接至相同多肽链(VH-VL,其中VH位于VL

的N-末端或C-末端)中的轻链可变结构域(VL)的重链可变结构域(VH)。不同于典型的scFv(其中VH和VL通过接头分离,所述接头允许相同多肽链上的VH和VL配对并形成抗原结合结构域),双体抗体典型地包含接头,但所述接头太短不足以允许相同链上的VH和VL结构域配对,从而迫使VH和VL结构域与另一条链的互补结构域配对并产生了两个抗原结合位点。双体抗体更全面地描绘于以下文献中:例如,EP 404,097;WO 93/11161;和Hollinger等人,1993,Proc.Natl.Acad.Sci.USA[美国国家科学院院刊]90:6444-6448。

[0057] dsFv:术语"dsFv"是指二硫键稳定型Fv片段。在dsFv中,VH和VL通过结构域间二硫键连接。为产生此类分子,将VH和VL的框架区中的各一个氨基酸突变为半胱氨酸,其反过来形成稳定的链间二硫键。典型地,VH中的位置44和VL中的位置100突变为半胱氨酸。参见Brinkmann,2010,Antibody Engineering[抗体工程化]181-189,DOI:10.1007/978-3-642-01147-4_14。术语dsFv涵盖所谓的dsFv(其中VH和VL通过链间二硫键而不是接头肽连接的分子)或scdsFv(其中VH和VL通过接头和链间二硫键连接的分子)。

[0058] 效应子功能:术语"效应子功能"是指抗体分子的活性,其是由通过抗体的结构域而不是抗原结合结构域的结合介导的,通常由效应分子的结合介导的。效应子功能包括补体介导的效应子功能,其是由例如该补体的C1组分与该抗体的结合介导的。补体的活化在细胞病原体的调理作用和裂解中是重要的。补体的活化还刺激炎症应答并且可参与自身免疫性超敏反应。效应子功能还包括Fc受体(FcR)介导的效应子功能,其可由抗体的恒定结构域与Fc受体(FcR)的结合引发。抗体与细胞表面上的Fc受体的结合触发许多重要的和多种的生物应答,包括抗体包覆的颗粒的吞噬和破坏、免疫复合物的清除、杀伤细胞对抗体包覆的靶细胞的溶解(称为抗体依赖性细胞介导的细胞毒性,或ADCC)、炎症介质的释放、胎盘转移以及免疫球蛋白产生的控制。抗体的效应子功能可以通过改变例如,增强或减少抗体对效应分子如Fc受体或补体组分的亲和力来改变。通常将通过修饰效应分子结合位点来改变结合亲和力,并且在此情况下,定位感兴趣的位点并以合适的方式修饰至少部分位点是适宜的。还设想,针对效应分子的抗体上的结合位点的改变不需要显著地改变整体结合亲和力,但可以改变相互作用的几何形状,导致效应子机制无效,如在非生产性结合中一样。进一步设想的是,效应子功能还可以通过修饰不直接参与效应分子结合但是以其他方式参与效应子功能的性能的位点来改变。

[0059] 表位:表位或抗原决定簇是抗原的部分,所述抗原可被如本文所述的抗体或其他的抗原结合部分识别。表位可以是线性的或构象型的。

[0060] Fab:如本文所用,"Fab"或"Fab区"是指包含VH、CH1、VL、和CL免疫球蛋白结构域的多肽区。这些术语可以指单独的这一区域,或指在本披露的抗原结合分子的背景中的这一区域。

[0061] 通过附接至VH结构域的CH1结构域与附接至VL结构域的CL结构域的缔合,形成了Fab结构域。所述VH结构域与所述VL结构域配对以构成Fv区,并且所述CH1结构域与所述CL结构域配对以进一步稳定结合模块。两个恒定结构域之间的二硫键可进一步稳定Fab结构域。

[0062] Fab区可通过免疫球蛋白分子的蛋白水解切割(例如,使用酶例如木瓜蛋白酶)或通过重组表达来产生。在天然免疫球蛋白分子中,通过两条不同的多肽链的缔合(例如,一条链上的VH-CH1与另一条链上的VL-CL缔合),形成了Fab。所述Fab区典型地重组表达,典型

地在两条多肽链上,尽管单链Fab在本文中也考虑在内。

[0063] Fc结构域:术语“Fc结构域”是指一对缔合的Fc区。这两个Fc区二聚化以产生Fc结构域。Fc结构域中的两个Fc区可以是相同的(此类Fc结构域本文中被称为“Fc同型二聚体”)或彼此不同的(此类Fc结构域本文中被称为“Fc异二聚体”)。

[0064] Fc区:如本文所用,术语“Fc区”或“Fc链”是指包含IgG分子的CH2-CH3结构域的多肽,并且在一些情况下,包括铰链。在人IgG1的EU编号中,所述CH2-CH3结构域包含氨基酸231至氨基酸447,并且所述铰链是氨基酸216至氨基酸230。因此,“Fc区”的定义包括氨基酸231-447(CH2-CH3)或216-447(铰链-CH2-CH3)、或其片段。在此上下文中的“Fc片段”可含有来自N-末端和C-末端中的一者或两者的更少的氨基酸,但仍然保留了与另一Fc区形成二聚体的能力,所述能力是如使用标准方法(通常基于尺寸)可检测的(例如,非变性色谱、尺寸排阻色谱)。人IgG Fc区在本披露中具有特定的用途,并且可以是来自人IgG1、IgG2或IgG4的Fc区。

[0065] Fv:术语“Fv”是指可从免疫球蛋白衍生的最小抗体片段,其含有完整的靶识别和结合位点。该区域由以紧密、非共价缔合的一个重链和一个轻链可变结构域的二聚体(VH-VL二聚体)组成。在该构型中,每个可变结构域的三个CDR相互作用以限定VH-VL二聚体表面上的靶结合位点。通常,六种CDR赋予靶标对抗体的结合特异性。然而,在一些情况下,甚至单一可变结构域(或仅包含对靶标具有特异性的三种CDR的Fv的一半)也可具有识别并结合靶标的能力。在本文中对VH-VL二聚体的引用并不旨在传达任何特定构型。通过举例但不限制的方式,所述VH和VL可以以本文所述的任何构型结合在一起形成半抗体,或者可以各自存在于单独的半抗体上,并且当单独的半抗体缔合时结合在一起形成抗原结合结构域,例如形成本披露的BBM。当存在于单一多肽链(例如,scFv)上时,所述VH是所述VL的N-末端或C-末端。

[0066] 半抗体:术语“半抗体”是指包含至少一个ABM或一条ABM链并且可以与包含ABM或ABM链的另一个分子通过例如二硫桥或分子相互作用(例如,Fc异二聚体之间的杵臼结构相互作用)缔合的分子。半抗体可以由一条多肽链或多于一条多肽链(例如,Fab的两条多肽链)组成。在一个实施例中,半抗体包含Fc区。

[0067] 半抗体的实例是包含抗体(例如,IgG抗体)的重链和轻链的分子。半抗体的另一实例是包含第一多肽和第二多肽的分子,所述第一多肽包含VL结构域和CL结构域,所述第二多肽包含VH结构域、CH1结构域、铰链结构域、CH2结构域、和CH3结构域,其中VL和VH结构域形成ABM。半抗体的又一实例是包含scFv结构域、CH2结构域和CH3结构域的多肽。

[0068] 半抗体可能包括多于一个ABM,例如包含(以从N-末端至C-末端的顺序)scFv结构域、CH2结构域、CH3结构域、和另一scFv结构域的半抗体。

[0069] 半抗体还可能包括ABM链,当与在另一个半抗体中的另一条ABM链缔合时,所述ABM链形成了完整的ABM。

[0070] 因此,MBM(例如BBM)可以包含一个,更典型地两个,或甚至多于两个半抗体,并且半抗体可以包含一个或多个ABM或一条或多条ABM链。

[0071] 在一些MBM中,第一半抗体将与第二半抗体缔合,例如,异二聚化。在其他的MBM中,第一半抗体将共价连接至第二半抗体,例如通过二硫桥或化学交联。在又其他的MBM中,第一半抗体将与第二半抗体通过共价附接和非共价相互作用,例如二硫桥和杵臼结构相互作

用缔合。

[0072] 术语“半抗体”仅旨在用于描述性目的并且不表示特定构型或生产方法。半抗体作为“第一”半抗体、“第二”半抗体、“左”半抗体、“右”半抗体等的描述仅仅是为了方便起见和描述性目的。

[0073] 臼(Hole):在杵臼结构的上下文中,“臼(hole)”是指至少一条氨基酸侧链,其凹进第一Fc链的界面并且因此可定位在第二Fc链的相邻交界表面上的互补性“杵(knob)”中,从而稳定Fc异二聚体,并且从而例如相比于Fc同型二聚体,更有利于Fc异二聚体形成。

[0074] 宿主细胞或重组宿主细胞:术语“宿主细胞”或“重组宿主细胞”是指例如,通过引入异源核酸,进行基因工程化的细胞。应当理解,这种术语不仅意指特定的受试者细胞,而且意指这种细胞的子代。因为某些变化可在后代中由于突变或环境影响而发生,这种子代可能在事实上与亲代细胞不同,但是仍然包括在如本文所用的术语“宿主细胞”范围内。宿主细胞例如在染色体外异源表达载体上可以瞬时地携带异源核酸,或例如通过将异源核酸整合进宿主细胞基因组稳定地携带异源核酸。为了表达本披露的MBM的目的,宿主细胞可以是哺乳动物来源的细胞系或具有哺乳动物样特征的细胞系,如猴肾细胞(COS,例如,COS-1、COS-7)、HEK293、幼仓鼠肾(BHK,例如,BHK21)、中国仓鼠卵巢(CHO)、NSO、PerC6、BSC-1、人肝细胞癌细胞(例如,Hep G2)、SP2/0、HeLa、马-达氏牛肾(MDBK)、骨髓瘤和淋巴瘤细胞、或其衍生物和/或工程化的变体。工程化的变体包括,例如,聚糖谱(glycan profile)修饰的和/或位点特异性整合位点衍生物。

[0075] 人抗体:如本文所用,术语“人抗体”包括具有可变区的抗体,其中框架区和CDR区两者均衍生自人来源的序列。此外,如果抗体含有恒定区,则所述恒定区也衍生自此类人序列,例如人种系序列或人种系序列的突变形式,或者含有衍生自人框架序列分析的共有框架序列的抗体,例如如以下文献中所述:Knappik等人,2000,J Mol Biol[分子生物学杂志]296,57-86。免疫球蛋白可变结构域(例如,CDR)的结构和位置可以使用熟知的编号方案(例如,卡巴特编号方案、乔西亚编号方案、或卡巴特和乔西亚的组合)来定义(参见例如,Lazikani等人,1997,J.Mol.Bio.[分子生物学杂志]273:927 948;Kabat等人,1991,Sequences of Proteins of Immunological Interest[具有免疫学重要性的蛋白质序列],第5版,NIH公开号91-3242美国卫生与人力资源服务部;Chothia等人,1987,J.Mol.Biol.[分子生物学杂志]196:901-917;Chothia等人,1989,Nature[自然]342:877-883)。

[0076] 人抗体可以包括不是由人序列编码的氨基酸残基(例如,通过在体外随机诱变或位点特异性诱变、或通过在体内体细胞突变、或保守取代来引入突变以促进稳定性或生产)。然而,如本文所用,术语“人抗体”不旨在包括其中衍生自另一种哺乳动物物种(例如小鼠)种系的CDR序列已被移植到人类框架序列中的抗体。

[0077] 人源化:术语非人(例如,鼠)抗体的“人源化”形式是含有源自非人免疫球蛋白的最小序列的嵌合抗体。在大多数情况下,人源化抗体是人类免疫球蛋白(受者抗体),其中来自受者高变区的残基被来自非人类物种(例如小鼠、大鼠、兔或非人类灵长类动物)的具有所需特异性、亲和力和容量的高变区(供者抗体)的残基置换。在一些情况下,人免疫球蛋白的框架区(FR)残基由相应非人类残基置换。此外,人源化抗体可包含在受者抗体或供者抗体中未发现的残基。进行这些修饰以进一步改善抗体性能。通常,人源化抗体将包含基本上

所有如下项:至少一个,典型地两个可变结构域,其中所有或基本上所有高变环对应于非人类免疫球蛋白的那些高变环,且所有或基本上所有FR是人类免疫球蛋白序列的那些FR。人源化抗体任选地还包含免疫球蛋白恒定区(Fc),典型地人免疫球蛋白恒定区的至少一部分。有关进一步的细节,参见Jones等人,1986,Nature[自然]321:522-525;Riechmann等人,1988,Nature[自然]332:323-329;和Presta,1992,Curr.Op.Struct.Biol.[当前结构生物学观点]2:593-596。另参见以下评论文章和其中引用的参考文献:Vaswani和Hamilton,1998,Ann.Allergy,Asthma&Immunol.[过敏、哮喘和免疫学年鉴]1:105-115;Harris,1995,Biochem.Soc.Transactions[生化学会会刊]23:1035-1038;Hurle和Gross,1994,Curr.Op.Biotech.[当前生物技术观点]5:428-433。

[0078] 杵(Knob):在杵臼结构的上下文中,"杵(knob)"是指至少一条氨基酸侧链,其从第一Fc链的表面突出并且因此可定位于第二Fc链的界面上的互补性"臼"中,从而稳定所述Fc异二聚体,并且从而例如相比于Fc同型二聚体,更有利于Fc异二聚体形成。

[0079] 杵臼(Knobs and holes)(或杵臼结构(knobs-into-holes)):Fc异二聚化的一个机制在本领域中通常称为"杵臼(knobs and holes)"、或"杵臼结构(knob-in-holes)"、或"杵臼结构(knobs-into-holes)"。这些术语是指产生空间影响以有利于Fc异二聚体(相比于Fc同型二聚体)形成的氨基酸突变,如以下所描述,例如Ridgway等人,1996,Protein Engineering[蛋白质工程]9(7):617;Atwell等人,1997,J.Mol.Biol.[分子生物学杂志]270:26;和美国专利号8,216,805。杵臼结构突变可以与其他策略组合以改善异二聚化,例如,如在第7.3.1.6节中所述。

[0080] 单克隆抗体:如本文所用,术语"单克隆抗体"是指衍生自相同遗传来源的多肽,包括抗体、抗体片段、分子(包括BBM)等。

[0081] 多特异性结合分子:术语"多特异性结合分子"或"MBM"是指特异性结合至至少两个抗原并包含两个或更多个抗原结合结构域的分子。所述抗原结合结构域可以各自独立地是抗体片段(例如,scFv、Fab、纳米抗体)、配体、或非抗体衍生的结合物(例如,纤连蛋白、Fynomer、DARPin)。

[0082] 突变或修饰:在多肽的伯氨基酸序列的上下文中,术语"修饰"和"突变"是指相对于参考多肽而言多肽序列中的氨基酸取代、插入、和/或缺失。另外,术语"修饰"进一步涵盖对氨基酸残基的改变,例如通过化学缀合(例如,药物或聚乙二醇部分的化学缀合)或翻译后修饰(例如,糖基化)。

[0083] 核酸:术语"核酸"在本文中可与术语"多核苷酸"互换使用,并且是指呈单链或双链形式的脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸及其聚合物。该术语涵盖含有已知核苷酸类似物或经修饰的骨架残基或连接的核酸,这些核酸是合成的、天然存在的和非天然存在的,具有与参考核酸类似的结合特性,并且以类似于参考核苷酸的方式代谢。此类类似物的实例包括但不限于硫代磷酸酯、氨基磷酸酯、甲基膦酸酯、手性-甲基膦酸酯、2-O-甲基核糖核苷酸、和肽-核酸(PNA)。

[0084] 除非另外指出,否则特定的核酸序列还隐含地涵盖其保守修饰的变体(例如,简并密码子取代)和互补序列,以及明确指明的序列。具体地,如下文详述,简并密码子取代可以通过产生如下序列而实现,在这些序列中,一个或多个所选择的(或全部)密码子的第三位被混合碱基和/或脱氧肌苷残基取代(Batzer等人,(1991)Nucleic Acid Res.[核酸研究]

19:5081;Ohtsuka等人,(1985)J.Biol.Chem.[生物化学杂志]260:2605-2608;和Rossolini等人,(1994)Mol.Cell.Probes[分子与细胞探针]8:91-98)。

[0085] 可操作地连接:术语“可操作地连接”是指两个或更多个肽或多肽结构域或核酸(例如,DNA)区段之间的功能性关系。在融合蛋白或其他多肽的上下文中,术语“可操作地连接”意指连接两个或更多个氨基酸区段从而产生功能多肽。例如,在本披露的MBM的上下文中,单独的ABM(或ABM的链)可以通过肽接头序列。在编码融合蛋白的核酸,如本披露的MBM的多肽链的上下文中,“可操作地连接”意指连接两个核酸使得由所述两个核酸编码的氨基酸序列保持在框内。在转录调节的上下文中,术语是指转录调节序列与转录序列的功能性关系。例如,如果启动子或增强子序列在适当的宿主细胞或其他表达系统中刺激或调节编码序列的转录,则所述启动子或增强子序列可操作地连接至编码序列。

[0086] 多肽和蛋白质:术语“多肽”和“蛋白质”在本文中可互换使用来指氨基酸残基的聚合物。术语涵盖氨基酸聚合物,其中一个或多个氨基酸残基是相应天然存在的氨基酸的人工化学模拟物,以及适用于天然存在的氨基酸聚合物和非天然存在的氨基酸聚合物。另外,术语涵盖例如通过一个或多个侧链或末端的合成衍生化、糖基化、聚乙二醇化、循环排列、环化、连接至其他分子的接头、融合至蛋白质或蛋白质结构域、和添加肽标签或肽标记来衍生化的氨基酸聚合物。

[0087] 识别:如本文所用,术语“识别”是指发现并与其表位相互作用(例如,结合)的ABM。

[0088] 序列同一性:两个相似的序列(例如,抗体可变结构域)的序列同一性可以通过算法,例如以下的算法测量:Smith,T.F.和Waterman,M.S.(1981)“Comparison Of Biosequences[生物序列比对],”Adv.Appl.Math.[应用数学进展]2:482[局部同源性算法(local homology algorithm)];Needleman,S.B.和Wunsch,CD.(1970)“A General Method Applicable To The Search For Similarities In The Amino Acid Sequence Of Two Proteins[适用于寻找两种蛋白质氨基酸序列相似性的通用方法],”J.Mol.Biol.[分子生物学杂志]48:443[同源比对算法(homology alignment algorithm)],Pearson,W.R.和Lipman,D.J.(1988)“Improved Tools For Biological Sequence Comparison[改进的生物序列比对工具],”Proc.Natl.Acad.Sci.(U.S.A.)[国家科学院院刊](美国)85:2444[寻找相似性方法(search for similarity method)];或Altschul,S.F.等人,(1990)“Basic Local Alignment Search Tool[基本局部比对搜索工具],”J.Mol.Biol.[分子生物学杂志]215:403-10,“BLAST”算法(the“BLAST”algorithm),参见blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi。当使用任一前述算法时,使用了默认参数(针对窗口长度、空位罚分等)。在一个实施例中,使用BLAST算法,使用默认参数,计算序列同一性。

[0089] 任选地,在长度为至少约50个核苷酸(或在肽或多肽的情况下,至少约10个氨基酸)的区域上测定同一性,或者在一些情况下,在长度为100至500个或1000个或更多个核苷酸(或者20、50、200或更多个氨基酸)的区域上测定同一性。在一些实施例中,同一性是在确定的结构域(例如,抗体的VH或VL)上测定的。除非另有说明,两个序列之间的序列同一性在所述两个序列中更短一个的整个长度上测定。

[0090] 单链Fab或scFab:术语“单链Fab”和“scFab”意指多肽,所述多肽包含抗体重链可变结构域(VH)、抗体恒定结构域1(CH1)、抗体轻链可变结构域(VL)、抗体轻链恒定结构域(CL)和接头,使得所述VH和VL与彼此缔合并且所述CH1和CL与彼此缔合。在一些实施例中,

抗体结构域和接头在N-末端至C-末端的方向上具有以下顺序之一:a)VH-CH1-接头-VL-CL,b)VL-CL-接头-VH-CH1,c)VH-CL-接头-VL-CH1或d)VL-CH1-接头-VH-CL。所述接头可以是具有至少30个氨基酸,例如32个与50个之间的氨基酸的多肽。所述单链Fab通过CL结构域和CH1结构域之间的天然二硫键稳定化。

[0091] 单链Fv或scFv:如本文所用的术语"单链Fv"或"scFv"是指包含抗体的VH和VL结构域的抗体片段,其中这些结构域存在于单一多肽链中。所述Fv多肽可以进一步在VH与VL结构域之间包含多肽接头,所述多肽接头使scFv能够形成抗原结合所希望的结构。关于scFv的综述,参见Plückthun,于The Pharmacology of Monoclonal Antibodies[单克隆抗体药理学],第113卷,Rosenburg和Moore编,(1994)Springer-Verlag[施普林格],纽约,第269-315页。

[0092] 特异性地(或选择性地)结合:术语"特异性地(或选择性地)结合"至抗原或表位是指结合反应,其决定着蛋白质和其他生物制剂的异质群体中同源抗原或表位的存在。结合反应可以但不必由抗体或抗体片段介导,而是也可以由例如第7.2节所述的任何类型的ABM介导,诸如配体、DARPin等。ABM通常也具有小于5×10^{-2}M、小于10^{-2}M、小于5×10^{-3}M、小于10^{-3}M、小于5×10^{-4}M、小于10^{-4}M、小于5×10^{-5}M、小于10^{-5}M、小于5×10^{-6}M、小于10^{-6}M、小于5×10^{-7}M、小于10^{-7}M、小于5×10^{-8}M、小于10^{-8}M、小于5×10^{-9}M或小于10^{-9}M的解离速率常数(KD)(koff/kon),并且以大于其结合至非特异性抗原(例如HSA)的亲和力至少两倍的亲和力结合至靶抗原。术语"特异性结合"不排除跨物种反应性。例如,"特异性结合"至来自一个物种的抗原的抗原结合模块(例如,抗体的抗原结合片段)还可"特异性结合"至一个或多个其他的物种中的所述抗原。因此,此类跨物种反应性本身不改变抗原结合模块作为"特异性"结合物的分类。在某些实施例中,特异性结合至人抗原的抗原结合模块(例如,ABM1、ABM2、ABM3、ABM4、ABM5和/或ABM6)与一个或多个非人哺乳动物物种,例如,灵长类动物物种(包括但不限于食蟹猴(Macaca fascicularis)、普通猕猴(Macaca mulatta)和豚尾猴(Macaca nemestrina)中的一个或多个)或啮齿动物物种(例如,小鼠(Mus musculus))具有跨物种反应性。在其他实施例中,抗原结合模块(例如ABM1、ABM2、ABM3、ABM4、ABM5和/或ABM6)不具有跨物种反应性。

[0093] 受试者:术语"受试者"包括人类和非人类动物。非人动物包括所有脊椎动物,例如哺乳动物和非哺乳动物,如非人灵长类、绵羊、狗、牛、鸡、两栖动物、和爬行动物。除非在指出时,否则术语"患者"或"受试者"在本文中可互换地使用。

[0094] VH结构域的串联:如本文所用,术语"VH结构域(或VH)的串联"是指一串VH结构域,其由抗体的许多相同的VH结构域组成。VH结构域中的每一个(除了串联的末端的最后一个)的C-末端均连接至(使用或不使用接头)另一个VH结构域的N-末端。串联具有至少2个VH结构域,并且在MBM的具体实施例中具有3、4、5、6、7、8、9、或10个VH结构域。VH的串联可以通过使用重组方法(使用或不使用接头)以所希望的顺序连接每个VH结构域的编码核酸(这确保了所述核酸被制备为单一多肽链)来产生(例如,如第7.3.3节所述)。所述串联中的第一VH结构域的N-末端被定义为所述串联的N-末端,而所述串联中的最后的VH结构域的C-末端被定义为所述串联的C-末端。

[0095] VL结构域的串联:如本文所用,术语"VL结构域(或VL)的串联"是指一串VL结构域,其由抗体的许多相同的VL结构域组成。VL结构域中的每一个(除了串联的末端的最后一个)

的C-末端连接至(使用或不使用接头)另一个VL的N-末端。串联具有至少2个VL结构域,并且在具体的实施例中,MBM具有3、4、5、6、7、8、9、或10个VL结构域。VL的串联可以通过使用重组方法(使用或不使用接头)以所希望的顺序连接每个VL结构域的编码核酸(这确保了所述核酸被制备为单一多肽链)来产生(例如,如第7.3.3节所述)。所述串联中的第一VL结构域的N-末端被定义为所述串联的N-末端,而所述串联中的最后的VL结构域的C-末端被定义为所述串联的C-末端。

[0096] 靶抗原:如本文所用,"靶抗原"是指非共价地、可逆地并且特异性地被抗原结合结构域结合的分子。

[0097] 次级T细胞信号传导分子:术语"次级T细胞信号传导分子"是指在T细胞与辅助细胞之间接合的细胞表面受体或配体,导致对当T细胞受体("TCR")识别辅助细胞诸如抗原呈递细胞上的抗原时所产生的信号的调节(这种信号在本文中称为"初级"T细胞信号)。因此,次级T细胞信号传导分子可以抑制初级T细胞信号,或者它可以与初级T细胞信号结合并增强对初级T细胞信号的应答。增强对初级信号的应答的一个这样的实例是共刺激。在不存在共刺激时,TCR的接合可导致无反应性或凋亡,但当共刺激途径被激活时,T细胞经历增殖和分化。示例性次级T细胞信号传导分子包括CD27、CD28、CD30、CD40L、CD150、CD160、CD226、CD244、BTLA、BTN3A1、B7-1、CTLA4、DR3、GITR、HVEM、ICOS、LAG3、LAIR1、LIGHT、OX40、PD1、PDL1、PDL2、TIGIT、TIM1、TIM2、TIM3、VISTA、CD70和4-1BB。

[0098] 四价:术语"四价"是指具有四个ABM的MBM(例如,BBM)。在某些实施例中,四价BBM通常具有各自特异性结合至第一抗原的两个ABM和各自特异性结合至第二抗原的两个ABM,但是考虑了其他构型,其中三个ABM特异性结合至一个抗原并且一个ABM特异性结合至不同的抗原。四价构型的实例示意性地示出在图1AA-1AH中。

[0099] 治疗有效量:"治疗有效量"是指以必要的剂量并且持续必要的时间段有效实现所需治疗结果的量。

[0100] 治疗(Treat、Treatment和Treating):如本文所用,术语"治疗(treat、treatment和treating)"是指由施用一种或多种本披露的MBM(例如,BBM)导致的疾病或病症(例如增殖性病症)的进展、严重性和/或持续时间的减少或缓解,或者病症的一种或多种症状(例如,一种或多种可辨别的症状)的缓解。在一些实施例中,术语"治疗(treat、treatment和treating)"是指改善病症的至少一种可测量的物理参数,如肿瘤的生长,这不一定是患者可辨别的。在其他实施例中,术语"治疗(treat、treatment和treating)"是指通过例如稳定可辨别的症状来物理地,或通过例如稳定物理参数来生理地,或通过两者,抑制病症的进展。在一些实施例中,术语"治疗(treat、treatment和treating)"可以是指减少或稳定肿瘤大小或癌细胞计数。

[0101] 三价:术语"三价"是指具有三个ABM的MBM(例如,BBM)。三价BBM具有结合至一个抗原的两个ABM和结合至不同抗原的一个ABM。三价构型的实例示意性地示出在图1G-1Z中。

[0102] 肿瘤:术语"肿瘤"可与本文中的术语"癌症"互换使用,例如,两个术语均涵盖实体和液体瘤,例如弥漫型或循环肿瘤。如本文所用,术语"癌症"或"肿瘤"包括恶化前以及恶性癌症和肿瘤。

[0103] 肿瘤相关抗原:术语"肿瘤相关抗原"或"TAA"是指在癌细胞表面上完全或作为片段(例如,MHC/肽)表达的分子(典型地是蛋白质、碳水化合物、脂质或它们的一些组合),并

且其可用于优先将药理学药剂靶向癌细胞。在一些实施例中，TAA是由正常细胞和癌细胞两者表达的标记物，例如谱系标记物，例如B细胞上的CD19。在一些实施例中，TAA是与正常细胞相比在癌细胞中过表达的细胞表面分子，例如，与正常细胞相比，1倍过表达、2倍过表达、3倍过表达或更多。在一些实施例中，TAA是在癌细胞中不适当合成的细胞表面分子，例如，与正常细胞上表达的分子相比含有缺失、添加或突变的分子。在一些实施例中，TAA将仅在癌细胞的细胞表面上完全或作为片段(例如，MHC/肽)表达，并且不在正常细胞的表面上合成或表达。因此，术语“TAA”涵盖对癌细胞特异的抗原，有时在本领域中称为肿瘤特异性抗原(“TSA”)。

[0104] 肿瘤微环境抗原：术语“肿瘤微环境抗原”或“TMEA”是指下述分子(通常为蛋白质、碳水化合物、脂质或它们的一些组合)：其完整地或作为片段(例如，MHC/肽)在肿瘤微环境中的非癌细胞的表面上表达或由肿瘤微环境中的细胞分泌，并且可用于将药理学药剂优先靶向肿瘤微环境。在一些实施例中，TMEA是与肿瘤微环境外部相比在肿瘤微环境中过表达的细胞表面分子，例如，与肿瘤微环境外部相比过表达1倍、过表达2倍、过表达3倍或更多倍。

[0105] 可变区：如本文所用，“可变区”或“可变结构域”是指免疫球蛋白的区，其包含基本上由Vκ、Vλ、和/或VH基因(这些基因分别组成了κ、λ、和重链免疫球蛋白遗传基因座)中的任一种编码的一个或多个Ig结构域并且含有赋予抗原特异性的CDR。“可变重结构域”可与“可变轻结构域”配对以形成抗原结合结构域(“ABD”)。另外，每个可变结构域包含三个高变区(“互补决定区”、“CDR”)(对于可变重结构域为CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3并且对于可变轻结构域为CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3)和四个框架(FR)区，其从氨基末端至羧基末端以如下顺序排列：FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4。

[0106] 载体：术语“载体”意指能够转运与其连接的另一多核苷酸的多核苷酸分子。一种类型的载体是“质粒”，其是指环状双链DNA环，其中可以连接附加的DNA区段。另一种类型的载体是病毒载体，其中附加的DNA区段可以连接到病毒基因组中。某些载体能够在引入它们的宿主细胞中自主复制(例如，具有细菌复制起点的细菌载体和附加型哺乳动物载体)。其他载体(例如，非附加型哺乳动物载体)可以在引入宿主细胞中后整合到宿主细胞的基因组中，从而与宿主基因组一起复制。此外，某些载体能够指导与它们可操作地连接的基因的表达。此类载体在本文中被称为“重组表达载体”(或简称为“表达载体”)。一般而言，在重组DNA技术中有用的表达载体通常呈质粒的形式。在本说明书中，“质粒”和“载体”可互换使用，因为质粒是最常用的载体形式。然而，本披露旨在包括这种其他形式的表达载体，如病毒载体(例如，复制缺陷型逆转录病毒、腺病毒和腺相关病毒)，它们具有相同的功能。

[0107] VH：术语“VH”是指抗体的免疫球蛋白重链(包括Fv、scFv、dsFv或Fab的重链)的可变区。

[0108] VL：术语“VL”是指免疫球蛋白轻链(包括Fv、scFv、dsFv或Fab的轻链)的可变区。

[0109] VH-VL或VH-VL对：在参考VH-VL对时，无论位于相同的多肽链或不同的多肽链上，术语“VH-VL”和“VH-VL对”是为了方便起见使用，并且不旨在传达任何特定的方向，除非上下文中做了另外的说明。因此，包含“VH-VL”或“VH-VL对”的scFv可具有处于任何方向的VH和VL结构域，例如，VH位于VL的N-末端或VL位于VH的N-末端。

[0110] 7.2.抗原结合模块

[0111] 典型地,MBM的一个或多个ABM包含基于免疫球蛋白的抗原结合结构域,例如抗体片段或衍生物的序列。这些抗体片段和衍生物典型地包括抗体的CDR并且可以包括更大的片段和其衍生物,例如,Fab、scFab、Fv、和scFv。

[0112] 基于免疫球蛋白的ABM可以包含对VH和/或VL内的框架残基的修饰,例如,以改善含有ABM的MBM的特性。例如,可以进行框架修饰以降低MBM的免疫原性。用于进行此类框架修饰的一种方法是将ABM的一个或多个框架残基“回复突变”为相应的种系序列。可以通过将框架序列与衍生出所述ABM的种系序列进行比较来鉴定此类残基。为了使框架区序列“匹配”所希望的种系构型,可以通过例如定点诱变将残基“回复突变”成相应的种系序列。具有这种“回复突变的”ABM的MBM旨在为本披露所涵盖。

[0113] 另一种类型的框架修饰包括使框架区内或甚至一个或多个CDR区内的一个或多个残基突变以去除T细胞表位,从而降低MBM的潜在免疫原性。此方法也称为“去免疫化”,并且在Carr等人的美国专利公开号20030153043中有进一步详细描述。

[0114] ABM也可以被修饰为具有改变的糖基化,这可以是有用的,例如增加MBM对其一种或多种抗原的亲和力。此类碳水化合物修饰可以通过例如改变ABM序列内的一个或多个糖基化位点来实现。例如,可以进行一个或多个氨基酸取代,其导致消除一个或多个可变区框架糖基化位点,从而消除该位点的糖基化。这种无糖基化可以增加MBM对于抗原的亲和力。此种方法描述于例如Co等人的美国专利号5,714,350和6,350,861中。

[0115] 7.2.1.基于免疫球蛋白的模块

[0116] 7.2.1.1.Fab

[0117] 在某些方面,ABM是Fab结构域。Fab结构域可以通过免疫球蛋白分子的蛋白水解切割,使用酶例如木瓜蛋白酶,或通过重组表达来产生。Fab结构域典型地包含附接至VH结构域的CH1结构域,所述CH1结构域与附接至VL结构域的CL结构域配对。

[0118] 在野生型免疫球蛋白中,所述VH结构域与所述VL结构域配对以构成Fv区,并且所述CH1结构域与所述CL结构域配对以进一步稳定结合模块。两个恒定结构域之间的二硫键可进一步稳定Fab结构域。

[0119] 对于本披露的MBM(例如BBM),有利的是使用Fab异二聚化策略以允许属于相同的ABM的Fab结构域的正确缔合并且最小化属于不同ABM的Fab结构域的异常配对。例如,可以使用下表1中所示的Fab异二聚化策略:

[0120]

表 1

Fab 异二聚化策略

名称	策略	VH	CH1	VL	CL	参考文献
F1	CrossMabCH1-CL	WT	CL 结构域	WT	CH1 结构域	Schaefer 等人, 2011, Cancer Cell [癌细胞] 2011; 20:472-86; PMID:

[0121]

表 1

Fab 异二聚化策略

名称	策略	VH	CH1	VL	CL	参考文献
						22014573。
F2	正交 Fab VHVRD1CH1CRD2 - VLVRD1CλCRD2	39K、62E	H172A、F174G	1R、38D、（36F）	L135Y、S176W	Lewis 等人, 2014, Nat Biotechnol [自然生物技术] 32:191-8
F3	正交 Fab VHVRD2CH1wt - VLVRD2CλwT	39Y	WT	38R	WT	Lewis 等人, 2014, Nat Biotechnol [自然生物技术] 32:191-8
F4	TCR CαCβ	39K	TCR Cα	38D	TCR Cβ	Wu 等人, 2015, MAbs [单克隆抗体] 7:364-76
F5	CR3	WT	T192E	WT	N137K、S114A	Golay 等人, 2016, J Immunol [免疫学杂志] 196:3199-211。
F6	MUT4	WT	L143Q、S188V	WT	V133T、S176V	Golay 等人, 2016, J Immunol [免疫学杂志] 196:3199-211。
F7	DuetMab	WT	F126C	WT	S121C	Mazor 等人, 2015, MAbs [单克隆抗体] 7:377-89; Mazor 等人, 2015, MAbs [单克隆抗体] 7:461-669。

[0122] 因此，在某些实施例中，通过彼此交换Fab的VL和VH结构域或彼此交换CH1和CL结构域，例如，WO 2009/080251中所述，来促进Fab的两个多肽之间的正确缔合。

[0123] 还可以通过在CH1结构域中引入一个或多个氨基酸修饰和在Fab的CL结构域中引入一个或多个氨基酸修饰和/或在VH结构域中引入一个或多个氨基酸修饰和在VL结构域中引入一个或多个氨基酸修饰，来促进正确的Fab配对。被修饰的氨基酸通常是VH:VL和CH1:CL界面的一部分，使得Fab组分优先彼此配对而不是与其他Fab的组分配对。

[0124] 在一个实施例中，所述一个或多个氨基酸修饰限于可变(VH、VL)和恒定(CH1、CL)结构域的保守框架残基，如通过残基的卡巴特编号所指示。Almagro,2008,Frontiers In Bioscience[生物科学前沿]13:1619-1633提供了基于卡巴特、乔西亚和IMGT编号方案的框架残基的定义。

[0125] 在一个实施例中,所述在VH和CH1和/或VL和CL结构域中引入的修饰是彼此互补的。可基于空间和疏水性接触、静电/电荷相互作用或所述多种相互作用的任何组合来实现重链和轻链界面的互补性。蛋白质表面之间的互补性在文献中以如下术语:锁钥组合(lock and key fit)、杵臼结构、凸起和空腔、供体和受体等进行了广泛的描述,其全部暗示了两个接触表面之间的结构和化学匹配的本质。

[0126] 在一个实施例中,所述一个或多个引入的修饰引入了跨越Fab组分的界面的新的氢键。在一个实施例中,所述一个或多个引入的修饰引入了跨越Fab组分的界面的新的盐桥。示例性取代描述于WO 2014/150973和WO 2014/082179中。

[0127] 在一些实施例中,所述Fab结构域包含在CH1结构域中的192E取代和在CL结构域中的114A和137K取代,其中在CH1和CL结构域之间引入了盐桥(参见Golay等人,2016,J Immunol[免疫学杂志]196:3199-211)。

[0128] 在一些实施例中,所述Fab结构域包含在CH1结构域中的143Q和188V取代和在CL结构域中的113T和176V取代,其作用是交换CH1和CL结构域之间的疏水性和极性接触区(参见Golay等人,2016,J Immunol[免疫学杂志]196:3199-211)。

[0129] 在一些实施例中,所述Fab结构域在VH、CH1、VL、CL结构域的一些或全部中可以包含修饰以引入正交Fab界面,其促进Fab结构域的正确装配(Lewis等人,2014Nature Biotechnology[自然生物技术]32:191-198)。在实施例中,在VH结构域中引入39K、62E修饰,在CH1结构域中引入H172A、F174G修饰,在VL结构域中引入1R、38D、(36F)修饰,并且在CL结构域中引入L135Y、S176W修饰。在另一个实施例中,在VH结构域中引入39Y修饰并且在VL结构域中引入38R修饰。

[0130] 还可以修饰Fab结构域以用工程化的二硫键代替天然CH1:CL二硫键,从而增加Fab组分配对的效率。例如,可以通过在CH1结构域中引入126C和在CL结构域中引入121C来引入工程化的二硫键(参见Mazor等人,2015,MAbs[单克隆抗体]7:377-89)。

[0131] 还可以通过用促进正确装配的替代性结构域来置换CH1结构域和CL结构域来修饰Fab结构域。例如,Wu等人,2015,MAbs[单克隆抗体]7:364-76,描述了用αT细胞受体的恒定结构域置换CH1结构域并且用T细胞受体的β结构域取代CL结构域,并且通过在VL结构域中引入38D修饰并且在VH结构域中引入39K修饰,将这些结构域置换与VL和VH结构域之间的另外的电荷-电荷相互作用配对。

[0132] ABM可以包含单链Fab片段,其是由抗体重链可变结构域(VH)、抗体恒定结构域1(CH1)、抗体轻链可变结构域(VL)、抗体轻链恒定结构域(CL)和接头组成的多肽。在一些实施例中,抗体结构域和接头在N-末端至C-末端的方向上具有以下顺序之一:a)VH-CH1-接头-VL-CL,b)VL-CL-接头-VH-CH1,c)VH-CL-接头-VL-CH1或d)VL-CH1-接头-VH-CL。所述接头可以是具有至少30个氨基酸,例如,32个和50个之间的氨基酸的多肽。所述单链Fab结构域通过CL结构域与CH1结构域之间的天然二硫键稳定化。

[0133] 在实施例中,单链Fab片段中的抗体结构域和接头在N-末端至C-末端的方向上具有以下顺序之一:a)VH-CH1-接头-VL-CL,或b)VL-CL-接头-VH-CH1。在一些情况下,使用了VL-CL-接头-VH-CH1。

[0134] 在另一个实施例中,单链Fab片段中的抗体结构域和接头在N-末端至C-末端的方向上具有以下顺序之一:a)VH-CL-接头-VL-CH1或b)VL-CH1-接头-VH-CL。

[0135] 任选地,在单链Fab片段中,除了CL结构域和CH1结构域之间的天然二硫键,抗体重链可变结构域(VH)和抗体轻链可变结构域(VL)也通过在以下位置间引入二硫键而进行二硫键稳定化:i)重链可变结构域位置44至轻链可变结构域位置100,ii)重链可变结构域位置105至轻链可变结构域位置43,或iii)重链可变结构域位置101至轻链可变结构域位置100(根据卡巴特的EU索引进行编号)。

[0136] 单链Fab片段的此类进一步的二硫键稳定化通过在单链Fab片段的可变结构域VH和VL之间引入二硫键来实现。引入非天然二硫桥以稳定单链Fv的技术描述于以下文献中:例如,WO 94/029350,Rajagopal等人,1997,Prot.Engin.[蛋白质工程]10:1453-59;Kobayashi等人,1998,Nuclear Medicine&Biology[核医学和生物学],25:387-393;和Schmidt,等人,1999,Oncogene[致癌基因]18:1711-1721。在一个实施例中,单链Fab片段的可变结构域之间的任选的二硫键在重链可变结构域位置44与轻链可变结构域位置100之间。在一个实施例中,单链Fab片段的可变结构域之间的任选的二硫键在重链可变结构域位置105与轻链可变结构域位置43之间(根据卡巴特的EU索引进行编号)。

[0137] 7.2.1.2.scFv

[0138] 单链Fv或“scFv”抗体片段包含单一多肽链中的抗体的VH和VL结构域,能够作为单链多肽进行表达,并且保留了衍生其的完整抗体的特异性。通常,所述scFv多肽进一步包含VH和VL结构域之间的多肽接头,所述接头能够使scFv形成所希望的结构用于靶结合。适合用于连接scFV的VH和VL链的接头的实例是在第7.3.3节中鉴定的ABM接头,例如指定为L1至L54的任何接头。

[0139] 除非另有说明,否则如本文所用,scFv可以例如相对于多肽的N-末端和C-末端以任一顺序具有VL和VH可变区,即所述scFv可以包含VL-接头-VH或者可以包含VH-接头-VL。

[0140] 为产生scFv编码核酸,所述VH和VL编码DNA片段可操作地连接至编码接头的另一片段,例如编码第7.3.3节中所述的任何ABM接头(如氨基酸序列(Gly4～Ser)3(SEQ ID NO:53)),使得所述VH和VL序列可以作为连续单链蛋白质(其VL和VH区通过柔性接头连接)进行表达(参见例如,Bird等人,1988,Science[科学]242:423-426;Huston等人,1988,Proc.Natl.Acad.Sci.USA[美国国家科学院院刊]85:5879-5883;McCafferty等人,1990,Nature[自然]348:552-554)。

[0141] 7.2.1.3.其他基于免疫球蛋白的模块

[0142] MBM还可以包含具有免疫球蛋白形式的ABM,所述免疫球蛋白形式除了Fab或scFv之外的例如Fv、dsFv、(Fab')2、单一结构域抗体(SDAB)、VH或VL结构域、或骆驼科动物VHH结构域(还称为纳米抗体)。

[0143] ABM可以是由单一VH或VL结构域构成的单一结构域抗体,所述单一VH或VL结构域表现出对靶标的充分的亲和力。在一些实施例中,所述单结构域抗体是骆驼科动物VHH结构域(参见例如,Riechmann,1999,Journal of Immunological Methods[免疫学方法杂志]231:25-38;WO 94/04678)。

[0144] 7.2.2.基于非免疫球蛋白的模块

[0145] 在某些实施例中,MBM的ABM中的一种或多种衍生自非抗体支架蛋白质(包括但不限于:设计型锚蛋白重复序列蛋白(designed ankyrin repeat protein,DARPin)、Avimer(亲合力多聚体(avidity multimer)的简称)、抗运载蛋白(Anticalin)/脂质运载蛋白、

Centyrin、库尼茨结构域(Kunitz domain)、Adnexin、Affilin、Affitin(也称为Nonfitin)、打结素(Knottin)、Pronectin、Versabody、Duocalin、和Fynomer)、配体、受体、细胞因子或趋化因子。

[0146] 可用于MBM的非免疫球蛋白支架包括在如下中列出的那些:Mintz和Crea,2013,Bioprocess International[生物工艺国际期刊]11(2):40-48的表3和4;Vazquez-Lombardi等人,2015,Drug Discovery Today[今日药物发现]20(10):1271-83的图1、表1和图I;Skrlec等人,2015,Trends in Biotechnology[生物技术趋势]33(7):408-18的表1和第2栏。Mintz和Crea,2013,Bioprocess International[生物工艺国际期刊]11(2):40-48的表3和4;Vazquez-Lombardi等人,2015,Drug Discovery Today[今日药物发现]20(10):1271-83的图1、表1和图I;Skrlec等人,2015,Trends in Biotechnology[生物技术趋势]33(7):408-18的表1和第2栏(统称为“支架披露”)。在具体的实施例中,披露内容涉及Adnexin的支架披露通过引用并入。在另一个实施例中,披露内容涉及Avimer的支架披露通过引用并入。在另一个实施例中,披露内容涉及Affibody的支架披露通过引用并入。在又另一个实施例中,披露内容涉及抗运载蛋白的支架披露通过引用并入。在又另一个实施例中,披露内容涉及DARPin的支架披露通过引用并入。在又另一个实施例中,披露内容涉及库尼茨结构域的支架披露通过引用并入。在又另一个实施例中,披露内容涉及打结素(Knottin)的支架披露通过引用并入。在又另一个实施例中,披露内容涉及Pronectin的支架披露通过引用并入。在又另一个实施例中,披露内容涉及Nanofitin的支架披露通过引用并入。在又另一个实施例中,披露内容涉及Affilin的支架披露通过引用并入。在又另一个实施例中,披露内容涉及腺连蛋白(Adnectin)的支架披露通过引用并入。在又另一个实施例中,披露内容涉及ABD的支架披露通过引用并入。在又另一个实施例中,披露内容涉及Adhiron的支架披露通过引用并入。在又另一个实施例中,披露内容涉及Affimer的支架披露通过引用并入。在又另一个实施例中,披露内容涉及Alphabody的支架披露通过引用并入。在又另一个实施例中,披露内容涉及犰狳重复蛋白(Armadillo Repeat Protein)的支架披露通过引用并入。在又另一个实施例中,披露内容涉及Atrimer/四连接素(Tetranectin)的支架披露通过引用并入。在又另一个实施例中,披露内容涉及Obody/OB-fold的支架披露通过引用并入。在又另一个实施例中,披露内容涉及Centyrin的支架披露通过引用并入。在又另一个实施例中,披露内容涉及Repebody的支架披露通过引用并入。在又另一个实施例中,披露内容涉及抗运载蛋白的支架披露通过引用并入。在又另一个实施例中,披露内容涉及Atrimer的支架披露通过引用并入。在又另一个实施例中,披露内容涉及二环肽(bicyclic peptide)的支架披露通过引用并入。在又另一个实施例中,披露内容涉及cys-knot的支架披露通过引用并入。在又另一个实施例中,披露内容涉及Fn3支架(包括腺连蛋白、Centryrin、Pronectin、和Tn3)的支架披露通过引用并入。

[0147] 在实施例中,ABM可以是设计型锚蛋白重复序列蛋白(“DARPin”)。DARPin是抗体模拟蛋白,其典型地表现出高特异性和高亲和力靶蛋白结合。它们一般经基因工程化并衍生自天然锚蛋白质并且由这些蛋白质中的至少三个、通常四个或五个重复基序组成。对于四重复或五重复DARPin,它们的分子质量分别是约14或18kDa(千道尔顿)。DARPin的实例可以见于例如美国专利号7,417,130中。包含DARPin结合模块和基于免疫球蛋白的结合模块的多特异性结合分子披露于,例如,美国公开号2015/0030596 A1中。

[0148] 在另一个实施例中，ABM可以是Affibody。Affibody是熟知的并且是指衍生自葡萄球菌蛋白A的一个IgG结合结构域的基于58个氨基酸残基蛋白结构域的亲和蛋白。

[0149] 在另一个实施例中，ABM可以是抗运载蛋白。抗运载蛋白是熟知的并且是指另一抗体模拟技术，其中所述结合特异性衍生自脂质运载蛋白。抗运载蛋白还可以格式化为双重靶向蛋白，称为Duocalin。

[0150] 在另一个实施例中，ABM可以是Versabody。Versabody是熟知的并且是指另一抗体模拟技术。它们是具有>15％半胱氨酸的3-5kDa的小蛋白质，其形成高二硫键密度支架，置换了典型蛋白质的疏水核。

[0151] 其他的非免疫球蛋白ABM包括“A”结构域寡聚物(也称为Avimer)(参见例如，美国专利申请公开号2005/0164301、2005/0048512、和2004/017576)、基于Fn3的蛋白质支架(参见例如，美国专利申请公开2003/0170753)、VASP多肽、禽类胰腺多肽(Avian pancreatic polypeptide，aPP)、四连接素(基于CTLD3)、Affililin(基于γB-晶体蛋白/泛素)、打结素、SH3结构域、PDZ结构域、淀粉酶抑肽(Tendamistat)、新制癌菌素(Neocarzinostatin)、蛋白质A结构域、脂质运载蛋白、转铁蛋白、或库尼茨结构域。在一个方面，用于构建MBM的ABM包含如在WO 2011/130324中举例说明的基于纤连蛋白的支架。

[0152] 7.3.连接子

[0153] 预期的是，MBM可以在一些情况下包括直接互相连接的成对的ABM或ABM链(例如，Fab的VH-CH1或VL-CL组分)，例如，作为没有接头的融合蛋白。例如，MBM包含连接单个ABM或ABM链的连接子部分。连接子部分的使用可以改善靶结合，例如通过提高MBM中ABM的柔性并且因此减少空间位阻。通过例如，Fc结构域(各Fc结构域代表一对缔合的Fc区)和/或ABM接头，ABM可以互相连接。Fc结构域的使用将典型地需要使用铰链区作为ABM或ABM链的连接子用于最佳的抗原结合。因此，术语“连接子”涵盖但不限于Fc区、Fc结构域、铰链区、和ABM接头。

[0154] 可以选择或修饰连接子以，例如提高或降低本披露的MBM的生物半衰期。例如，为了降低生物半衰期，可以将一个或多个氨基酸突变引入Fc-铰链片段的CH2-CH3结构域界面区域中，使得包含所述片段的MBM相比于天然Fc-铰链结构域SpA结合，具有受损的葡萄球菌蛋白A(SpA)结合。在美国专利号6,165,745中，由Ward等人进一步详细描述了这一方法。替代性地，可以修饰MBM以提高其生物半衰期。例如，可以引入以下突变中的一种或多种：如在美国专利号6,277,375中由Ward所述的T252L、T254S、T256F。替代性地，为了增加生物半衰期，可以在CH1或CL区内改变MBM，以含有取自IgG的Fc区的CH2结构域的两个环的补救受体结合表位，如Presta等人的美国专利号5,869,046和6,121,022中所述。

[0155] Fc结构域(由两个Fc区配对形成)、铰链区和ABM接头的实例分别描述于第7.3.1节、第7.3.2节、和第7.3.3节中。

[0156] 7.3.1.Fc结构域

[0157] MBM(例如BBM)可以包括衍生自任何合适物种的Fc结构域。在一个实施例中，所述Fc结构域衍生自人Fc结构域。

[0158] 所述Fc结构域可衍生自任何合适类型的抗体，包括IgA(包括亚类IgA1和IgA2)、IgD、IgE、IgG(包括亚类IgG1、IgG2、IgG3和IgG4)、和IgM。在一个实施例中，所述Fc结构域衍生自IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。在一个实施例中，所述Fc结构域衍生自IgG1。在一个实施例

中,所述Fc结构域衍生自IgG4。

[0159] 所述Fc结构域包含两条多肽链,各自被称为重链Fc区。这两个重链Fc区二聚化以产生Fc结构域。所述Fc结构域中的这两个Fc区可以彼此相同或不同。在天然抗体中,所述Fc区典型地是同一的,但出于产生多特异性结合分子的目的,例如,本披露的BBM,所述Fc区可有利地不同以允许异二聚化,如下文第7.3.1.5节所述。

[0160] 典型地,每个重链Fc区包含两个或三个重链恒定结构域或由其组成。

[0161] 在天然抗体中,IgA、IgD和IgG的重链Fc区由两个重链恒定结构域(CH2和CH3)构成并且IgE和IgM的Fc区由三个重链恒定结构域(CH2、CH3和CH4)构成。这些抗体二聚化以产生Fc结构域。

[0162] 在本披露中,所述重链Fc区可以包含来自一个或多个不同类型(例如一个、两个或三个不同类型)的抗体的重链恒定结构域。

[0163] 在一个实施例中,所述重链Fc区包含衍生自IgG1的CH2和CH3结构域。

[0164] 在一个实施例中,所述重链Fc区包含衍生自IgG2的CH2和CH3结构域。

[0165] 在一个实施例中,所述重链Fc区包含衍生自IgG3的CH2和CH3结构域。

[0166] 在一个实施例中,所述重链Fc区包含衍生自IgG4的CH2和CH3结构域。

[0167] 在一个实施例中,所述重链Fc区包含来自IgM的CH4结构域。所述IgM CH4结构域典型地位于CH3结构域的C-末端。

[0168] 在一个实施例中,所述重链Fc区包含衍生自IgG的CH2和CH3结构域和衍生自IgM的CH4结构域。

[0169] 将认识到,用于产生针对本披露的MBM的重链Fc区的重链恒定结构域可以包括如上所述天然存在的恒定结构域的变体。此类变体相比于野生型恒定结构域可包含一个或多个氨基酸变异。在一个实例中,本披露的所述重链Fc区包含至少一个恒定结构域,其在序列上与野生型恒定结构域不同。将认识到,所述变体恒定结构域可以比野生型恒定结构域更长或更短。例如,所述变体恒定结构域与野生型恒定结构域是至少60%同一或相似的。在另一个实例中,所述恒定结构域是至少70%同一或相似的。在另一个实例中,所述恒定结构域是至少75%同一或相似的。在另一个实例中,所述恒定结构域是至少80%同一或相似的。在另一个实例中,所述恒定结构域是至少85%同一或相似的。在另一个实例中,所述恒定结构域是至少90%同一或相似的。在另一个实例中,所述恒定结构域是至少95%同一或相似的。在另一个实例中,所述恒定结构域是至少99%同一或相似的。示例性Fc变体描述于下文中的第7.3.1.1节至第7.3.1.5节中。

[0170] IgM和IgA作为常见H2L2抗体单元的共价多聚物天然存在于人类中。当掺入J-链时,IgM作为五聚体存在,或者当缺乏J-链时,IgM作为六聚体存在。IgA作为单体和二聚体形式存在。IgM和IgA的重链具有至C-末端恒定结构域的18个氨基酸的延伸,其称为尾部(tailpiece)。所述尾部包括形成多聚物中的重链之间的二硫键的半胱氨酸残基,并且据信在聚合中具有重要作用。所述尾部还含有糖基化位点。在某些实施例中,本披露的MBM不包含尾部。

[0171] 掺入本披露的MBM(例如BBM)中的所述Fc结构域可以包含改变蛋白质的一个或多个功能特性的一个或多个修饰,例如血清半衰期、补体固定、Fc受体结合、和/或抗原依赖性细胞毒性。此外,MBM可以经化学修饰(例如,一个或多个化学部分可以附接至MBM)或经修饰

以改变其糖基化,从而再次改变MBM的一种或多种功能特性。

[0172] 抗体分子的效应子功能包括补体介导的效应子功能,其是由例如所述补体的C1组分与所述抗体的结合介导的。补体的活化在病原体的调理作用和直接裂解中是重要的。另外,它通过募集和活化吞噬细胞至补体活化的位点刺激炎症应答。效应子功能包括Fc受体(FcR)介导的效应子功能,其可由抗体的恒定结构域与Fc受体(FcR)的结合引发。效应细胞表面上Fc受体的抗原-抗体复合物介导的交联触发大量重要和不同的生物学应答,包括抗体包被的颗粒的吞噬和破坏、免疫复合物的清除、杀伤细胞裂解抗体包被的靶细胞(称为抗体依赖性细胞介导的细胞毒性、或ADCC)、炎症介质的释放、胎盘转运和免疫球蛋白产生的控制。

[0173] 可以通过以下方式改变Fc区:将至少一个氨基酸残基置换为不同氨基酸残基以改变效应子功能。例如,一个或多个氨基酸可以用不同氨基酸残基置换,使得Fc区对效应配体具有改变的亲和力。改变亲和力的效应配体可以是例如Fc受体或补体的C1组分。例如,Winter等人在美国专利号5,624,821和5,648,260中均描述了这一方法。修饰的Fc区还可以改变C1q结合和/或减少或消除补体依赖性细胞毒性(CDC)。例如,Idusogie等人在美国专利号6,194,551中描述了这一方法。修饰的Fc区还可改变Fc区固定补体的能力。例如,Bodmer等人在PCT公开WO 94/29351中描述了这一方法。同种异型氨基酸残基包括但不限于:IgG1、IgG2、和IgG3亚类的重链的恒定区以及κ同种型的轻链的恒定区,如Jefferis等人,2009,MAbs,1:332-338所述。

[0174] 还可以修饰Fc区以“沉默”所述效应子功能,例如,减少或消除MBM介导抗体依赖性细胞毒性(ADCC)和/或抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)的能力。例如,可以通过在Fc区中引入突变来实现这一目标。本领域中已描述了此类突变:LALA和N297A(Strohl,2009,Curr.Opin.Biotechnol.[当前生物技术观点]20(6):685-691);和D265A(Baudino等人,2008,J.Immunol.[免疫学杂志]181:6664-69;Strohl,同上)。沉默Fc IgG1抗体的实例包含所谓的LALA突变体,所述突变体在IgG1 Fc氨基酸序列中包含L234A和L235A突变。沉默IgG1抗体的另一个实例包含D265A突变。另一沉默IgG1抗体包含所谓的DAPA突变体,所述突变体包含IgG1 Fc氨基酸序列中的D265A和P329A突变。另一个沉默IgG1抗体包含N297A突变,所述突变导致无糖基化/非糖基化的抗体。

[0175] 可以修饰Fc区以提高含有所述Fc区的MBM介导抗体依赖性细胞毒性(ADCC)和/或抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)的能力,例如,通过修饰一个或多个氨基酸残基以提高MBM对活化Fcγ受体的亲和力,或降低MBM对抑制性Fcγ受体的亲和力。人激活性Fcγ受体包括FcγRIa、FcγRIIa、FcγRIIIa和FcγRIIIb,并且人抑制性Fcγ受体包括FcγRIIb。例如Presta在PCT公开WO 00/42072中描述了这一方法。此外,已经绘制了人IgG1上针对FcγRl、FcγRII、FcγRIII和FcRn的结合位点,并且已经描述了具有改善的结合的变体(参见Shields等人,J.Biol.Chem.[生物化学杂志]276:6591-6604,2001)。已经描述了单克隆抗体的Fc介导的效应子功能的优化例如提高的ADCC/ADCP功能(参见Strohl,2009,Current Opinion in Biotechnology[当前生物技术观点]20:685-691)。可以增强ADCC/ADCP功能的突变包括一个或多个选自以下的突变:G236A、S239D、F243L、P247I、D280H、K290S、R292P、S298A、S298D、S298V、Y300L、V305I、A330L、I332E、E333A、K334A、A339D、A339Q、A339T、和P396L(所有位置通过EU编号)。

[0176] 还可以修饰Fc区以提高MBM介导ADCC和/或ADCP的能力，例如，通过修饰一个或多个氨基酸以提高MBM对活化受体的亲和力，所述活化受体典型地不识别所述亲本MBM，如FcαRI。这一方法描述于例如，Borrok等人，2015，mAbs.7(4):743-751。

[0177] 因此，在某些方面，本披露的所述MBM可以包括具有改变的效应子功能(例如但不限于结合至Fc受体，例如FcRn或白细胞受体(例如，如上所述或在第7.3.1.1节所述)、结合至补体(例如如上所述或在第7.3.1.2节所述)、修饰的二硫键结构(例如如上所述或在第7.3.1.3节所述)或改变的糖基化模式(例如如上所述或在第7.3.1.4节所述))的Fc结构域。还可以改变Fc结构域以包括改善非对称MBM的可以制造性的修饰，例如通过允许异二聚化(所述异二聚化是不同Fc区相对同一Fc区的优先配对)。异二聚化允许MBM的产生，其中不同ABM通过含有具有不同序列的Fc区的Fc结构域相互连接。异二聚化策略的实例在第7.3.1.5节(及其子节)中举例说明。

[0178] 将认识到，可以按任何合适的方式组合第7.3.1.1节至第7.3.1.5节中所述的任何修饰以实现所希望的功能特性和/或将第7.3.1.1节至第7.3.1.5节中所述的任何修饰与其他的修饰组合以改变所述MBM的特性。

[0179] 7.3.1.1.具有改变的FcR结合的Fc结构域

[0180] 与对应天然免疫球蛋白相比，所述MBM(例如BBM)的Fc结构域可以示出改变的与一个或多个Fc受体(FcR)的结合。与任何具体Fc受体的结合可以被提高或降低。在一个实施例中，所述Fc结构域包含一个或多个修饰，所述修饰改变其Fc-受体结合谱。

[0181] 人细胞可以表达大量膜结合FcR，其选自FcαR、FcεR、FcγR、FcRn和聚糖受体。一些细胞还能够表达可溶性(胞外结构域)FcR(Fridman等人，1993，J Leukocyte Biology[白细胞生物学杂志]54:504-512)。FcγR可以进一步通过IgG结合亲和力(高/低)和生物学作用(活化/抑制)划分。人FcγRI广泛地被认为是唯一的“高亲和力”受体，而所有其他的都被认为是中等至低等。由于其细胞内ITIM基序，FcγRIIb是具有“抑制性”功能性的唯一受体，而由于ITAM基序或与常见FcγR--γ链配对，所有其他的被认为是“活化的”。FcγRIIIb在以下方面也是独特的：尽管是活化的，但它与所述细胞通过GPI锚缔合。总之，人表达六种“标准”FcγR：FcγRI、FcγRIIa、FcγRIIb、FcγRIIc、FcγRIIIa、和FcγRIIIb。除了这些序列，还有大量序列或同种异型变体分散在这些家族中。这些序列中的一些据发现具有重要的功能后果并且因此有时被认为是它们自己的受体亚型。实例包括$Fc\gamma RIIa^{H134R}$、$Fc\gamma RIIb^{I190T}$、$Fc\gamma RIIIa^{F158V}$、$Fc\gamma RIIIb^{NA1}$、$Fc\gamma RIIIb^{NA2}$、和$Fc\gamma RIII^{SH}$。每个受体序列已示出对IgG的4种亚类具有不同的亲和力：IgG1、IgG2、IgG3和IgG4(Bruhns，1993，Blood[血液]113:3716-3725)。其他的物种具有略微不同的FcγR数量和功能性，其中小鼠系统是目前研究最完善的并且由4FcγR，FcγRI FcγRIIb FcγRIII FcγRIV组成(Bruhns，2012，Blood[血液]119:5640-5649)。由于细胞上的人FcγRI对IgG1/IgG3/IgG4的亲和力(约10^{-8}M)和这些IgG在血清中的浓度(约10mg/ml)，细胞上的人FcγRI通常被认为被正常血清条件中的单体IgG“占据”。因此，在其表面上携带FcγRI的细胞被认为能够通过结合的多特异性IgG替代性地对它们的抗原环境进行“筛选”或“取样”。对IgG亚类具有较低亲和力的其他受体(在约10^{-5}-10^{-7}M的范围内)通常被认为是“未占据的”。低亲和力受体因此内在地对涉及抗体的免疫复合物的检测和通过其的活化敏感。在抗体免疫复合物中的所述提高的Fc密度导致结合亲合力与低亲和力FcγR的提高的功能亲和力。使用许多方法，体外示出了这一点

(Shields等人,2001,J Biol Chem[生物化学杂志]276(9):6591-6604;Lux等人,2013,J Immunol[免疫学杂志]190:4315-4323)。这还被认为是使用抗RhD治疗人ITP的主要作用方式之一(Crow,2008,Transfusion Medicine Reviews[输血医学评论]22:103-116)。

[0182] 许多细胞类型表达多种类型的FcγR并且因此取决于生物学背景,IgG或抗体免疫复合物结合至携带FcγR的细胞可以具有多种的和复杂的结果。最简单的是,细胞可以接受活化的、抑制性的或混合的信号。这可以导致以下事件,如吞噬作用(例如,巨噬细胞和中性粒细胞)、抗原加工(例如,树突细胞)、减少的IgG产生(例如,B细胞)或脱粒(例如,中性粒细胞、肥大细胞)。有数据支持以下结论:来自FcγRIIb的抑制性信号可以主导活化信号(Proulx,2010,Clinical Immunology[临床免疫学]135:422-429)。

[0183] 可制备大量有用的Fc取代以改变与FcγR受体中的一个或多个的结合。导致提高的结合和降低的结合的取代可以是有用的。例如,已知提高的与FcγRIIIa的结合通常导致提高的ADCC(抗体依赖性细胞介导的细胞毒性;细胞介导的反应,其中表达FcγR的非特异性细胞毒性细胞识别靶细胞上的结合的抗体并且随后导致靶细胞的裂解)。相似地,降低的与FcγRIIb(抑制性受体)的结合在一些情况下也可以是有益的。可用于本披露中的氨基酸取代包括US 2006/0024298(尤其是图41)、US 2006/0121032、US 2006/0235208、和US 2007/0148170中所列的那些。可使用的特定变体包括但不限于236A、239D、239E、332E、332D、239D/332E、267D、267E、328F、267E/328F、236A/332E、239D/332E/330Y、239D、332E/330L、243A、243L、264A、264V和299T。

[0184] FcRn在维持成人和儿童的血清中的IgG的长期半衰期具有关键的作用。所述受体在酸化囊泡(pH<6.5)中结合IgG,保护IgG分子不被降解,并且然后将其在血液中在7.4的更高pH中释放。

[0185] FcRn不同于白细胞Fc受体,并且相反地,具有与MHC I类分子的结构相似性。由β_2-微球蛋白链构成的异二聚体非共价附接至包括三个细胞外结构域的膜结合链上。这些结构域之一(包括碳水化合物链)与β_2-微球蛋白一起与Fc的CH2和CH3结构域之间的位点相互作用。所述相互作用包括针对IgG上的组氨酸残基制备的盐桥,所述组氨酸残基在pH<6.5是带正电的。在更高的pH,所述His残基失去了它们的正电荷,FcRn-IgG相互作用被减弱并且IgG解离。

[0186] 在一个实施例中,MBM包含结合至人FcRn的Fc结构域。

[0187] 在一个实施例中,所述Fc结构域具有(例如一个或两个)Fc区,所述Fc区包含在位置310处,并且在一些情况下,还包含在位置435处的组氨酸残基。这些组氨酸残基对于人FcRn结合是重要的。在一个实施例中,在位置310和435处的组氨酸残基是天然残基,即位置310和435是未经修饰的。替代性地,这些组氨酸残基中的一个或两个可能由于修饰而存在。

[0188] 所述MBM可以包含改变Fc结合至FcRn的一个或多个Fc区。所述改变的结合可以是提高的结合或降低的结合。

[0189] 在一个实施例中,所述MBM包含Fc结构域,其中至少一个(和任选地两个)Fc区包含一个或多个修饰,使得它与相应的天然免疫球蛋白相比以更高的亲和力和亲合力结合至FcRn。

[0190] 提高与FcRn受体结合并提高血清半衰期的Fc取代描述于US 2009/0163699中,包括但不限于:434S、434A、428L、308F、259I、428L/434S、259I/308F、436I/428L、436I或V/

434S、436V/428L和259I/308F/428L。

[0191] 在一个实施例中，通过用谷氨酰胺残基取代位置250处的苏氨酸残基(T250Q)来修饰所述Fc区。

[0192] 在一个实施例中，通过用酪氨酸残基取代位置252处的甲硫氨酸残基(M252Y)来修饰所述Fc区。

[0193] 在一个实施例中，通过用苏氨酸残基取代位置254处的丝氨酸残基(S254T)来修饰所述Fc区。

[0194] 在一个实施例中，通过用谷氨酸残基取代位置256处的苏氨酸残基(T256E)来修饰所述Fc区。

[0195] 在一个实施例中，通过用丙氨酸残基取代位置307处的苏氨酸残基(T307A)来修饰所述Fc区。

[0196] 在一个实施例中，通过用脯氨酸残基取代位置307处的苏氨酸残基(T307P)来修饰所述Fc区。

[0197] 在一个实施例中，通过用半胱氨酸残基取代位置308处的缬氨酸残基(V308C)来修饰所述Fc区。

[0198] 在一个实施例中，通过用苯丙氨酸残基取代位置308处的缬氨酸残基(V308F)来修饰所述Fc区。

[0199] 在一个实施例中，通过用脯氨酸残基取代位置308处的缬氨酸残基(V308P)来修饰所述Fc区。

[0200] 在一个实施例中，通过用丙氨酸残基取代位置311处的谷氨酰胺残基(Q311A)来修饰所述Fc区。

[0201] 在一个实施例中，通过用精氨酸残基取代位置311处的谷氨酰胺残基(Q311R)来修饰所述Fc区。

[0202] 在一个实施例中，通过用亮氨酸残基取代位置428处的甲硫氨酸残基(M428L)来修饰所述Fc区。

[0203] 在一个实施例中，通过用赖氨酸残基取代位置433处的组氨酸残基(H433K)来修饰所述Fc区。

[0204] 在一个实施例中，通过用苯丙氨酸残基取代位置434处的天冬酰胺残基(N434F)来修饰所述Fc区。

[0205] 在一个实施例中，通过用酪氨酸残基取代位置434处的天冬酰胺残基(N434Y)来修饰所述Fc区。

[0206] 在一个实施例中，通过用酪氨酸残基取代位置252处的甲硫氨酸残基，用苏氨酸残基取代位置254处的丝氨酸残基，和用谷氨酸残基取代位置256处的苏氨酸残基(M252Y/S254T/T256E)来修饰所述Fc区。

[0207] 在一个实施例中，通过用脯氨酸残基取代位置308处的缬氨酸残基，和用酪氨酸残基取代位置434处的天冬酰胺残基(V308P/N434Y)来修饰所述Fc区。

[0208] 在一个实施例中，通过用酪氨酸残基取代位置252处的甲硫氨酸残基，用苏氨酸残基取代位置254处的丝氨酸残基，用谷氨酸残基取代位置256处的苏氨酸残基，用赖氨酸残基取代位置433处的组氨酸残基和用苯丙氨酸残基取代位置434处的天冬酰胺残基(M252Y/

S254T/T256E/H433K/N434F)来修饰所述Fc区。

[0209] 将认识到,上述所列的任一修饰可以组合以改变FcRn结合。

[0210] 在一个实施例中,所述MBM包含Fc结构域,其中一个或两个Fc区包含一个或多个修饰,使得所述Fc结构域与相应的天然免疫球蛋白相比以更低的亲和力和亲合力结合至FcRn。

[0211] 在一个实施例中,除了在位置310处和/或位置435处的组氨酸,所述Fc区包含任何氨基酸残基。

[0212] 所述MBM可以包含Fc结构域,其中一个或两个Fc区包含提高其与FcγRIIb结合的一个或多个修饰。FcγRIIb是人类中唯一的抑制性受体并且是在B细胞上发现的唯一的Fc受体。

[0213] 在一个实施例中,通过用天冬氨酸残基取代位置238处的脯氨酸残基(P238D)来修饰所述Fc区。

[0214] 在一个实施例中,通过用丙氨酸残基取代位置258处的谷氨酸残基(E258A)来修饰所述Fc区。

[0215] 在一个实施例中,通过用丙氨酸残基取代位置267处的丝氨酸残基(S267A)来修饰所述Fc区。

[0216] 在一个实施例中,通过用谷氨酸残基取代位置267处的丝氨酸残基(S267E)来修饰所述Fc区。

[0217] 在一个实施例中,通过用苯丙氨酸残基取代位置328处的亮氨酸残基(L328F)来修饰所述Fc区。

[0218] 在一个实施例中,通过用丙氨酸残基取代位置258处的谷氨酸残基并且用丙氨酸残基取代位置267处的丝氨酸残基(E258A/S267A)来修饰所述Fc区。

[0219] 在一个实施例中,通过用谷氨酸残基取代位置267处的丝氨酸残基并且用苯丙氨酸残基取代位置328处的亮氨酸残基(S267E/L328F)来修饰所述Fc区。

[0220] 将认识到,上述所列的任一修饰可以组合以提高FcγRIIb结合。

[0221] 在一个实施例中,提供了包含Fc结构域的MBM,所述Fc结构域展示出与FcγR降低的结合。

[0222] 在一个实施例中,MBM包含Fc结构域,其中一个或两个Fc区包含一个或多个降低与FcγR的Fc结合的修饰。

[0223] 所述Fc结构域可以衍生自IgG1。

[0224] 在一个实施例中,通过用丙氨酸残基取代位置234处的亮氨酸残基(L234A)来修饰所述Fc区。

[0225] 在一个实施例中,通过用丙氨酸残基取代位置235处的亮氨酸残基(L235A)来修饰所述Fc区。

[0226] 在一个实施例中,通过用精氨酸残基取代位置236处的甘氨酸残基(G236R)来修饰所述Fc区。

[0227] 在一个实施例中,通过用丙氨酸残基(N297A)或谷氨酰胺残基(N297Q)取代位置297处的天冬酰胺残基来修饰所述Fc区。

[0228] 在一个实施例中,通过用丙氨酸残基取代位置298处的丝氨酸残基(S298A)来修饰

所述Fc区。

[0229] 在一个实施例中,通过用精氨酸残基取代位置328处的亮氨酸残基(L328R)来修饰所述Fc区。

[0230] 在一个实施例中,通过用丙氨酸残基取代位置234处的亮氨酸残基并且用丙氨酸残基取代位置235处的亮氨酸残基(L234A/L235A)来修饰所述Fc区。

[0231] 在一个实施例中,通过用丙氨酸残基取代位置234处的苯丙氨酸残基并且用丙氨酸残基取代位置235处的亮氨酸残基(F234A/L235A)来修饰所述Fc区。

[0232] 在一个实施例中,通过用精氨酸残基取代位置236处的甘氨酸残基并且用精氨酸残基取代位置328处的亮氨酸残基(G236R/L328R)来修饰所述Fc区。

[0233] 将认识到,上述所列的任一修饰可以组合以降低Fcγ R结合。

[0234] 在一个实施例中,MBM包含Fc结构域,其中一个或两个Fc区包含一个或多个修饰,所述修饰降低Fc结合至Fcγ RIIIa而不影响Fc结合至Fcγ RII。

[0235] 在一个实施例中,通过用丙氨酸残基取代位置239处的丝氨酸残基(S239A)来修饰所述Fc区。

[0236] 在一个实施例中,通过用丙氨酸残基取代位置269处的谷氨酸残基(E269A)来修饰所述Fc区。

[0237] 在一个实施例中,通过用丙氨酸残基取代位置293处的谷氨酸残基(E293A)来修饰所述Fc区。

[0238] 在一个实施例中,通过用苯丙氨酸残基取代位置296处的酪氨酸残基(Y296F)来修饰所述Fc区。

[0239] 在一个实施例中,通过用丙氨酸残基取代位置303处的缬氨酸残基(V303A)来修饰所述Fc区。

[0240] 在一个实施例中,通过用甘氨酸残基取代位置327处的丙氨酸残基(A327G)来修饰所述Fc区。

[0241] 在一个实施例中,通过用丙氨酸残基取代位置338处的赖氨酸残基(K338A)来修饰所述Fc区。

[0242] 在一个实施例中,通过用丙氨酸残基取代位置376处的天冬氨酸残基(D376A)来修饰所述Fc区。

[0243] 将认识到,上述所列的任一修饰可以组合以降低Fcγ RIIIa结合。

[0244] 具有降低的FcR结合的Fc区变体可称为“Fcγ R消融变体”、“Fcγ R沉默变体”或“Fc敲出(FcKO或KO)”变体。针对一些治疗性应用,希望的是减少或除去Fc结构域与一个或多个或全部Fcγ 受体(例如,Fcγ R1、Fcγ RIIa、Fcγ RIIb、Fcγ RIIIa)的正常结合以避免另外的作用机制。即,例如,在许多实施例中,尤其在单价结合CD3的MBM的用途中,通常希望的是消融Fcγ RIIIa结合以消除或显著地降低ADCC活性。在一些实施例中,本文所述的MBM的至少一个Fc区包含一个或多个Fcγ 受体消融变体。在一些实施例中,两个Fc区均包含一个或多个Fcγ 受体消融变体。这些消融变体描述于表2中,并且每一个可独立地并任选地被包括或排除,其中一些方面利用了消融变体,所述消融变体选自由以下组成的组:G236R/L328R、E233P/L234V/L235A/G236del/S239K、E233P/L234V/L235A/G236del/S267K、E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G、E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G和E233P/L234V/

L235A/G236del(“del”表示缺失,例如,G236del是指在位置236处的甘氨酸的缺失)。应当注意,本文所引用的消融变体消融Fcγ R结合但通常不消融FcRn结合。

[0245]

表 2
消融变体

变体	一个或多个变体（续）
G236R	P329K
S239G	A330L
S239K	A330S/P331S
S239Q	I332K
S239R	I332R
V266D	V266D/A327Q
S267K	V266D/P329K
S267R	S267R/A327Q
H268K	S267R/P329K
E269R	G236R/L328R
299R	E233P/L234V/L235A/G236del/S239K
299K	E233P/L234V/L235A/G236del/S267K
K322A	E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G
A327G	E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G
A327L	E233P/L234V/L235A/G236del
A327N	S239K/S267K
A327Q	267K/P329K
L328E	
L328R	
P329A	
P329H	

[0246] 在一些实施例中,本披露的MBM包含第一Fc区和第二Fc区。在一些实施例中,所述第一Fc区和/或所述第二Fc区可包含以下突变:E233P、L234V、L235A、G236del、和S267K。

[0247] 人IgG1的Fc结构域具有与Fcγ受体最高的结合,并且因此当异二聚体抗体的主链中的恒定结构域(或Fc结构域)是IgG1时,可以使用消融变体。

[0248] 替代性地,或除了IgG1背景中的消融变体,在糖基化位置297处的突变,例如,用丙氨酸残基(N297A)或用谷氨酰胺残基(N297Q)取代位置297处的天冬酰胺残基例如,可显著

地消融与例如FcγRIIIa结合。人IgG2和IgG4与Fcγ受体的结合天然减少，并且因此那些主链可在具有或不具有消融变体的情况下使用。

[0249] 7.3.1.2.具有改变的补体结合的Fc结构域

[0250] MBM(例如BBM)可以包含Fc结构域，其中一个或两个Fc区包含改变Fc与补体结合的一个或多个修饰。改变的补体结合可以是提高的结合或降低的结合。

[0251] 在一个实施例中，所述Fc区包含降低其结合至C1q的一个或多个修饰。经典补体途径的引发以将六聚C1q蛋白质与抗原结合的IgG和IgM的CH2结构域结合开始。

[0252] 在一个实施例中，MBM包含Fc结构域，其中一个或两个Fc区包含降低Fc与C1q结合的一个或多个修饰。

[0253] 在一个实施例中，通过用丙氨酸残基取代位置234处的亮氨酸残基(L234A)来修饰所述Fc区。

[0254] 在一个实施例中，通过用丙氨酸残基取代位置235处的亮氨酸残基(L235A)来修饰所述Fc区。

[0255] 在一个实施例中，通过用谷氨酸残基取代位置235处的亮氨酸残基(L235E)来修饰所述Fc区。

[0256] 在一个实施例中，通过用丙氨酸残基取代位置237处的甘氨酸残基(G237A)来修饰所述Fc区。

[0257] 在一个实施例中，通过用丙氨酸残基取代位置322处的赖氨酸残基(K322A)来修饰所述Fc区。

[0258] 在一个实施例中，通过用丙氨酸残基取代位置331处的脯氨酸残基(P331A)来修饰所述Fc区。

[0259] 在一个实施例中，通过用丝氨酸残基取代位置331处的脯氨酸残基(P331S)来修饰所述Fc区。

[0260] 在一个实施例中，MBM包含衍生自IgG4的Fc结构域。IgG4比IgG1具有天然更低的补体活化谱，还具有与FcγR的更弱的结合。因此，在一个实施例中，所述MBM包含IgG4 Fc结构域并且还包含提高FcγR结合的一个或多个修饰。

[0261] 将认识到，上述所列的任一修饰可以组合以降低C1q结合。

[0262] 7.3.1.3.具有改变的二硫键结构的Fc结构域

[0263] MBM(例如BBM)可以包括包含一个或多个修饰以产生和/或除去半胱氨酸残基的Fc结构域。通过在单对的多肽单体之间形成二硫桥，半胱氨酸残基在基于Fc的多特异性结合分子的同时装配中具有重要作用。因此，通过改变半胱氨酸残基的数量和/或位置，修饰MBM结构以产生具有改善的治疗特性的蛋白质是可能的。

[0264] MBM可以包含Fc结构域，其中一个或两个Fc区(例如两个Fc区)包含在位置309处的半胱氨酸残基。在一个实施例中，通过修饰来产生在位置309处的半胱氨酸残基，例如，针对衍生自IgG1的Fc结构域，用半胱氨酸残基(L309C)取代在位置309处的亮氨酸残基，针对衍生自IgG2的Fc结构域，用半胱氨酸残基(V309C)取代在位置309处的缬氨酸残基。

[0265] 在一个实施例中，通过用半胱氨酸残基取代位置308处的缬氨酸残基(V308C)来修饰所述Fc区。

[0266] 在一个实施例中，通过将核心铰链序列CPPC(SEQ ID NO:55)突变为SPPS(

SEQ ID NO:56)来除去铰链区中的两个二硫键。

[0267] 7.3.1.4.具有改变的糖基化的Fc结构域

[0268] 在某些方面,提供了具有改善的可制造性的MBM(例如BBM),所述MBM包含比相应的免疫球蛋白更少的糖基化位点。这些蛋白质具有较不复杂的翻译后糖基化模式并且因此对于制造商来说更简单并且花费更少。

[0269] 在一个实施例中,通过用丙氨酸残基(N297A)或谷氨酰胺残基(N297Q)取代位置297处的天冬酰胺残基来除去CH2结构域中的糖基化位点。除了改善的可制造性,这些糖基化突变体还降低了如上在本文所述的FcγR结合。

[0270] 在一些实施例中,可以制备如下的MBM,其具有改变的糖基化类型,如具有降低量的岩藻糖基残基的低岩藻糖基化的抗体或具有提高的二等分GlcNac结构的抗体。已经证明此类改变的糖基化模式增加了抗体的ADCC能力。此类碳水化合物修饰可以通过例如在具有改变的糖基化机制的宿主细胞中表达MBM来完成。具有改变的糖基化机制的细胞已在本领域中描述,并且可用作宿主细胞,在所述宿主细胞中表达MBM,从而产生具有改变的糖基化的MBM。例如,Hang等人的EP 1,176,195描述了具有功能破坏的FUT8基因的细胞系,其编码岩藻糖基转移酶,使得在这种细胞系中表达的抗体显示出低岩藻糖基化。Presta在PCT公开WO 03/035835中描述了变体CHO细胞系Lec13细胞,其将岩藻糖附接至Asn(297)连接的碳水化合物的能力降低,还导致在所述宿主细胞中表达的抗体的低岩藻糖基化(还参见Shields等人,2002,J.Biol.Chem.[生物化学杂志]277:26733-26740)。Umana等人在PCT公开WO 99/54342中描述了如下细胞系,所述细胞系被工程化以表达糖蛋白修饰性糖基转移酶(例如,β(1,4)-N乙酰基葡糖胺基转移酶III(GnTIII)),使得在工程化细胞系中表达的抗体显示出增加的二等分GlcNac结构,所述二等分GlcNac结构导致抗体的ADCC活性增加(还参见Umana等人,Nat.Biotech.[自然生物技术]17:176-180,1999)。

[0271] 7.3.1.5.Fc异二聚化

[0272] 许多多特异性分子形式需要两个Fc区之间的二聚化,不同于天然免疫球蛋白,所述两个Fc区可操作地连接至非同一的抗原结合结构域(或其部分,例如,Fab的VH或VH-CH1)。形成Fc结构域的两个Fc区的不充分的异二聚化一直是提高所希望的多特异性分子的产生的障碍并且代表了纯化的挑战。本领域可获得的多种方法可以用于增强可能存在于本披露的MBM(例如BBM)中的Fc区的二聚化,例如如在以下所披露的:EP 1870459A1;美国专利号5,582,996;美国专利号5,731,168;美国专利号5,910,573;美国专利号5,932,448;美国专利号6,833,441;美国专利号7,183,076;美国专利申请公开号2006204493 A1;和PCT公开号WO 2009/089004 A1。

[0273] 本披露提供了包含Fc异二聚体的MBM(例如BBM),即包含异源、非同一Fc区的Fc结构域。异二聚化策略用于增强可操作地连接至不同的ABM(或其部分,例如,Fab的VH或VH-CH1)的Fc区的二聚化并降低可操作地连接至相同ABM或其部分的Fc区的二聚化。典型地,Fc异二聚体中的每个Fc区包含抗体的CH3结构域。所述CH3结构域衍生自任何同种型、类型或亚类、和在IgG(IgG1、IgG2、IgG3和IgG4)类型的一些情况下的抗体的恒定区,如前述节中所述。

[0274] 典型地,除了CH3结构域,所述MBM还包含其他抗体片段,如,本文所述的CH1结构域、CH2结构域、铰链结构域、一个或多个VH结构域、一个或多个VL结构域、一个或多个CDR、

和/或抗原结合片段。在一些实施例中，所述两个杂多肽是形成双特异性或多特异性分子的两个重链。在CH3结构域处的两个不同的重链的异二聚化产生了所希望的抗体或抗体样分子，而同一的重链的同二聚化将降低所希望的抗体或分子的产生。在示例性实施例中，所述两条或更多条杂多肽链包含两条链，所述两条链包含CH3结构域并且形成了本披露以上所述的任何多特异性分子形式的分子。在实施例中，包含CH3结构域的所述两条杂多肽链包含有利于所述多肽的异二聚体缔合的修饰(相对于未修饰的链)。在下表3和第7.3.1.5.1节至第7.3.1.5.7节中提供了修饰策略的多种实例。

[0275]

表 3

Fc 异二聚化策略

编号	策略	CH3 结构域 1	CH3 结构域 2	参考文献
Fc 1	杵白结构（Y-T）	T366Y	Y407T	Ridgway 等人, 1996, Protein Eng [蛋白质工程] 9:617-21
Fc 2	杵白结构	S354C、T366W	Y349C、T366S、	Atwell 等人, 1997, J

[0276]

表 3

Fc 异二聚化策略

编号	策略	CH3 结构域 1	CH3 结构域 2	参考文献
	（CW-CSAV）		L368A、Y407V	Mol Biol. [分子生物学杂志] 270(1):26-35；Merchant 等人, 1998, Nat Biotechnol [自然生物技术] 16:677-681
Fc 3	HA-TF	S364H、F405A	Y349T、T394F	Moore 等人, 2011, MAbs [单克隆抗体] 3(6):546-57
Fc 4	ZW1（VYAV-VLLW）	T350V、L351Y、F405A、Y407V	T350V、T366L、K392L、T394W	Von Kreudenstein 等人, 2013, MAbs [单克隆抗体] 5:646-54
Fc 5	CH3 电荷对（DD-KK）	K392D、K409D	E356K、D399K	Gunasekaran 等人, 2010, J Biol Chem [生物化学杂志] 285:19637-46
Fc 6	IgG1 铰链，CH3 电荷对（EEE-RRR）	IgG1: D221E、P228E、L368E	IgG1: D221R、P228R、K409R	Strop 等人, 2012, J Mol Biol [分子生物学杂志] 420:204-19
Fc 7	IgG2 铰链，CH3 电荷对（EEE-RRRR）	IgG2: C223E、P228E、L368E	IgG2: C223R、E225R、P228R、K409R	Strop 等人, 2012, J Mol Biol [分子生物学杂志] 420:204-19
Fc 8	EW-RVT	K360E、K409W，	Q347R、D399V、F405T	Choi 等人, 2013, Mol Cancer Ther [分子癌症治疗学] 12:2748-59
Fc 9	EW-RVTS-S	K360E、K409W、Y349C	Q347R、D399V、F405T、S354C	Choi 等人, 2015, Mol Immunol [分子免疫

[0277]

表 3

Fc 异二聚化策略

编号	策略	CH3 结构域 1	CH3 结构域 2	参考文献
				学] 65:377-83
Fc 10	双克隆型	366K (+351K)	在 349、368、349、或 349 + 355 处的 351D 或 E 或 D	Geuijen 等人, 2014, Journal of Clinical Oncology [临床肿瘤学杂志] 32:增刊: 560
Fc 11	DuoBody（L-R）	F405L	K409R	Labrijn 等人, 2013, Proc Natl Acad Sci USA [美国国家科学院院刊] 110:5145-50
Fc 12	SEEDbody	IgG/A 嵌合体	IgG/A 嵌合体	Davis 等人, 2010, Protein Eng Des Sel [蛋白质工程设计与选择] 23:195-202
Fc 13	BEAT	来自 TCRα 界面的残基	来自 TCRβ 界面的残基	Moretti 等人, 2013, BMC Proceedings [BMC 会议记录] 7(增刊 6): O9
Fc 14	7.8.60（DMA-RRVV）	K360D、D399M、Y407A	E345R、Q347R、T366V、K409V	Leaver-Fey 等人, Structure [结构] 24:641-51
Fc 15	20.8.34（SYMV-GDQA）	Y349S、K370Y、T366M、K409V	E356G、E357D、S364Q、Y407A	Leaver-Fey 等人, Structure [结构] 24:641-51
Fc 16	偏移变体 12757	无	无	US 2016/0355600 的图 34
Fc 17	偏移变体 12758	L368D、K370S	S364K	US 2016/0355600 的图 34
Fc 18	偏移变体 12759	L368D、K370S	S364K、E357L	US 2016/0355600 的

[0278]

表 3

Fc 异二聚化策略

编号	策略	CH3 结构域 1	CH3 结构域 2	参考文献
				图 34
Fc 19	偏移变体 12760	L368D、K370S	S364K、E357Q	US 2016/0355600 的图 34
Fc 20	偏移变体 12761	T411E、K360E、Q362E	D401K	US 2016/0355600 的图 34
Fc 21	偏移变体 12496	L368E、K370S	S364K	US 2016/0355600 的图 34
Fc 22	偏移变体 12511	K370S	S364K	US 2016/0355600 的图 34
Fc 23	偏移变体 12840	L368E、K370S	S364K、E357Q	US 2016/0355600 的图 34
Fc 24	偏移变体 12841	K370S	S364K、E357Q	US 2016/0355600 的图 34
Fc 25	偏移变体 12894	L368E、K370S	S364K	US 2016/0355600 的图 34
Fc 26	偏移变体 12895	K370S	S364K	US 2016/0355600 的图 34
Fc 27	偏移变体 12896	L368E、K370S	S364K、E357Q	US 2016/0355600 的图 34
Fc 28	偏移变体 12901	K370S	S364K、E357Q	US 2016/0355600 的图 34
Fc 29	pI_ISO(-)	I199T、N203D、K274Q、R355Q、N384S、K392N、V397M、Q419E、DEL447		US 2016/0355600 的图 31
Fc 30	pI_(-)_等电_A	N208D、Q295E、N384D、Q418E、N421D		US 2016/0355600 的图 31

[0279]

表 3

Fc 异二聚化策略

编号	策略	CH3 结构域 1	CH3 结构域 2	参考文献
Fc 31	pI_(-)_等电_B	N208D、Q295E、Q418E、N421D		US 2016/0355600 的图 31
Fc 32	pI_ISO(+RR)	Q196K、I199T、P217R、P228R、N276K		US 2016/0355600 的图 31
Fc 33	pI_ISO(+)	Q196K、I199T、N276K		US 2016/0355600 的图 31
Fc 34	pI_(+)等电_A	E269Q、E272Q、E283Q、E357Q,		US 2016/0355600 的图 31
Fc 35	pI_(+)_等电_B	E269Q、E272Q、E283Q		US 2016/0355600 的图 31
Fc 36	pI_(+)等电_E269Q、E272Q	E269Q、E272Q		US 2016/0355600 的图 31
Fc 37	pI_(+)_等电_E269Q、E283Q	E269Q、E283Q		US 2016/0355600 的图 31
Fc 38	pI_(+)等电_E2720、E283Q	E272Q、E283Q		US 2016/0355600 的图 31
Fc 39	pI_(+)_等电_E269Q	E269Q		US 2016/0355600 的图 31
Fc 40	异二聚化	F405A	T394F	US 2016/0355600 的图 30A
Fc 41	异二聚化	S364D	Y349K	US 2016/0355600 的图 30A
Fc 42	异二聚化	S364E	L368K	US 2016/0355600 的图 30A
Fc 43	异二聚化	S364E	*Y349K*	US 2016/0355600 的图 30A
Fc 44	异二聚化	S364F	K370G	US 2016/0355600 的

[0280]

表 3

Fc 异二聚化策略

编号	策略	CH3 结构域 1	CH3 结构域 2	参考文献
				图 30A
Fc 45	异二聚化	S364H	Y349K	US 2016/0355600 的图 30A
Fc 46	异二聚化	S364H	Y349T	US 2016/0355600 的图 30A
Fc 47	异二聚化	S364Y	K370G	US 2016/0355600 的图 30A
Fc 48	异二聚化	T411K	K370E	US 2016/0355600 的图 30A
Fc 49	异二聚化	V397S、F405A	T394F	US 2016/0355600 的图 30A
Fc 50	异二聚化	K370R、T411K	K370E、T411E	US 2016/0355600 的图 30A
Fc 51	异二聚化	L351E、S364D	Y349K、L351K	US 2016/0355600 的图 30A
Fc 52	异二聚化	L351E、S364E	Y349K、L351K	US 2016/0355600 的图 30A
Fc 53	异二聚化	L351E、T366D	L351K、T366K	US 2016/0355600 的图 30A
Fc 54	异二聚化	P395T、V397S、F405A	T394F	US 2016/0355600 的图 30A
Fc 55	异二聚化	S364D、K370G	S364Y、K370R	US 2016/0355600 的图 30A
Fc 56	异二聚化	S364D、T394F	Y349K、F405A	US 2016/0355600 的图 30A
Fc 57	异二聚化	S364E、F405A	Y349K、T394F	US 2016/0355600 的图 30A
Fc 58	异二聚化	S364E、F405S	Y349K、T394Y	US 2016/0355600 的

[0281]

表 3

Fc 异二聚化策略

编号	策略	CH3 结构域 1	CH3 结构域 2	参考文献
				图 30A
Fc 59	异二聚化	S364E、T411E	Y349K、D401K	US 2016/0355600 的图 30A
Fc 60	异二聚化	S364H、D401K	Y349T、T411E	US 2016/0355600 的图 30A
Fc 61	异二聚化	S364H、F405A	Y349T、T394F	US 2016/0355600 的图 30A
Fc 62	异二聚化	S364H、T394F	Y349T、F405A	US 2016/0355600 的图 30A
Fc 63	异二聚化	Y349C、S364E	Y349K、S354C	US 2016/0355600 的图 30A
Fc 64	异二聚化	L351E、S364D、F405A	Y349K、L351K、T394F	US 2016/0355600 的图 30A
Fc 65	异二聚化	L351K、S364H、D401K	Y349T、L351E、T411E	US 2016/0355600 的图 30A
Fc 66	异二聚化	S364E、T411E、F405A	Y349K、T394F、D401K	US 2016/0355600 的图 30A
Fc 67	异二聚化	S364H、D401K、F405A	Y349T、T394F、T411E	US 2016/0355600 的图 30A
Fc 68	异二聚化	S364H、F405A、T411E	Y349T、T394F、D401K	US 2016/0355600 的图 30A
Fc 69	异二聚化	T411E、K360E、N390D	D401K	US 2016/0355600 的图 30C
Fc 70	异二聚化	T411E、Q362E、N390D	D401K	US 2016/0355600 的图 30C
Fc 71	异二聚化	T411E、Q347R	D401K、K360D	US 2016/0355600 的图 30C
Fc 72	异二聚化	T411E、Q347R	D401K、K360E	US 2016/0355600 的

[0282]

表 3

Fc 异二聚化策略

编号	策略	CH3 结构域 1	CH3 结构域 2	参考文献
				图 30C
Fc 73	异二聚化	T411E、K360	D401K、Q347K	US 2016/0355600 的图 30C
Fc 74	异二聚化	T411E、K360D	D401K、Q347R	US 2016/0355600 的图 30C
Fc 75	异二聚化	T411E、K360E	D401K、Q347K	US 2016/0355600 的图 30C
Fc 76	异二聚化	T411E、K360E	D401K、Q347R	US 2016/0355600 的图 30C
Fc 77	异二聚化	T411E、S364K	D401K、K370S	US 2016/0355600 的图 30C
Fc 78	异二聚化	T411E、K370S	D401K、S364K	US 2016/0355600 的图 30C
Fc 79	异二聚化	Q347E	E357Q	US 2016/0355600 的图 30C
Fc 80	异二聚化	Q347E	E357Q、Q362K	US 2016/0355600 的图 30C
Fc 81	异二聚化	K360D、Q362E	Q347R	US 2016/0355600 的图 30C
Fc 82	异二聚化	K360D、Q362E	D401K	US 2016/0355600 的图 30C
Fc 83	异二聚化	K360D、Q362E	Q347R、D401K	US 2016/0355600 的图 30C
Fc 84	异二聚化	K360E、Q362E	Q347R	US 2016/0355600 的图 30C
Fc 85	异二聚化	K360E、Q362E	D401K	US 2016/0355600 的图 30C
Fc 86	异二聚化	K360E、Q362E	Q347R、D401K	US 2016/0355600 的

[0283]

表 3

Fc 异二聚化策略

编号	策略	CH3 结构域 1	CH3 结构域 2	参考文献
				图 30C
Fc 87	异二聚化	Q362E、N390D	D401K	US 2016/0355600 的图 30C
Fc 88	异二聚化	Q347E、K360D	D401N	US 2016/0355600 的图 30C
Fc 89	异二聚化	K360D	Q347R、N390K	US 2016/0355600 的图 30C
Fc 90	异二聚化	K360D	N390K、D401N	US 2016/0355600 的图 30C
Fc 91	异二聚化	K360E	Y349H	US 2016/0355600 的图 30C
Fc 92	异二聚化	K370S、Q347E	S364K	US 2016/0355600 的图 30C
Fc 93	异二聚化	K370S、E357L	S364K	US 2016/0355600 的图 30C
Fc 94	异二聚化	K370S、E357Q	S364K	US 2016/0355600 的图 30C
Fc 95	异二聚化	K370S、Q347E、E357L	S364K	US 2016/0355600 的图 30C
Fc 96	异二聚化	K370S、Q347E、E357Q	S364K	US 2016/0355600 的图 30C
Fc 97	异二聚化	L368D、K370S、Q347E	S364K	US 2016/0355600 的图 30D
Fc 98	异二聚化	L368D、K370S、E357L	S364K	US 2016/0355600 的图 30D
Fc 99	异二聚化	L368D、K370S、E357Q	S364K	US 2016/0355600 的图 30D
Fc	异二聚化	L368D、K370S、	S364K	US 2016/0355600 的

[0284]

表 3

Fc 异二聚化策略

编号	策略	CH3 结构域 1	CH3 结构域 2	参考文献
100		Q347E、E357L		图 30D
Fc 101	异二聚化	L368D、K370S、Q347E、E357Q	S364K	US 2016/0355600 的图 30D
Fc 102	异二聚化	L368E、K370S、Q347E	S364K	US 2016/0355600 的图 30D
Fc 103	异二聚化	L368E、K370S、E357L	S364K	US 2016/0355600 的图 30D
Fc 104	异二聚化	L368E、K370S、E357Q	S364K	US 2016/0355600 的图 30D
Fc 105	异二聚化	L368E、K370S、Q347E、E357L	S364K	US 2016/0355600 的图 30D
Fc 106	异二聚化	L368E、K370S、Q347E、E357Q	S364K	US 2016/0355600 的图 30D
Fc 107	异二聚化	L368D、K370T、Q347E	S364K	US 2016/0355600 的图 30D
Fc 108	异二聚化	L368D、K370T、E357L	S364K	US 2016/0355600 的图 30D
Fc 109	异二聚化	L368D、K370T、E357Q	S364K	US 2016/0355600 的图 30D
Fc 110	异二聚化	L368D、K370T、Q347E、E357L	S364K	US 2016/0355600 的图 30D
Fc 111	异二聚化	L368D、K370T、Q347E、E357Q	S364K	US 2016/0355600 的图 30D
Fc 112	异二聚化	L368E、K370T、Q347E	S364K	US 2016/0355600 的图 30D
Fc 113	异二聚化	L368E、K370T、E357L	S364K	US 2016/0355600 的图 30D
Fc	异二聚化	L368E、K370T、	S364K	US 2016/0355600 的

[0285]

表 3

Fc 异二聚化策略

编号	策略	CH3 结构域 1	CH3 结构域 2	参考文献
114		E357Q		图 30D
Fc 115	异二聚化	L368E、K370T、Q347E、E357L	S364K	US 2016/0355600 的图 30D
Fc 116	异二聚化	L368E、K370T、Q347E、E357Q	S364K	US 2016/0355600 的图 30D
Fc 117	异二聚化	T411E、Q362E	D401K、T411K	US 2016/0355600 的图 30D
Fc 118	异二聚化	T411E、N390D	D401K、T411K	US 2016/0355600 的图 30D
Fc 119	异二聚化	T411E、Q362E	D401R、T411R	US 2016/0355600 的图 30D
Fc 120	异二聚化	T411E、N390D	D401R、T411R	US 2016/0355600 的图 30D
Fc 121	异二聚化	Y407T	T366Y	US 2016/0355600 的图 30D
Fc 122	异二聚化	F405A	T394W	US 2016/0355600 的图 30D
Fc 123	异二聚化	T366Y、F405A	T394W、Y407T	US 2016/0355600 的图 30D
Fc 124	异二聚化	T3665、L368A、Y407V	T366W	US 2016/0355600 的图 30D
Fc 125	异二聚化	T366S、L368A、Y407V、Y349C	T366W、S354C	US 2016/0355600 的图 30D
Fc 126	异二聚化	K392D、K409D	E356K、D399K	US 2016/0355600 的图 30E
Fc 127	异二聚化	K370D、K392D、K409D	E356K、E357K、D399K	US 2016/0355600 的图 30E
Fc	异二聚化	I199T、N203D、	Q196K、L99T、	US 2016/0355600 的

[0286]

表 3

Fc 异二聚化策略

编号	策略	CH3 结构域 1	CH3 结构域 2	参考文献
128		K247Q、R355Q、N384S、K392N、V397M、Q419E、K447	P217R、P228R、N276K	图 30E
Fc 129	异二聚化	I199T、N203D、K247Q、R355Q、N384S、K392N、V397M、Q419E、K447	Q196K、L99T、N276K	US 2016/0355600 的图 30E
Fc 130	异二聚化	N384S、K392N、V397M、Q419E	N276K	US 2016/0355600 的图 30E
Fc 131	异二聚化	D221E、P228E、L368E	D221R、P228R、K409R	US 2016/0355600 的图 30E
Fc 132	异二聚化	C220E、P228E、L368E	C220R、E224R、P228R、K409R	US 2016/0355600 的图 30E
Fc 133	异二聚化	F405L	K409R	US 2016/0355600 的图 30E
Fc 134	异二聚化	T366I、K392M、T394W	F405A、Y407V	US 2016/0355600 的图 30E
Fc 135	异二聚化	T366V、K409F	L351Y、Y407A	US 2016/0355600 的图 30E
Fc 136	异二聚化	T366A、K392E、K409F、T411E	D399R、S400R、Y407A	US 2016/0355600 的图 30E
Fc 137	异二聚化	L351K	L351E	US 2016/0355600 的图 30E
Fc 138	异二聚化	I199T、N203D、K247Q、R355Q、Q419E、K447	Q196K、L199T、P217R、P228R、N276K	US 2016/0355600 的图 30E
Fc	异二聚化	I199T、N203D、	Q196K、I199T、	US 2016/0355600 的

[0287]

表 3

Fc 异二聚化策略

编号	策略	CH3 结构域 1	CH3 结构域 2	参考文献
139		K247Q、R355Q、Q419E、K447	N276K	图 30E
Fc 140	异二聚化	I199T、N203D、K274Q、R355Q、N384S、K392N、V397M、Q419E DEL447		US 2016/0355600 的图 30E
Fc 141	异二聚化	N208D、Q295E N384D、Q418E N421D		US 2016/0355600 的图 30E
Fc 142	异二聚化	N208D、Q295E Q418E、N421D		US 2016/0355600 的图 30E
Fc 143	异二聚化	Q196K、I199T P217R、P228R N276K		US 2016/0355600 的图 30E
Fc 144	异二聚化	Q196K、I199T N276K		US 2016/0355600 的图 30E
Fc 145	异二聚化	E269Q、E272Q、E283Q、E357Q		US 2016/0355600 的图 30E
Fc 146	异二聚化	E269Q、E272Q E283Q,		US 2016/0355600 的图 30E
Fc 147	异二聚化	E269Q、E272Q		US 2016/0355600 的图 30E
Fc 148	异二聚化	E269Q、E283Q		US 2016/0355600 的图 30E
Fc 149	异二聚化	E272Q、E283Q		US 2016/0355600 的图 30E
Fc 150	异二聚化	E269Q		US 2016/0355600 的图 30E

[0288] 7.3.1.5.1.空间变体

[0289] MBM(例如BBM)可以包含一个或多个,例如,多个,对Fc结构域的一个或多个恒定结构域的修饰,例如,对CH3结构域的修饰。在一个实例中,MBM(例如BBM)包含两个多肽,每个多肽包含抗体的重链恒定结构域,例如,CH2或CH3结构域。在实例中,两个重链恒定结构域,

例如,MBM(例如BBM)的CH2或CH3结构域包含一个或多个修饰,所述修饰允许两个链之间的异二聚体缔合。在一个方面,所述一个或多个修饰布置在两条重链的CH2结构域上。在一个方面,所述一个或多个修饰布置在所述MBM的至少两个多肽的CH3结构域上。

[0290] Fc异二聚化的一个机制在本领域中通常称为“杵臼(knobs and holes)”、或“杵臼结构(knob-in-holes)”、或“杵臼结构(knobs-into-holes)”。这些术语是指产生空间影响以有利于Fc异二聚体(相比于Fc同型二聚体)形成的氨基酸突变,如以下所描述,例如Ridgway等人,1996,Protein Engineering[蛋白质工程]9(7):617;Atwell等人,1997,J.Mol.Biol.[分子生物学杂志]270:26;美国专利号8,216,805。杵臼结构突变可以与其他策略组合以改善异二聚化。

[0291] 在一个方面,对包含重链恒定结构域的MBM的第一多肽的一个或多个修饰可以产生“杵”并且对MBM的第二多肽的一个或多个修饰产生了“臼”,使得包含重链恒定结构域的MBM的多肽的异二聚化产生了“杵”以与“臼”界面接合(interface)(例如,相互作用,例如,第一多肽的CH2结构域与第二多肽的CH2结构域相互作用,或第一多肽的CH3结构域与第二多肽的CH3结构域相互作用)。所述杵从包含重链恒定结构域的MBM的第一多肽的界面上突出并且因此可定位于在与包含重链恒定结构域的MBM的第二多肽的界面中的互补性“臼”中以稳定异源多聚物,并且从而有利于异源多聚物形成(例如相对于同源多聚物)。所述杵可存在于最初的界面中或可合成引入(例如,通过改变编码所述界面的核酸)。用于形成杵的输入残基通常是天然存在的氨基酸残基并且可以选自精氨酸(R)、苯丙氨酸(F)、酪氨酸(Y)和色氨酸(W)。在一些情况下,选择了色氨酸和酪氨酸。在实施例中,用于形成突起的最初残基具有小侧链容积,例如丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸或缬氨酸。

[0292] “臼”包含至少一个氨基酸侧链,所述氨基酸侧链凹进包含重链恒定结构域的MBM的第二多肽的界面中并且因此容纳包含重链恒定结构域的MBM的第一多肽的相邻交界表面上的相应的杵。所述臼可存在于最初的界面中或可以合成方式引入(例如,通过改变编码界面的核酸)。用于形成臼的所述输入残基通常是天然存在的氨基酸残基并且在一些实施例中选自丙氨酸(A)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T)和缬氨酸(V)。在一个实施例中,所述氨基酸残基是丝氨酸、丙氨酸或苏氨酸。在另一个实施例中,用于形成臼的最初的残基具有大的侧链容积,例如酪氨酸、精氨酸、苯丙氨酸或色氨酸。

[0293] 在实施例中,在残基366、405或407处修饰第一CH3结构域以产生“杵”或“臼”(如上所述),并且在以下处修饰与第一CH3结构域异二聚化的第二CH3结构域以产生与第一CH3结构域的“杵”或“臼”互补的“臼”或“杵”:残基407(如果修饰了在第一CH3结构域中的残基366)、残基394(如果修饰了在第一CH3结构域中的残基405)、或残基366(如果修饰了第一CH3结构域中的残基407)。

[0294] 在另一个实施例中,在残基366处修饰第一CH3结构域,并且在残基366、368和/或407处修饰与第一CH3结构域异二聚化的第二CH3结构域,以产生与第一CH3结构域的“杵”或“臼”互补的“臼”或“杵”。在一个实施例中,对第一CH3结构域的修饰在位置366处引入了酪氨酸(Y)残基。在实施例中,对第一CH3的修饰是T366Y。在一个实施例中,对第一CH3结构域的修饰在位置366处引入色氨酸(W)残基。在实施例中,对第一CH3的修饰是T366W。在一些实施例中,对与第一CH3结构域(在位置366处进行了修饰(例如,具有在位置366处引入的酪氨酸(Y)或色氨酸(W),例如,包含修饰T366Y或T366W))异二聚化的第二CH3结构域的修饰包含

在位置366处的修饰、在位置368处的修饰和在位置407处的修饰。在一些实施例中，在位置366处的修饰引入了丝氨酸(S)残基，在位置368处的修饰引入了丙氨酸(A)，并且在位置407处的修饰引入了缬氨酸(V)。在一些实施例中，所述修饰包含T366S、L368A和Y407V。在一个实施例中，多特异性分子的第一CH3结构域包含修饰T366Y，并且与第一CH3结构域异二聚化的第二CH3结构域包含修饰T366S、L368A和Y407V，反之亦然。在一个实施例中，多特异性分子的第一CH3结构域包含修饰T366W，并且与第一CH3结构域异二聚化的第二CH3结构域包含修饰T366S、L368A和Y407V，反之亦然。

[0295] 另外的空间或“偏移”(例如杵臼结构)修饰描述于PCT公开号WO 2014/145806(例如，WO 2014/145806的图3、图4和图12)、PCT公开号WO 2014/110601、和PCT公开号WO 2016/086186、WO 2016/086189、WO 2016/086196和WO 2016/182751中。KIH变体的实例包含含有L368D和K370S修饰的第一恒定链，其与包含S364K和E357Q修饰的第二恒定链配对。

[0296] 适合用于任何本披露的MBM中的另外的杵臼结构修饰对进一步描述于例如，WO 1996/027011、和Merchant等人，1998，Nat.Biotechnol.[自然生物技术]，16:677-681中。

[0297] 在进一步的实施例中，所述CH3结构域可以另外地经修饰以引入一对半胱氨酸残基。不受理论的束缚，据信，引入能够形成二硫键的一对半胱氨酸残基向包含配对的CH3结构域的异二聚化MBM(例如BBM)提供了稳定性。在一些实施例中，所述第一CH3结构域包含在位置354处的半胱氨酸，并且与第一CH3结构域异二聚化的第二CH3结构域包含在位置349处的半胱氨酸。在一些实施例中，所述第一CH3结构域包含在位置354处的半胱氨酸(例如，包含修饰S354C)和在位置366处的酪氨酸(Y)(例如，包含修饰T366Y)，并且与第一CH3结构域异二聚化的第二CH3结构域包含在位置349处的半胱氨酸(例如，包含修饰Y349C)、在位置366处的丝氨酸(例如，包含修饰T366S)、在位置368处的丙氨酸(例如，包含修饰L368A)、和在位置407处的缬氨酸(例如，包含修饰Y407V)。在一些实施例中，所述第一CH3结构域包含在位置354处的半胱氨酸(例如，包含修饰S354C)和在位置366处的色氨酸(W)(例如，包含修饰T366W)，并且与第一CH3结构域异二聚化的第二CH3结构域包含在位置349处的半胱氨酸(例如，包含修饰Y349C)、在位置366处的丝氨酸(例如，包含修饰T366S)、在位置368处的丙氨酸(例如，包含修饰L368A)、和在位置407处的缬氨酸(例如，包含修饰Y407V)。

[0298] 可用于产生异二聚体的另外的机制有时称为“静电导向”，如在以下中所述：Gunasekaran等人，2010，J.Biol.Chem.[生物化学杂志]285(25):19637。这在本文中有时被称为“电荷对”。在这一实施例中，使用静电将形成向异二聚化偏移。如技术人员将理解，这些变体还可以对pI具有作用，并且因此对纯化也有作用，并且因此可以在一些情况下被认为是pI变体。然而，鉴于产生了这些变体以促使异二聚化并且这些不被用作纯化工具，它们被分类为“空间变体”。这些变体包括但不限于，与D221R/P228R/K409R配对的D221E/P228E/L368E和与C220R/E224R/P228R/K409R配对的C220E/P228E/368E。

[0299] 可与其他的变体(任选地并且独立地以任意量)组合的另外的变体，例如本文所概述的pI变体或US 2012/0149876的图37中示出的其他空间变体。

[0300] 在一些实施例中，本文所概述的空间变体可以任选地并独立地与任何pI变体(或其他的变体如Fc变体、FcRn变体)一起并入一个或两个Fc区中，并且可以独立地并且任选地被包括在本披露的MBM内或排除在本披露的MBM以外。

[0301] 表4中可见一列合适的偏移变体，其示出在许多实施例中有具体应用的一些变体

对。在许多实施例中有具体用途的是如下组的变体对，包括但不限于，S364K/E357Q:L368D/K370S；L368D/K370S:S364K；L368E/K370S:S364K；T411T/E360E/Q362E:D401K；L368D/K370S:S364K/E357L；和K370S:S364K/E357Q。在命名方面，所述变体对“S364K/E357Q:L368D/K370S”意指Fc区之一具有双变体组S364K/E357Q并且其他的具有双变体组L368D/K370S。

[0302]

表 4
示例性偏移变体

Fc 区 1	Fc 区 2
F405A	T394F
S364D	Y349K
S364E	L368K
S364E	Y349K
S364F	K370G
S364H	Y349K
S364H	Y349T
S364Y	K370G
T411K	K370E
V397S/F405A	T394F
K370R/T411K	K370E/T411E
L351E/S364D	Y349K/L351K
L351E/S364E	Y349K/L351K
L351E/T366D	L351K/T366K
P395T/V397S/F405A	T394F
S364D/K370G	S364Y/K370R
S364D/T394F	Y349K/F405A
S364E/F405A	Y349K/T394F
S364E/F405S	Y349K/T394Y
S364E/T411E	Y349K/D401K
S364H/D401K	Y349T/T411E
S364H/F405A	Y349T/T394F
S364H/T394F	Y349T/F405A
Y349C/S364E	Y349K/S354C

[0303]

表 4 示例性偏移变体	
Fc 区 1	**Fc 区 2**
L351E/S364D/F405A	Y349K/L351K/T394F
L351K/S364H/D401K	Y349T/L351E/T411E
S364E/T411E/F405A	Y349K/T394F/D401K
S364H/D401K/F405A	Y349T/T394F/T411E
S364H/F405A/T411E	Y349T/T394F/D401K
K370E/T411D	T411K
L368E/K409E	L368K
Y349T/T394F/S354C	S364H/F405A/Y349C
T411E	D401K
T411E	D401R/T411R
Q347E/K360E	Q347R
L368E	S364K
L368E/K370S	S364K
L368E/K370T	S364K
L368E/D401R	S364K
L368E/D401N	S364K
L368E	E357S/S364K
L368E	S364K/K409E
L368E	S364K/K409V
L368D	S364K
L368D/K370S	S364K
L368D/K370S	S364K/E357L
L368D/K370S	S364K/E357Q
T411E/K360E/Q362E	D401K
K370S	S364K
L368E/K370S	S364K/E357Q
K370S	S364K/E357Q
T411E/K360D	D401K

[0304]

表 4 示例性偏移变体	
Fc 区 1	**Fc 区 2**
T411E/K360E	D401K
T411E/Q362E	D401K
T411E/N390D	D401K
T411E	D401K/Q347K
T411E	D401K/Q347R
T411E/K360D/Q362E	D401K
K392D/K409D	E356K/D399K
K370D/K392D/K409D	E356K/E357K/D399K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/ K447_	Q196K/I199T/P217R/P228R /N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/ K447_	Q196K/I199T/N276K
N384S/K392N/V397M/Q419E	N276K
D221E/P228E/L368E	D221R/P228R/K409R
C220E/P228E/L368E	C220R/E224R/P228R/ K409R
F405L	K409R
T366I/K392M/T394W	F405A/Y407V
T366V/K409F	L351Y/Y407A
T366A/K392E/K409F/T411E	D399R/S400R/Y407A
L351K	L351E
I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447_	Q196K/I199T/P217R/P228R/ N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447_	Q196K/I199T/N276K
I199T N203D K274Q R355Q N384S K392N V397M Q419E DEL447	
N208D Q295E N384D Q418E N421D	
N208D Q295E Q418E N421D	

[0305]

表 4 示例性偏移变体	
Fc 区 1	**Fc 区 2**
Q196K I199T P217R P228R N276K	
Q196K I199T N276K	
E269Q E272Q E283Q E357Q	
E269Q E272Q E283Q	
E269Q E272Q	
E269Q E283Q	
E272Q E283Q	
E269Q	
T411E/K360E/N390D	D401K
T411E/Q362E/N390D	D401K
T411E/Q347R	D401K/K360D
T411E/Q347R	D401K/K360E
T411E/K360	D401K/Q347K
T411E/K360D	D401K/Q347R
T411E/K360E	D401K/Q347K
T411E/K360E	D401K/Q347R
T411E/S364K	D401K/K370S
T411E/K370S	D401K/S364K
Q347E	E357Q
Q347E	E357Q/Q362K
K360D/Q362E	Q347R
K360D/Q362E	D401K
K360D/Q362E	Q347R/D401K
K360E/Q362E	Q347R
K360E/Q362E	D401K
K360E/Q362E	Q347R/D401K
Q362E/N390D	D401K
Q347E/K360D	D401N

[0306]

表 4 示例性偏移变体	
Fc 区 1	**Fc 区 2**
K360D	Q347R/N390K
K360D	N390K/D401N
K360E	Y349H
K370S/Q347E	S364K
K370S/E357L	S364K
K370S/E357Q	S364K
K370S/Q347E/E357L	S364K
K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368D/K370S/Q347E	S364K
L368D/K370S/E357L	S364K
L368D/K370S/E357Q	S364K
L368D/K370S/Q347E/E357L	S364K
L368D/K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368E/K370S/Q347E	S364K
L368E/K370S/E357L	S364K
L368E/K370S/E357Q	S364K
L368E/K370S/Q347E/E357L	S364K
L368E/K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368D/K370T/Q347E	S364K
L368D/K370T/E357L	S364K
L368D/K370T/E357Q	S364K
L368D/K370T/Q347E/E357L	S364K
L368D/K370T/Q347E/E357Q	S364K
L368E/K370T/Q347E	S364K
L368E/K370T/E357L	S364K
L368E/K370T/E357Q	S364K
L368E/K370T/Q347E/E357L	S364K
L368E/K370T/Q347E/E357Q	S364K

[0307]

表 4 示例性偏移变体	
Fc 区 1	**Fc 区 2**
T411E/Q362E	D401K/T411K
T411E/N390D	D401K/T411K
T411E/Q362E	D401R/T411R
T411E/N390D	D401R/T411R
Y407T	T366Y
F405A	T394W
T366Y/F405A	T394W/Y407T
Y407A	T366W
T366S/L368A/Y407V	T366W
T366S/L368A/Y407V/Y349C	T366W/S354C
K392D/K409D	E356K/D399K
K370D/K392D/K409D	E356K/E357K/D399K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/ K447_	Q196K/I199T/P217R/P228R /N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/ K447_	Q196K/I199T/N276K
N384S/K392N/V397M/Q419E	N276K
D221E/P228E/L368E	D221R/P228R/K409R
C220E/P228E/L368E	C220R/E224R/P228R/K409R
F405L	K409R
T366I/K392M/T394W	F405A/Y407V
T366V/K409F	L351Y/Y407A
T366A/K392E/K409F/T411E	D399R/S400R/Y407A
L351K	L351E
I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447_	Q196K/I199T/P217R/P228R /N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447_	Q196K/I199T/N276K

[0308]

表 4 示例性偏移变体	
Fc 区 1	**Fc 区 2**
I199T N203D K274Q R355Q N384S K392N V397M Q419E DEL447	
N208D Q295E N384D Q418E N421D	
Q295E N384D Q418E N421D	
N208D Q295E Q418E N421D	
Q295E Q418E N421D	
Q196K I199T P217R P228R N276K	
Q196K I199T N276K	
E269Q E272Q E283Q E357Q	
E269Q E272Q E283Q	
E269Q E272Q	
E269Q E283Q	
E272Q E283Q	
E269Q	

[0309] 在一些实施例中,MBM包含第一Fc区和第二Fc区。在一些实施例中,所述第一Fc区包含以下突变:L368D和K370S,并且所述第二Fc区包含以下突变:S364K和E357Q。在一些实施例中,所述第一Fc区包含以下突变:S364K和E357Q,并且所述第二Fc区包含以下突变:L368D和K370S。

[0310] 7.3.1.5.2.替代性的杵臼(Knob and Hole):IgG异二聚化

[0311] 可以通过在衍生自IgG1抗体类型的CH3结构域中引入一个或多个修饰来提高包含配对的CH3结构域的MBM(例如BBM)的多肽链的异二聚化。在实施例中,所述修饰包含对一个CH3结构域的K409R修饰,所述K409R修饰与第二CH3结构域中的F405L修饰配对。另外的修饰还可,或替代性地,是在位置366、368、370、399、405、407、和409处。在一些情况下,包含此类修饰的多肽的异二聚化在还原条件下,例如,在25℃-37℃,例如,25℃或37℃下,10-100mM 2-MEA(例如,25、50、或100mM 2-MEA)持续1-10,例如,1.5-5,例如,5小时实现。

[0312] 本文所述的氨基酸置换可以使用熟知的技术引入CH3结构域中(参见例如McPherson,编辑,1991,Directed Mutagenesis:a Practical Approach[定向诱变:实用方法];Adelman等人,1983,DNA,2:183)。

[0313] 所述IgG异二聚化策略进一步描述于例如WO 2008/119353、WO 2011/131746和WO 2013/060867中。

[0314] 在本节中所述的任一实施例中,所述CH3结构域可另外地经修饰以引入一对半胱氨酸残基,如第7.3.1.3节所述。

[0315] 7.3.1.5.3.pI(等电点)变体

[0316] 一般来说,如技术人员将理解的,pI变体有两个一般类别:提高蛋白质pI(碱性改变)的那些和降低蛋白质pI的那些(酸性改变)。如本文所述,可以进行这些变体的所有组合:一个Fc区可以是野生型、或不会展示出与野生型显著不同的pI的变体,并且另一个的碱性或酸性程度可以更大。替代性地,改变每一个Fc区,其中一个碱性程度更大而另一个酸性程度更大。

[0317] pI变体的示例性组合示出于表5中。如本文所概述并且如表5所示,这些改变相对于IgG1示出,但是可以以该方式改变所有同种型、以及同种型杂交体。在重链恒定结构域来自IgG2-4的情况下,还可以使用R133E和R133Q。

[0318]

表 5
示例性 pI 变体组合

变体恒定区	取代
pI_ISO(-)	I199T N203D K274Q R355Q N384S K392N V397M Q419E DEL447
pI_(-)_等电_A	N208D Q295E N384D Q418E N421D
仅 pI_(-)_等电 A-Fc	Q295E N384D Q418E N421D
pI_(-)_等电_B	N208D Q295E Q418E N421D

[0319]

表 5
示例性 pI 变体组合

变体恒定区	取代
仅 pI_(-)_等电_B-Fc	Q295E Q418E N421D
pI_ISO(+RR)	Q196K I199T P217R P228R N276K
pI_ISO(+)	Q196K I199T N276K
pI_(+)_等电_A	E269Q E272Q E283Q E357Q
pI_(+)_等电_B	E269Q E272Q E283Q
pI_(+)_等电 _E269Q/E272Q	E269Q E272Q
pI_(+)_等电 _E269Q/E283Q	E269Q E283Q
pI_(+)_等电 _E272Q/E283Q	E272Q E283Q
pI_(+)_等电_E269Q	E269Q

[0320] 在一个实施例中,pI变体的组合具有包含208D/295E/384D/418E/421D变体(当相比于人IgG1时为N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D)的一个Fc区(阴性Fab侧)和包含带正电的scFv接头,例如,L36(在第7.3.3节中所述)的第二Fc区(阳性scFv侧)。然而,如技术人员所理解的,所述第一Fc区包括了包含位置208的CH1结构域。因此,在不包括CH1结构域的构

建体中(例如针对不使用CH1结构域作为结构域之一的MBM,例如为在图1K中所描述的形式),阴性pI变体Fc组可以包括295E/384D/418E/421D变体(当相对于人IgG1时,为Q295E/N384D/Q418E/N421D)。

[0321] 在一些实施例中,第一Fc区具有来自表5的一组取代并且第二Fc区连接至带电荷的接头(例如,选自第7.3.3节中所述的那些)。

[0322] 在一些实施例中,MBM包含第一Fc区和第二Fc区。在一些实施例中,所述第一Fc区包含以下突变:N208D、Q295E、N384D、Q418E和N421D。在一些实施例中,所述第二Fc区包含以下突变:N208D、Q295E、N384D、Q418E和N421D。

[0323] 7.3.1.5.4.同位素变体

[0324] 另外,本披露的许多实施例依赖于将在特定位置处的pI氨基酸从一个IgG同种型"输入"另一个中,从而减少或消除了不需要的免疫原性被引入变体的可能性。这些变体中的许多示出于美国公开2014/0370013的图21中。即,IgG1是用于各种原因(包括高效应子功能)的治疗性抗体的共同同种型。然而,IgG1的重恒定区具有比IgG2更高的pI(8.10比7.31)。通过将在特定位置处的IgG2残基引入IgG1主链中,所得的Fc区的pI被降低(或提高)并且另外地展示出更长的血清半衰期。例如,IgG1在位置137处具有甘氨酸(pI 5.97),并且IgG2具有谷氨酸(pI 3.22);输入谷氨酸将影响所得的蛋白质的pI。如下所述,通常需要大量氨基酸取代以显著地影响变体抗体的pI。然而,如下文所讨论的,应当注意的是,甚至IgG2分子中的改变也允许血清半衰期提高。

[0325] 在其他实施例中,产生了非同种型氨基酸变化以降低所得的蛋白质的整体电荷状态(例如,通过将更高pI氨基酸改变为更低pI氨基酸),或以允许为了稳定性的结构调节,如下文进一步所述。

[0326] 另外,通过pI工程化包含两个半抗体的MBM的重和轻恒定结构域,可以看见每个半抗体中的显著变化。使两个半抗体的pI相差至少0.5可允许通过离子交换色谱或等电点聚焦、或对等电点敏感的其他方法进行分离。

[0327] 7.3.1.5.5.计算pI

[0328] 包含Fc区和ABM或ABM链的半抗体的pI可以取决于变体重链恒定结构域的pI和总半抗体(包括变体重链恒定结构域和ABM或ABM链)的pI。因此,在一些实施例中,pI的改变基于变体重链恒定结构域,使用美国公开2014/0370013的图19中的图表来计算。如本文所讨论的,工程化哪一个半抗体通常由半抗体的固有pI决定。替代性地,可以比对每个半抗体的pI。

[0329] 7.3.1.5.6.还赋予更佳的FcRn体内结合的pI变体

[0330] 在pI变体降低Fc区的pI的情况下,其可具有改善的体内血清潴留的附加益处。

[0331] pI变体Fc区据信为体内抗原结合分子提供了更长的半衰期,因为在pH 6在内体中结合至FcRn隔绝了Fc(Ghetie和Ward,1997,Immunol Today.[今日免疫学]18(12):592-598)。所述内体腔室然后使Fc再循环至细胞表面。一旦腔室打开至细胞外空间,更高的pH,约7.4,诱导Fc释放回血液中。在小鼠中,Dall'Acqua等人示出,在pH 6和pH 7.4具有提高的FcRn结合的Fc突变体实际上具有降低的血清浓度和与野生型Fc相同的半衰期(Dall'Acqua等人,2002,J.Immunol.[免疫学杂志]169:5171-5180)。在pH 7.4Fc对FcRn的亲和力提高被认为可以防止Fc被释放回血液中。因此,将提高Fc的体内半衰期的所述Fc突变在更低pH下

将理想地提高FcRn结合并且在更高pH下仍然允许Fc的释放。氨基酸组氨酸在6.0至7.4的pH范围中改变了其电荷状态。因此,在Fc/FcRn复合物的重要位置处发现His残基并不令人惊讶。

[0332] 已有人提出,具有可变区的抗体(具有更低的等电点)还可具有更长的血清半衰期(Igawa等人,2010,PEDS[蛋白质工程设计与选择].23(5):385-392)。然而,人们对这一发现的机制仍然知之甚少。此外,可变区在抗体之间是不同的。具有降低的pI和延长的半衰期的恒定区变体会提供更加模块化的方法以改善如本文所述的MBM的药代动力学特性。

[0333] 7.3.1.5.7.极性桥

[0334] 可以基于"极性桥"基本原理通过引入修饰来提高包含Fc结构域的MBM(例如BBM)的多肽链的异二聚化,所述基本原理是将在两条多肽链的结合界面处制造残基以与异二聚体构型中具有相似(或互补性)物理特性的残基相互作用,同时与同二聚体构型中具有不同物理特性的残基相互作用。特别地,设计这些修饰从而在异二聚体形成中,极性残基与极性残基相互作用,而疏水残基与疏水残基相互作用。相比之下,在同二聚体形成中,修饰残基,从而极性残基与疏水残基相互作用。异二聚体构型中有利的相互作用和同二聚体构型中不利的相互作用一起作用使得Fc区形成异二聚体比形成同二聚体的可能性更大。

[0335] 在示例性实施例中,上述修饰在CH3结构域的残基364、368、399、405、409、和411中的一个或多个位置处产生。

[0336] 在一些实施例中,将选自由S364L、T366V、L368Q、N399K、F405S、K409F和R411K组成的组的一个或多个修饰引入两个CH3结构域之一中。可以将选自由Y407F、K409Q和T411N组成的组的一个或多个修饰引入第二CH3结构域中。

[0337] 在另一个实施例中,将选自由S364L、T366V、L368Q、D399K、F405S、K409F和T411K组成的组的一个或多个修饰引入到一个CH3结构域中,而将选自由Y407F、K409Q和T411D组成的组的一个或多个修饰引入到第二CH3结构域中。

[0338] 在一个示例性实施例中,一个CH3结构域的位置366处的苏氨酸的最初残基被缬氨酸置换,而另一个CH3结构域的位置407处的酪氨酸的最初残基被苯丙氨酸置换。

[0339] 在另一个示例性实施例中,一个CH3结构域的位置364处的丝氨酸的最初残基被亮氨酸置换,而在相同CH3结构域的位置368处的亮氨酸的最初残基被谷氨酰胺置换。

[0340] 在又另一个示例性实施例中,一个CH3结构域的位置405处的苯丙氨酸的最初残基被丝氨酸置换并且这一CH3结构域的位置409处的赖氨酸的最初残基被苯丙氨酸置换,而另一CH3结构域的位置409处的赖氨酸的最初残基被谷氨酰胺置换。

[0341] 在又另一个示例性实施例中,一个CH3结构域的位置399处的天冬氨酸的最初残基被赖氨酸置换,并且相同CH3结构域的位置411处的苏氨酸的最初残基被赖氨酸置换,而另一CH3结构域的位置411处的苏氨酸的最初残基被天冬氨酸置换。

[0342] 本文所述的氨基酸置换可以使用熟知的技术引入CH3结构域中(参见例如McPherson,编辑,1991,Directed Mutagenesis:a Practical Approach[定向诱变:实用方法];Adelman等人,1983,DNA,2:183)。所述极性桥策略描述于例如WO 2006/106905、WO 2009/089004和K.Gunasekaran等人,(2010),JBC 285:19637-19646中。

[0343] 另外的极性桥修饰描述于例如PCT公开号WO 2014/145806(例如,WO 2014/145806的图6)、PCT公开号WO 2014/110601和PCT公开号WO 2016/086186、WO 2016/086189、WO

2016/086196和WO 2016/182751中。极性桥变体的实例包含含有N208D、Q295E、N384D、Q418E和N421D修饰的恒定链。

[0344] 在本文所述的任何实施例中，所述CH3结构域可另外地经修饰以引入一对半胱氨酸残基，如第7.3.1.3节所述。

[0345] 用于增强异二聚化的另外的策略描述于例如WO 2016/105450、WO 2016/086186、WO 2016/086189、WO 2016/086196、WO 2016/141378和WO 2014/145806和WO 2014/110601中。任何所述策略均可以用于本文所述的MBM。

[0346] 7.3.1.6.异二聚化变体和其他Fc变体的组合

[0347] 如技术人员将理解的，只要Fc结构域的Fc区保留它们二聚化的能力，全部所列举的异二聚化变体(包括偏移和/或pI变体)可任选地并独立地以任何方式组合。另外，所有这些变体可以与异二聚化形式中的任一个组合。

[0348] 在pI变体的情况下，当有具体用途的实施例在表5中示出时，根据改变Fc异二聚体中的两个Fc区之间的pI差异以促进纯化的基本原则，可以产生其他的组合。

[0349] 另外，异二聚化变体、偏移和pI中的任一个也独立地并且任选地与Fc消融变体、Fc变体、FcRn变体组合，如本文中所通常概述的。

[0350] 在一些实施例中，可用于本披露中的偏移和pI变体的具体组合是T366S/L368A/Y407V:T366W(任选地包括桥接二硫键，T366S/L368A/Y407V/Y349C:T366W/S354C)，其中一个Fc区包含Q295E/N384D/Q418E/N481D并且另一个Fc区包含带正电的scFv接头(当所述形式包括scFv结构域时)。如技术人员将理解的，“杵臼结构”变体不改变pI，并且因此可以用在Fc异二聚体中的任一个Fc区上。

[0351] 在一些实施例中，可用于本披露的第一和第二Fc区包括氨基酸取代S364K/E357Q:L368D/K370S，其中第一和/或第二Fc区包括消融变体取代233P/L234V/L235A/G236del/S267K，并且第一和/或第二Fc区包含pI变体取代N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D(pI_(-)_等电_A)。

[0352] 7.3.2.铰链区

[0353] MBM(例如BBM)还可以包含铰链区，例如将抗原结合模块连接至Fc区的铰链区。所述铰链区可以是天然的或经修饰的铰链区。铰链区典型地发现于Fc区的N-末端。

[0354] 天然铰链区是在天然存在的抗体中的Fab和Fc结构域之间通常可发现的铰链区。经修饰的铰链区是与天然铰链区在长度和/或组成上有差异的任何铰链。此类铰链可以包括来自其他物种的铰链区，例如人、小鼠、大鼠、兔、鲨鱼、猪、仓鼠、骆驼、羊驼或山羊铰链区。其他经修饰的铰链区可以包含衍生自来自与所述重链Fc区不同类型或亚类的抗体的完整的铰链区。替代性地，所述经修饰的铰链区可包含天然铰链或重复单元的部分，其中重复中的每个单元衍生自天然铰链区。在进一步的替代方案中，可通过将一个或多个半胱氨酸或其他残基转化为中性残基，例如丝氨酸或丙氨酸，或通过将合适放置的残基转化为半胱氨酸残基来改变所述天然铰链区。通过此类方式，可以提高或降低铰链区中半胱氨酸残基的数量。此方法在Bodmer等人的美国专利号5,677,425中进一步描述。改变铰链区中半胱氨酸残基的数目可例如促进轻链和重链的组装，或增加或降低MBM的稳定性。其他经修饰的铰链区可以完全是合成的并且可以被设计以具有所希望的性质例如长度、半胱氨酸组成和柔性。

[0355] 以下文献中描述了许多经修饰的铰链区:例如,于美国专利号5,677,425、WO 9915549、WO 2005003170、WO 2005003169、WO 2005003170、WO 9825971和WO 2005003171中。

[0356] 合适的铰链序列的实例示出于表6中。

表 6

铰链序列

铰链名称	铰链描述	铰链序列	SEQ ID NO:
H1	人 IgA1	VPSTPPTPSPSTPPTPSPS	57
H2	人 IgA2	VPPPPP	58
H3	人 IgD	ESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPATTRN TGRGGEEKKKEKEKEEQEERETKTP	59
H4	人 IgG1	EPKSCDKTHTCPPCP	60
H5	人 IgG2	ERKCCVECPPCP	61
H6	人 IgG3	ELKTPLGDTTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPE PKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCP	62
H7	人 IgG4	ESKYGPPCPSCP	63
H8	人 IgG4(P)	ESKYGPPCPPCP	64
H9	工程化的 v1	CPPC	55
H10	工程化的 v2	CPSC	65
H11	工程化的 v3	CPRC	66
H12	工程化的 v4	SPPC	67
H13	工程化的 v5	CPPS	68
H14	工程化的 v6	SPPS	56
H15	工程化的 v7	DKTHTCAA	69
H16	工程化的 v8	DKTHTCPPCPA	70
H17	工程化的 v9	DKTHTCPPCPATCPPCPA	71
H18	工程化的 v10	DKTHTCPPCPATCPPCPATCPPCPA	72
H19	工程化的 v11	DKTHTCPPCPAGKPTLYNSLVMSDTAGTCY	73
H20	工程化的 v12	DKTHTCPPCPAGKPTHVNVSVVMAEVDGTCY	74
H21	工程化的 v13	DKTHTCCVECPPCPA	75
H22	工程化的 v14	DKTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPA	76
H23	工程化的 v15	DKTHTCPSCPA	77

[0357]

[0358] 在一个实施例中,所述重链Fc区在其N-末端处具有完整的铰链区。

[0359] 在一个实施例中,所述重链Fc区和铰链区衍生自IgG4并且所述铰链区包含经修饰

的序列CPPC(SEQ ID NO:55)。与含有序列CPPC(SEQ ID NO:55)的IgG1相比，人IgG4的核心铰链区含有序列CPSC(SEQ ID NO:65)。存在于IgG4序列中的丝氨酸残基导致在这一区域中的柔性提高，并且因此一部分分子在相同蛋白质链中形成二硫键(链内二硫键)而不是桥接至IgG分子中的其他重链上以形成链间二硫键。(Angel等人,1993,Mol lmmunol[分子免疫学]30(1):105-108)。将丝氨酸残基改变为脯氨酸以给出与IgG1相同的核心序列允许链间二硫键在IgG4铰链区中完全形成，因此降低了纯化的产物中的异质性。这一改变的同种型被命名为IgG4P。

[0360] 7.3.3.ABM接头

[0361] 在某些方面，本披露提供了包含至少三个ABM的MBM(例如BBM)，其中ABM的两个或更多个组分(例如，scFv的VH和VL)、两个或更多个ABM、或ABM和非ABM结构域(例如，二聚化结构域，如Fc区)通过肽接头互相连接。此类接头在本文中被称为“ABM接头”，与如在例如第7.12.2节中所述的用于附接药物至MBM的ADC接头不同。

[0362] 肽接头的范围可以是2个氨基酸至60个或更多个氨基酸，并且在某些方面，肽接头的范围是3个氨基酸至50个氨基酸、4至30个氨基酸、5至25个氨基酸、10至25个氨基酸或12至20个氨基酸。在具体的实施例中，肽接头的长度是2个氨基酸、3个氨基酸、4个氨基酸、5个氨基酸、6个氨基酸、7个氨基酸、8个氨基酸、9个氨基酸、10个氨基酸、11个氨基酸、12个氨基酸、13个氨基酸、14个氨基酸、15个氨基酸、16个氨基酸、17个氨基酸、18个氨基酸、19个氨基酸、20个氨基酸、21个氨基酸、22个氨基酸、23个氨基酸、24个氨基酸、25个氨基酸、26个氨基酸、27个氨基酸、28个氨基酸、29个氨基酸、30个氨基酸、31个氨基酸、32个氨基酸、33个氨基酸、34个氨基酸、35个氨基酸、36个氨基酸、37个氨基酸、38个氨基酸、39个氨基酸、40个氨基酸、41个氨基酸、42个氨基酸、43个氨基酸、44个氨基酸、45个氨基酸、46个氨基酸、47个氨基酸、48个氨基酸、49个氨基酸、或50个氨基酸。

[0363] 可以使用带电荷的和/或柔性接头。

[0364] 可以用于MBM的柔性ABM接头的实例包括如下中所披露的那些:Chen等人,2013,Adv Drug Deliv Rev.[先进药物递送综述]65(10):1357-1369和Klein等人,2014,Protein Engineering,Design&Selection[蛋白质工程化、设计和选择]27(10):325-330。特别有用的柔性接头是(GGGGS)n(也称为(G4S)n)(SEQ ID NO:1318)。在一些实施例中，n是1和10之间的任何数字，即，1、2、3、4、5、6、7、8、9、和10，或以上述数字中的任意两个为端点的任何范围，例如，1至5、2至5、3至6、2至4、1至4等。

[0365] 用于本披露的MBM的合适的8BM接头的其他实例示出于下表7中：

[0366]

表 7

ABM 接头序列

接头名称	接头序列	SEQ ID NO:
L1	ADAAP	79
L2	ADAAPTVSIFP	80
L3	ADAAPTVSIFPP	81
L4	AKTTAP	82
L5	AKTTAPSVYPLAP	83
L6	AKTTPKLEEGEFSEARV	84
L7	AKTTPKLGG	85
L8	AKTTPP	86
L9	AKTTPPSVTPLAP	87
L10	ASTKGP	88
L11	ASTKGPSVFPLAP	89
L12	ASTKGPSVFPLAPASTKGPSVFPLAP	90
L13	EGKSSGSGSESKST	91

[0367]

表 7

ABM 接头序列

接头名称	接头序列	SEQ ID NO:
L14	GEGESGEGESGEGES	92
L15	GEGESGEGESGEGESGEGES	93
L16	GEGGSGEGGSGEGGS	94
L17	GENKVEYAPALMALS	95
L18	GGEGSGGEGSGGEGS	96
L19	GGGESGGEGSGEGGS	97
L20	GGGESGGGESGGGES	98
L21	$(GGGGS)_n$（也称为$(G4S)_n$），其中 n 可以是 1-10。	99
L22	GGGGSGGGGS	100
L23	GGGGSGGGGSGGGGS	53
L24	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	101
L25	GGGKSGGGKSGGGKS	102
L26	GGGKSGGKGSGKGGS	103
L27	GGKGSGGKGSGGKGS	104
L28	GGSGG	105
L29	GGSGGGGSG	106
L30	GGSGGGGSGGGGS	107
L31	GHEAAAVMQVQYPAS	108
L32	GKGGSGKGGSGKGGS	109
L33	GKGKSGKGKSGKGKS	110
L34	GKGKSGKGKSGKGKSGKGKS	111
L35	GKPGSGKPGSGKPGS	112
L36	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	113
L37	GPAKELTPLKEAKVS	114
L38	GSAGSAAGSGEF	115
L39	IRPRAIGGSKPRVA	116
L40	KESGSVSSEQLAQFRSLD	117

[0368]

表 7

ABM 接头序列

接头名称	接头序列	SEQ ID NO:
L41	KTTPKLEEGEFSEAR	118
L42	QPKAAP	119
L43	QPKAAPSVTLFPP	120
L44	RADAAAA$(G4S)_4$	121
L45	RADAAAAGGPGS	122
L46	RADAAP	123
L47	RADAAPTVS	124
L48	SAKTTP	125
L49	SAKTTPKLEEGEFSEARV	126
L50	SAKTTPKLGG	127
L51	STAGDTHLGGEDFD	128
L52	TVAAP	129
L53	TVAAPSVFIFPP	130
L54	TVAAPSVFIFPPTVAAPSVFIFPP	131
L55	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	132
L56	PRGASKSGSASQTGSAPGS	133
L57	GTAAAGAGAAGGAAAGAAG	134
L58	GTSGSSGSGSGGSGSGGGG	135

[0369] 在各个方面，本披露提供了包含一个或多个ABM接头的MBM(例如BBM)。ABM接头中的每一个的长度范围可以是2个氨基酸至60个氨基酸，例如，4至30个氨基酸，5至25个氨基酸，10至25个氨基酸或12至20个氨基酸，任选地选自上述表7。在具体的实施例中，所述MBM包含两个、三个、四个、五个或六个ABM接头。所述ABM接头可以位于所述MBM的一条、两条、三条、四条或甚至更多条多肽链上。

[0370] 7.4.双特异性结合分子构型

[0371] 第一和第二MBM可以是BBM。作为BBM的第一和第二MBM在本文分别被称为“第一BBM”和“第二BBM”。示例性BBM构型示出于图1中。图1A示出了图1B-1AH中所示BBM构型的组分。scFv、Fab、scFab、基于非免疫球蛋白的ABM、和Fc结构域各自可以具有针对第7.2节和第7.3节中的这些组分所述的特征。图1示出的BBM构型的组分可通过第7.3节中所述的任何方法(例如，通过直接键、ABM接头、二硫键、用杵臼结构相互作用修饰的Fc结构域等)彼此缔和。图1中示出的多种组分的方向和缔和仅仅为示例性的；如技术人员将理解的，其他的方

向和缔合可以是合适的。

[0372] BBM不限于图1中示出的构型。可使用的其他的构型是本领域技术人员已知的。参见例如,WO 2014/145806;WO 2017/124002;Liu等人,2017,Front Immunol.[免疫学前沿]8:38;Brinkmann&Kontermann,2017,mAbs[单克隆抗体]9:2,182-212;US 2016/0355600;Klein等人,2016,MAbs[单克隆抗体]8(6):1010-20;和US 2017/0145116。

[0373] 7.4.1.示例性二价BBM

[0374] 第一和第二BBM可以是二价的。例如,第一BBM可以具有单个ABM1和单个ABM2或ABM3,并且第二BBM可以具有单个ABM4和单个ABM5或ABM6。

[0375] 图1B-1F示出了示例性二价BBM构型。

[0376] 如图1B-1D中所描绘,BBM可以包含两个半抗体,其中一个包含一个ABM并且另一个包含一个ABM,所述两个半抗体通过Fc结构域配对。

[0377] 在图1B的实施例中,所述第一(或左)半抗体包含Fab和Fc区,并且所述第二(或右)半抗体包含Fab和Fc区。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0378] 在图1C的实施例中,所述第一(或左)半抗体包含Fab和Fc区,并且所述第二(或右)半抗体包含scFv和Fc区。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0379] 在图1D的实施例中,所述第一(或左)半抗体包含scFv和Fc区,并且所述第二(或右)半抗体包含scFv和Fc区。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0380] 如图1E-1F所描述,二价BBM可以包含附接至Fc结构域的一个Fc区的两个ABM。

[0381] 在图1E的实施例中,所述BBM包含Fab、scFv和Fc结构域,其中所述scFv位于Fab和Fc结构域之间。

[0382] 在图1F的实施例中,(“一臂scFv-mAb”构型)BBM包含Fab、scFv和Fc结构域,其中Fab位于scFv和Fc结构域之间。

[0383] 在图1B-1F所示的构型中,当BBM是第一BBM时,X和Y中的每一个表示(i)ABM1或(ii)ABM2或ABM3,条件是BBM包括一个ABM1和一个ABM2或ABM3。当BBM是第二BBM时,X和Y中的每一个表示(i)ABM4或(ii)ABM5或ABM6,条件是BBM包含一个ABM4和一个ABM5或ABM6。因此,本披露提供如图1B至1F中任一个所示的二价BBM,其中X为ABM1并且Y为ABM2或ABM3,并且提供如图1B至1F中任一个所示的二价BBM,其中X为ABM4并且Y为ABM5或ABM6(为方便起见,ABM的此类构型被指定为“B1”)。本披露还提供如图1B至1F中任一个所示的二价BBM,其中X为ABM2或ABM3并且Y为ABM1,并且提供如图1B至1F中任一个所示的二价BBM,其中X为ABM5或ABM6并且Y为ABM4(为方便起见,ABM的此类构型被指定为“B2”)。

[0384] 7.4.2.示例性三价BBM

[0385] BBM可以是三价的,即它们具有三个抗原结合结构域,其中一个或两个结合第一靶抗原,而其中一个或两个结合第二靶抗原。例如,三价的第一BBM可以具有单个ABM1和两个ABM2或ABM3,或两个ABM2或ABM3和单个ABM1。同样,三价的第二BBM可具有单个ABM4和两个ABM5或ABM6,或两个ABM4和单个ABM5或ABM6。

[0386] 图1G-1Z示出了示例性三价BBM构型。

[0387] 如图1G-1N、1Q-1W、1Y-1Z中所描绘,BBM可以包含两个半抗体,其中一个包含两个ABM并且另一个包含一个ABM,所述两个半抗体通过Fc结构域配对。

[0388] 在图1G的实施例中,所述第一(或左)半抗体包含Fab和Fc区,并且所述第二(或右)

半抗体包含scFv、Fab和Fc区。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0389] 在图1H的实施例中，所述第一(或左)半抗体包含Fab和Fc区，并且所述第二(或右)半抗体包含Fab、scFv和Fc区。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0390] 在图1I的实施例中，所述第一(或左)半抗体包含scFv和Fc区，并且所述第二(或右)半抗体包含两个Fab和Fc区。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0391] 在图1J的实施例中，所述第一(或左)半抗体包含两个Fav和Fc区，并且所述第二(或右)半抗体包含Fab和Fc区。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0392] 在图1K的实施例中，所述第一(或左)半抗体包含scFv和Fc区，并且所述第二(或右)半抗体包含两个scFv和Fc区。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0393] 在图1L的实施例中，所述第一(或左)半抗体包含scFv和Fc区，并且所述第二(或右)半抗体包含scFv、Fab和Fc区。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0394] 在图1M的实施例中，所述第一(或左)半抗体包含scFv和Fc区，并且所述第二(或右)半抗体包含Fab、scFv和Fc区。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0395] 在图1N的实施例中，所述第一(或左)半抗体包含双体抗体类型结合结构域和Fc区，并且所述第二(或右)半抗体包含Fab和Fc区。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0396] 在图1Q的实施例中，所述第一(或左)半抗体包含Fab和Fc区，并且所述第二(或右)半抗体包含Fab、Fc区、和scFv。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0397] 在图1R的实施例中，所述第一(或左)半抗体包含scFv和Fc区，并且所述第二(或右)半抗体包含Fab、Fc区、和scFv。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0398] 在图1S的实施例中，所述第一(或左)半抗体包含scFv和Fc区，并且所述第二(或右)半抗体包含scFv、Fc区、和第二scFv。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0399] 在图1T的实施例中，所述第一(或左)半抗体包含scFv、Fc区、和Fab，并且所述第二(或右)半抗体包含Fab和Fc区。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0400] 在图1U的实施例中，所述第一(或左)半抗体包含两个Fab和Fc区，并且所述第二(或右)半抗体包含基于非免疫球蛋白的ABM和Fc区。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0401] 在图1V的实施例中，所述第一(或左)半抗体包含Fab、scFv、和Fc区，并且所述第二(或右)半抗体包含基于非免疫球蛋白的ABM和Fc区。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0402] 在图1W的实施例中，所述第一(或左)半抗体包含Fab和Fc区，并且所述第二(或右)半抗体包含scFv、基于非免疫球蛋白的ABM、和Fc区。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0403] 在图1Y的实施例中，所述第一(或左)半抗体包含scFv和Fc区，并且所述第二(或右)半抗体包含Fab、scFv和Fc区。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0404] 在图1Z的实施例中，所述第一(或左)半抗体包含Fab、Fc区、和scFab，并且所述第二(或右)半抗体包含Fab和Fc区。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0405] 替代性地，如图1O和1P所描述，三价BBM可以包含两个半抗体，其中每个包含一个

完整的ABM(图1O和1P中的Fab)和另一个ABM的一部分(一个是VH,另一个是VL)。所述两个半抗体通过Fc结构域配对,因此VH和VL缔和以形成完整的抗原结合Fv结构域。

[0406] 所述BBM可以是单链,如图1X所示。图1X的BBM包含通过接头连接的三个scFv结构域。

[0407] 在图1G-1Z所示的构型中,X、Y和A中的每一个在第一BBM的情况下表示(i)ABM1或(ii)ABM2或ABM3,条件是BBM包含(i)至少一个ABM1和(ii)至少一个ABM2或ABM3,并且在第二MBM的情况下表示(i)ABM4或(ii)ABM5或ABM6,条件是BBM包含至少一个ABM4和至少一个ABM5或ABM6。因此,在第一BBM的情况下,三价BBM将包含一个或两个ABM1和一个或两个ABM2或ABM3,在第二BBM的情况下,三价BBM将包含一个或两个ABM4和一个或两个ABM5或ABM6。在一些实施例中,三价第一BBM包含两个ABM1和一个ABM2。在其他实施例中,三价第一BBM包含一个ABM1和两个ABM2。在一些实施例中,三价第一BBM包含两个ABM1和一个ABM3。在其他实施例中,三价第一BBM包含一个ABM1和两个ABM3。在一些实施例中,三价第二BBM包含两个ABM4和一个ABM5。在其他实施例中,三价第二BBM包含一个ABM4和两个ABM5。在一些实施例中,三价第二BBM包含两个ABM4和一个ABM6。在其他实施例中,三价第二BBM包含一个ABM4和两个ABM6。

[0408] 因此,在本披露中提供了如图1G至1Z中任一个所示的三价BBM,其中X为ABM1,Y为ABM1并且A为ABM2或ABM3,并且提供了如图1G至1Z中任一个所示的三价BBM,其中X为ABM4,Y为ABM4并且A为ABM5或ABM6(为方便起见,ABM的此类构型被指定为“T1”)。

[0409] 本披露还提供了如图1G至1Z中任一个所示的三价BBM,其中X为ABM1,Y为ABM2或ABM3并且A为ABM1,并且提供了如图1G至1Z中任一个所示的三价BBM,其中X为ABM4,Y为ABM5或ABM6并且A为ABM4(为方便起见,ABM的此类构型被指定为“T2”)。

[0410] 本披露还提供了如图1G至1Z中任一个所示的三价BBM,其中X为ABM2或ABM3,Y为ABM1并且A为ABM1,并且提供了如图1G至1Z中任一个所示的三价BBM,其中X为ABM5或ABM6,Y为ABM4并且A为ABM4(为方便起见,ABM的此类构型被指定为“T3”)。

[0411] 本披露还提供了如图1G至1Z中任一个所示的三价BBM,其中X为ABM1,Y为ABM2或ABM3并且A为ABM2或ABM3,并且提供了如图1G至1Z中任一个所示的三价BBM,其中X为ABM4,Y为ABM5或ABM6并且A为ABM5或ABM6(为方便起见,ABM的此类构型被指定为“T4”)。

[0412] 本披露还提供了如图1G至1Z中任一个所示的三价BBM,其中X为ABM2或ABM3,Y为ABM1并且A为ABM2或ABM3,并且提供了如图1G至1Z中任一个所示的三价BBM,其中X为ABM5或ABM6,Y为ABM4并且A为ABM5或ABM6(为方便起见,ABM的此类构型被指定为“T5”)。

[0413] 本披露还提供了如图1G至1Z中任一个所示的三价BBM,其中X为ABM2或ABM3,Y为ABM2或ABM3并且A为ABM1,并且提供了如图1G至1Z中任一个所示的三价BBM,其中X为ABM5或ABM6,Y为ABM5或ABM6并且A为ABM4(为方便起见,ABM的此类构型被指定为“T6”)。

[0414] 7.4.3.示例性四价BBM

[0415] BBM可以是四价的,即它们具有四个抗原结合结构域,其中一个、两个或三个结合第一靶抗原,而其中一个、两个或三个结合第二靶抗原。示例性四价BBM构型示出于图1AA-1AH中。

[0416] 如图1AA-1AH所描绘的,四价BBM可以包含两个半抗体,其中每个包含两个完整的ABM,所述两个半抗体通过Fc结构域配对。

[0417] 在图1AA的实施例中，所述第一(或左)半抗体包含Fab、Fc区、和scFv，并且所述第二(或右)半抗体包含Fab、Fc区、和scFv。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0418] 在图1AB的实施例中，所述第一(或左)半抗体包含Fab、scFv和Fc区，并且所述第二(或右)半抗体包含Fab、scFv和Fc区。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0419] 在图1AC的实施例中，所述第一(或左)半抗体包含scFv、Fab、和Fc区，并且所述第二(或右)半抗体包含scFv、Fab和Fc区。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0420] 在图1AD的实施例中，所述第一(或左)半抗体包含Fab、Fc区、和第二Fab，并且所述第二(或右)半抗体包含Fab、Fc区、和第二Fab。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0421] 在图1AE的实施例中，所述第一(或左)半抗体包含scFv、第二scFv、和Fc区，并且所述第二(或右)半抗体包含scFv、第二scFv、和Fc区。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0422] 在图1AF的实施例中，所述第一(或左)半抗体包含Fab、scFv和Fc区，并且所述第二(或右)半抗体包含Fab、scFv和Fc区。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0423] 在图1AG的实施例中，所述第一(或左)半抗体包含Fab、Fc区、和scFv，并且所述第二(或右)半抗体包含scFv、Fc区、和Fab。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0424] 在图1AH的实施例中，所述第一(或左)半抗体包含scFv、Fc区、和Fab，并且所述第二(或右)半抗体包含scFv、Fc区、和Fab。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0425] 在图1AA-1AH所示的构型中，对于第一BBM，X、Y、A和B中的每一个表示(i)ABM1或(ii)ABM2或ABM3，但不必按此顺序，并且条件是BBM包含至少一个ABM1和至少一个ABM2或ABM3。因此，四价第一BBM将包含一个、两个或三个ABM1和一个、两个或三个ABM2或ABM3。在一些实施例中，四价BBM包含三个ABM1和一个ABM2或ABM3。在其他实施例中，四价BBM包含两个ABM1和两个ABM2或ABM3。在其他实施例中，四价BBM包含一个ABM1和三个ABM2或ABM3。同样地，对于第二BBM，X、Y、A和B中的每一个表示(i)ABM4或(ii)ABM5或ABM6，但不必按此顺序，并且条件是BBM包含至少一个ABM4和至少一个ABM5或ABM6。因此，四价第二BBM将包含一个、两个或三个ABM4和一个、两个或三个ABM5或ABM6。在一些实施例中，四价BBM包含三个ABM4和一个ABM5或ABM6。在其他实施例中，四价BBM包含两个ABM4和两个ABM5或ABM6。在其他实施例中，四价BBM包含一个ABM4和三个ABM5或ABM6。

[0426] 因此，本披露提供了如图1AA-1AH中任一个所示的四价BBM，其中X是ABM1并且Y、A和B中的每一个为ABM2或ABM3，并且提供了如图1AA-1AH中任一个所示的四价BBM，其中X为ABM4并且Y、A和B中的每一个为ABM5或ABM6(为方便起见，ABM的此类构型被指定为“Tv 1”)。

[0427] 本披露还提供了如图1AA-1AH中任一个所示的四价BBM，其中Y为ABM1并且X、A和B中的每一个为ABM2或ABM3，并且提供了如图1AA-1AH中任一个所示的四价BBM，其中Y为ABM4

并且X、A和B中的每一个为ABM5或ABM6(为方便起见,ABM的此类构型被指定为“Tv 2”)。

[0428] 本披露还提供了如图1AA-1AH中任一个所示的四价BBM,其中A为ABM1并且X、Y和B中的每一个为ABM2或ABM3,并且提供了如图1AA-1AH中任一个所示的四价BBM,其中A为ABM4并且X、Y和B中的每一个为ABM5或ABM6(为方便起见,ABM的此类构型被指定为“Tv 3”)。

[0429] 本披露还提供了如图1AA-1AH中任一个所示的四价BBM,其中B为ABM1并且X、Y和A中的每一个为ABM2或ABM3,并且提供了如图1AA-1AH中任一个所示的四价BBM,其中B为ABM4并且X、Y和A中的每一个为ABM5或ABM6(为方便起见,ABM的此类构型被指定为“Tv 4”)。

[0430] 本披露还提供了如图1AA-1AH中任一个所示的四价BBM,其中X和Y均为ABM1,并且A和B均为ABM2或ABM3,并且提供了如图1AA-1AH中任一个所示的四价BBM,其中X和Y均为ABM4,并且A和B均为ABM5或ABM6(为方便起见,ABM的此类构型被指定为“Tv 5”)。

[0431] 本披露还提供了如图1AA-1AH中任一个所示的四价BBM,其中X和A均为ABM1,并且Y和B均为ABM2或ABM3,并且提供了如图1AA-1AH中任一个所示的四价BBM,其中X和A均为ABM4,并且Y和B均为ABM5或ABM6(为方便起见,ABM的此类构型被指定为“Tv 6”)。

[0432] 本披露还提供了如图1AA-1AH中任一个所示的四价BBM,其中X和B均为ABM1,并且Y和A均为ABM2或ABM3,并且提供了如图1AA-1AH中任一个所示的四价BBM,其中X和B均为ABM4,并且Y和A均为ABM5或ABM6(为方便起见,ABM的此类构型被指定为“Tv 7”)。

[0433] 本披露还提供了如图1AA-1AH中任一个所示的四价BBM,其中Y和A均为ABM1,并且X和B均为ABM2或ABM3,并且提供了如图1AA-1AH中任一个所示的四价BBM,其中Y和A均为ABM4,并且X和B均为ABM5或ABM6(为方便起见,ABM的此类构型被指定为“Tv 8”)。

[0434] 本披露还提供了如图1AA-1AH中任一个所示的四价BBM,其中Y和B均为ABM1,并且X和A均为ABM2或ABM3,并且提供了如图1AA-1AH中任一个所示的四价BBM,其中Y和B均为ABM4,并且X和A均为ABM5或ABM6(为方便起见,ABM的此类构型被指定为“Tv 9”)。

[0435] 本披露还提供了如图1AA-1AH中任一个所示的四价BBM,其中A和B均为ABM1,并且X和Y均为ABM2或ABM3,并且提供了如图1AA-1AH中任一个所示的四价BBM,其中A和B均为ABM4,并且X和Y均为ABM5或ABM6(为方便起见,ABM的此类构型被指定为“Tv 10”)。

[0436] 本披露还提供了如图1AA-1AH中任一个所示的四价BBM,其中X、Y和A中的每一个为ABM1并且B为ABM2或ABM3,并且提供了如图1AA-1AH中任一个所示的四价BBM,其中X、Y和A中的每一个为ABM4并且B为ABM5或ABM6(为方便起见,ABM的此类构型被指定为“Tv 11”)。

[0437] 本披露还提供了如图1AA-1AH中任一个所示的四价BBM,其中X、Y和B中的每一个为ABM1并且A为ABM2或ABM3,并且提供了如图1AA-1AH中任一个所示的四价BBM,其中X、Y和B中的每一个为ABM4并且A为ABM5或ABM6(为方便起见,ABM的此类构型被指定为“Tv 12”)。

[0438] 本披露还提供了如图1AA-1AH中任一个所示的四价BBM,其中X、A和B中的每一个为ABM1并且Y为ABM2或ABM3,并且提供了如图1AA-1AH中任一个所示的四价BBM,其中X、A和B中的每一个为ABM4并且Y为ABM5或ABM6(为方便起见,ABM的此类构型被指定为“Tv 13”)。

[0439] 本披露还提供了如图1AA-1AH中任一个所示的四价BBM,其中Y、A和B中的每一个为ABM1并且X为ABM2或ABM3,并且提供了如图1AA-1AH中任一个所示的四价BBM,其中Y、A和B中的每一个为ABM4并且X为ABM5或ABM6(为方便起见,ABM的此类构型被指定为“Tv 14”)。

[0440] 7.5.三特异性结合分子构型

[0441] 第一和第二MBM可以是TBM。作为TBM的第一和第二MBM在本文分别被称为“第一

TBM”和“第二TBM”。示例性TBM构型示出于图2中。图2A示出了图2B-2V中所示TBM构型的组分。scFv、Fab、基于非免疫球蛋白的ABM、和Fc各自可以具有针对第7.2节和第7.3节中的这些组分所述的特征。图2示出的TBM构型的组分可通过第7.3节中所述的任何方法(例如,通过直接键、ABM接头、二硫键、用杵臼结构相互作用修饰的Fc结构域等)彼此缔和。图2中示出的多种组分的方向和缔和仅仅为示例性的;如技术人员将理解的,其他的方向和缔合可以是合适的(例如,在第7.2节和第7.3节中所述)。

[0442] TBM不限于图2中示出的构型。可以使用的其他构型是本领域技术人员已知的。参见例如,WO 2014/145806;WO 2017/124002;Liu等人,2017,Front Immunol.[免疫学前沿]8:38;Brinkmann&Kontermann,2017,mAbs[单克隆抗体]9:2,182-212;US 2016/0355600;Klein等人,2016,MAbs[单克隆抗体]8(6):1010-20;和US 2017/0145116。

[0443] 7.5.1.示例性三价TBM

[0444] 本披露的TBM可以是三价的,例如,它们可以具有三个抗原结合模块,其中一个结合第一靶抗原,其中一个结合第二靶抗原,并且其中一个结合第三靶抗原。

[0445] 示例性三价TBM构型示出于图2B至2P中。在本披露的TBM中,基于非免疫球蛋白的结构域可以以所示的任何构型取代Fab和/或scFv。

[0446] 如图2B-2K和2N-2P中所描绘,TBM可以包含两个半抗体,其中一个包含两个ABM并且另一个包含一个ABM,所述两个半抗体通过Fc结构域配对。

[0447] 在图2B的实施例中,所述第一(或左)半抗体包含scFv和Fc区,并且所述第二(或右)半抗体包含Fab、scFv和Fc区。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0448] 在图2C的实施例中,所述第一(或左)半抗体包含两个Fab和Fc区,并且所述第二(或右)半抗体包含Fab和Fc区。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0449] 在图2D的实施例中,所述第一(或左)半抗体包含Fab、scFv和Fc区,并且所述第二(或右)半抗体包含Fab和Fc区。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0450] 在图2E的实施例中,所述第一(或左)半抗体包含scFv和Fc区,并且所述第二(或右)半抗体包含两个Fab和Fc区。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0451] 在图2F的实施例中,所述第一(或左)半抗体包含scFv、Fc区、和Fab,并且所述第二(或右)半抗体包含Fab和Fc区。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0452] 在图2G的实施例中,所述第一(或左)半抗体包含scFv和Fc区,并且所述第二(或右)半抗体包含Fab、Fc区、和scFV。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0453] 在图2H的实施例中,所述第一(或左)半抗体包含两个Fab和Fc区,并且所述第二(或右)半抗体包含基于非免疫球蛋白的ABM和Fc区。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0454] 在图2I的实施例中,所述第一(或左)半抗体包含Fab、scFv、和Fc区,并且所述第二(或右)半抗体包含基于非免疫球蛋白的ABM和Fc区。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0455] 在图2J的实施例中,所述第一(或左)半抗体包含Fab和Fc区,并且所述第二(或右)半抗体包含scFv、基于非免疫球蛋白的ABM和Fc区。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0456] 在图2K的实施例中,所述第一(或左)半抗体包含scFv和Fc区,并且所述第二(或

右)半抗体包含scFv、Fc区、和第二scFv。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0457] 在图2N的实施例中,所述第一(或左)半抗体包含Fab、Fc区、和scFv,并且所述第二(或右)半抗体包含Fab、和Fc区。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0458] 在图2O的实施例中,所述第一(或左)半抗体包含Fab、Fc区、和scFab,并且所述第二(或右)半抗体包含Fab和Fc区。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0459] 在图2P的实施例中,所述第一(或左)半抗体包含Fab、基于非免疫球蛋白的ABM、和Fc区,并且所述第二(或右)半抗体包含scFv和Fc区。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0460] 替代性地,如图2L所描述,三价TBM可以包含两个半抗体,其中每个包含一个完整的ABM和另一个ABM的一部分(一个是VH,另一个是VL)。所述两个半抗体通过Fc结构域配对,因此VH和VL缔和以形成完整的抗原结合Fv结构域。

[0461] 所述TBM可以是单链,如图2M所示。图2M的TBM包含通过接头连接的三个scFv结构域。

[0462] 在图2B-2P所示的每一构型中,指定为X、Y和Z的每一结构域可表示用于第一TBM的ABM1、ABM2或ABM3,但不一定按此顺序,并且可表示用于第二TBM的ABM4、ABM5或ABM6,但不一定按此顺序。换句话说,对于TBM,X可以是ABM1、ABM2或ABM3,Y可以是ABM1、ABM2或ABM3,并且Z可以是ABM1、ABM2或ABM3,条件是TBM包含一个ABM1、一个ABM2和一个ABM3。同样地,对于第二TBM,X可以是ABM4、ABM5或ABM6,Y可以是ABM4、ABM5或ABM6,并且Z可以是ABM4、ABM5或ABM6,条件是TBM包含一个ABM1、一个ABM2和一个ABM3。

[0463] 因此,在本披露中提供了如图2B至2P中任一个所示的三价TBM,其中X为ABM1,Y为ABM3并且Z为ABM2,并且提供了如图2B至2P中任一个所示的三价TBM,其中X为ABM4,Y为ABM6并且Z为ABM5(为方便起见,ABM的这种构型被指定为“T1”)。

[0464] 本披露还提供了如图2B至2P中任一个所示的三价TBM,其中X为ABM1,Y为ABM2并且Z为ABM3,并且提供了如图2B至2P中任一个所示的三价TBM,其中X为ABM4,Y为ABM5并且Z为ABM6(为方便起见,ABM的这种构型被指定为“T2”)。

[0465] 本披露还提供了如图2B至2P中任一个所示的三价TBM,其中X为ABM3,Y为ABM1并且Z为ABM2,并且提供了如图2B至2P中任一个所示的三价TBM,其中X为ABM6,Y为ABM4并且Z为ABM5(为方便起见,ABM的这种构型被指定为“T3”)。

[0466] 本披露还提供了如图2B至2P中任一个所示的三价TBM,其中X为ABM3,Y为ABM2并且Z为ABM1,并且提供了如图2B至2P中任一个所示的三价TBM,其中X为ABM6,Y为ABM5并且Z为ABM4(为方便起见,ABM的这种构型被指定为“T4”)。

[0467] 本披露还提供了如图2B至2P中任一个所示的三价TBM,其中X为ABM2,Y为ABM1并且Z为ABM3,并且提供了如图2B至2P中任一个所示的三价TBM,其中X为ABM5,Y为ABM4并且Z为ABM6(为方便起见,ABM的这种构型被指定为“T5”)。

[0468] 本披露还提供了如图2B至2P中任一个所示的三价TBM,其中X为ABM2,Y为ABM3并且Z为ABM1,并且提供了如图2B至2P中任一个所示的三价TBM,其中X为ABM5,Y为ABM6并且Z为ABM4(为方便起见,ABM的这种构型被指定为“T6”)。

[0469] 7.5.2.示例性四价TBM

[0470] 本披露的TBM可以是四价的，例如，它们可以具有四个抗原结合模块，其中一个或两个结合第一靶抗原，其中一个或两个结合第二靶抗原，并且其中一个或两个结合第三靶抗原。

[0471] 示例性四价TBM构型示出于图2Q-2S中。在本披露的TBM中，基于非免疫球蛋白的结构域可以以所示的任何构型取代Fab和/或scFv。

[0472] 如图2Q-2S所描绘的，四价TBM可以包含两个半抗体，其中每个包含两个完整的ABM，所述两个半抗体通过Fc结构域配对。

[0473] 在图2Q的实施例中，所述第一(或左)半抗体包含Fab、Fc区、和第二Fab，并且所述第二(或右)半抗体包含Fab、Fc区、和第二Fab。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0474] 在图2R的实施例中，所述第一(或左)半抗体包含Fab、Fc区、和scFv，并且所述第二(或右)半抗体包含Fab、Fc区、和scFv。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0475] 在图2S的实施例中，所述第一(或左)半抗体包含Fab、Fc区、和scFv，并且所述第二(或右)半抗体包含scFv、Fc区、和Fab。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0476] 在图2Q-2S所示的构型中，对于具有ABM1、ABM2和ABM3的第一TBM，X、Y、Z和A中的每一个表示ABM1、ABM2或ABM3，但不一定按此顺序，并且条件是TBM包含至少一个ABM1、至少一个ABM2和至少一个ABM3。在一些情况下，四价第一TBM具有两个ABM1、两个ABM2或两个ABM3。同样地，对于具有ABM4、ABM5和ABM6的第二TBM，X、Y、Z和A中的每一个表示ABM4、ABM5或ABM6，但不一定按此顺序，并且条件是TBM包含至少一个ABM4、至少一个ABM5和至少一个ABM6。在一些情况下，四价TBM具有两个ABM4、两个ABM5或两个ABM6。

[0477] 因此，本披露提供了如图2Q-2S中任一个所示的四价TBM，其中X、Y、Z和A为ABM1、ABM2和ABM3(对于第一TBM)或ABM4、ABM5和ABM6(对于第二TBM)，如表8所示。

[0478]

表 8

四价 TBM 中的 ABM 排列

四价构型	X	Y	Z	A
Tv 1	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5
Tv 2	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6
Tv 3	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Tv 4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6
Tv 5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
Tv 6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4
Tv 7	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Tv 8	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6
Tv 9	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
Tv 10	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4
Tv 11	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4
Tv 12	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4

[0479]

表 8

四价 TBM 中的 ABM 排列

四价构型	X	Y	Z	A
Tv 13	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5
Tv 14	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5
Tv 15	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6
Tv 16	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5
Tv 17	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5
Tv 18	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6
Tv 19	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Tv 20	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Tv 21	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6
Tv 22	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
Tv 23	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
Tv 24	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4

[0480] 7.5.3.示例性五价TBM

[0481] 本披露的TBM可以是五价的，例如，它们可以具有五个抗原结合结构域，其中一个、两个或三个结合第一靶抗原，其中一个、两个或三个结合第二靶抗原，并且其中一个、两个或三个结合第三靶抗原。

[0482] 示例性五价TBM构型示出于图2T中。在本披露的TBM中，基于非免疫球蛋白的结构

域可以以所示的任何构型取代Fab和/或scFv。

[0483] 如图2T中所描绘，五价TBM可以包含两个半抗体，其中一个包含两个完整的ABM并且另一个包含一个完整的ABM，所述两个半抗体通过Fc结构域配对。

[0484] 在图2T的实施例中，所述第一(或左)半抗体包含Fab、scFv和Fc区，并且所述第二(或右)半抗体包含Fab、Fc区、和scFv。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0485] 在图2T所示的构型中，对于具有ABM1、ABM2和ABM3的第一TBM，X、Y、Z、A和B中的每一个表示ABM1、ABM2或ABM3，但不一定按此顺序，并且条件是TBM包含至少一个ABM1、一个ABM2和一个ABM3。同样地，对于具有ABM4、ABM5和ABM6的第二TBM，X、Y、Z、A和B中的每一个表示ABM4、ABM5或ABM6，但不一定按此顺序，并且条件是TBM包含至少一个ABM4、一个ABM5和一个ABM6。

[0486] 因此，本披露提供了如图2T所示的五价TBM，其中X、Y、Z、A和B为ABM1、ABM2和ABM3(对于第一TBM)或ABM4、ABM5和ABM6(对于第二TBM)，如表9所示。

[0487]

表 9

五价 TBM 中的 ABM 排列

五价构型	X	Y	Z	A	B
Pv 1	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5
Pv 2	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6
Pv 3	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Pv 4	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6
Pv 5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
Pv 6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4
Pv 7	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Pv 8	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6
Pv 9	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
Pv 10	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4
Pv 11	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4
Pv 12	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4
Pv 13	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Pv 14	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6
Pv 15	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
Pv 16	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4
Pv 17	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4
Pv 18	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4

[0488]

表 9

五价 TBM 中的 ABM 排列

五价构型	X	Y	Z	A	B
Pv 19	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4
Pv 20	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4
Pv 21	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5
Pv 22	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6
Pv 23	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM3/ABM6
Pv 24	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5
Pv 25	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6
Pv 26	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM3/ABM6
Pv 27	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Pv 28	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6
Pv 29	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6
Pv 30	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
Pv 31	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4
Pv 32	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4
Pv 33	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5
Pv 34	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6
Pv 35	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM3/ABM6
Pv 36	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Pv 37	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6
Pv 38	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6
Pv 39	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
Pv 40	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4
Pv 41	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4
Pv 42	ABM3/ABM6	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Pv 43	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6
Pv 44	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6
Pv 45	ABM3/ABM6	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
Pv 46	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4
Pv 47	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4

[0489]

表 9

五价 TBM 中的 ABM 排列

五价构型	X	Y	Z	A	B
Pv 48	ABM3/ABM6	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4
Pv 49	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4
Pv 50	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4
Pv 51	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5
Pv 52	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5
Pv 53	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6
Pv 54	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5
Pv 55	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5
Pv 56	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6
Pv 57	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Pv 58	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Pv 59	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6
Pv 60	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
Pv 61	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
Pv 62	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4
Pv 63	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5
Pv 64	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5
Pv 65	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6
Pv 66	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Pv 67	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Pv 68	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6
Pv 69	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
Pv 70	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
Pv 71	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4
Pv 72	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Pv 73	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Pv 74	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6
Pv 75	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
Pv 76	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4

[0490]

表 9

五价 TBM 中的 ABM 排列

五价构型	X	Y	Z	A	B
Pv 77	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4
Pv 78	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4
Pv 79	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4
Pv 80	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4
Pv 81	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5
Pv 82	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5
Pv 83	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5
Pv 84	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6
Pv 85	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5
Pv 86	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5
Pv 87	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5
Pv 88	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6
Pv 89	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5
Pv 90	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5
Pv 91	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5
Pv 92	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6
Pv 93	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Pv 94	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Pv 95	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Pv 96	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6
Pv 97	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
Pv 98	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
Pv 99	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
Pv 100	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4

[0491] 7.5.4.示例性六价TBM

[0492] 本披露的TBM可以是六价的，例如，它们可以具有六个抗原结合模块，其中一个、两个、三个或四个结合第一靶抗原，其中一个、两个、三个或四个结合第二靶抗原，并且其中一个、两个、三个或四个结合第三靶抗原。

[0493] 示例性六价TBM构型示出于图2U-2V中。在本披露的TBM中，基于非免疫球蛋白的结构域可以以所示的任何构型取代Fab和/或scFv。

[0494] 如图2U-2V中所描绘，六价TBM可以包含两个半抗体，其中一个包含两个完整的ABM并且另一个包含一个完整的ABM，所述两个半抗体通过Fc结构域配对。

[0495] 在图2U的实施例中，所述第一(或左)半抗体包含Fab、第二Fab、Fc区、和scFv，并且

所述第二(或右)半抗体包含Fab、第二Fab、Fc区、和scFv。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0496] 在图2V的实施例中,所述第一(或左)半抗体包含第一Fv、第二Fv、第三Fv、和Fc区,并且所述第二(或右)半抗体包含第一Fv、第二Fv、第三Fv、和Fc区。所述第一和第二半抗体通过形成Fc结构域的Fc区缔和。

[0497] 在图2U-2V所示的构型中,对于具有ABM1、ABM2和ABM3的第一TBM,X、Y、Z、A、B和C中的每一个表示ABM1、ABM2或ABM3,但不一定按此顺序,并且条件是TBM包含至少一个ABM1、一个ABM2和一个ABM3。同样地,对于具有ABM4、ABM5和ABM6的第二TBM,X、Y、Z、A、B和C中的每一个表示ABM4、ABM5或ABM6,但不一定按此顺序,并且条件是TBM包含至少一个ABM4、一个ABM5和一个ABM6。

[0498] 因此,本披露提供了如图2U-2V中任一个所示的六价TBM,其中X、Y、Z、A、B和C为ABM1、ABM2和ABM3(对于第一TBM)或ABM4、ABM5和ABM6(对于第二TBM),如表10所示。

[0499]

表 10

六价 TBM 中的 ABM 排列

六价构型	X	Y	Z	A	B	C
Hv 1	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5

[0500]

表 10

六价 TBM 中的 ABM 排列

六价构型	X	Y	Z	A	B	C
Hv 2	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 3	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 7	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 8	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 9	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 10	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 11	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 12	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 13	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 14	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 15	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 16	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4

[0501]

表 10

六价 TBM 中的 ABM 排列

六价构型	X	Y	Z	A	B	C
Hv 17	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 18	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 19	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 20	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 21	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 22	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 23	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 24	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 25	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 26	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 27	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 28	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 29	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 30	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 31	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5

[0502]

表 10

六价 TBM 中的 ABM 排列

六价构型	X	Y	Z	A	B	C
Hv 32	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 33	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6
Hv 34	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 35	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 36	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6
Hv 37	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 38	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 39	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 40	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 41	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 42	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 43	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 44	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 45	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6
Hv 46	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5

[0503]

表 10

六价 TBM 中的 ABM 排列

六价构型	X	Y	Z	A	B	C
Hv 47	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 48	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 49	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 50	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 51	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 52	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 53	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 54	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 55	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 56	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 57	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 58	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 59	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 60	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 61	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5

[0504]

表 10

六价 TBM 中的 ABM 排列

六价构型	X	Y	Z	A	B	C
Hv 62	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 63	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6
Hv 64	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 65	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 66	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 67	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 68	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 69	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 70	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 71	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 72	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 73	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 74	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 75	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 76	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4

[0505]

表 10

六价 TBM 中的 ABM 排列

六价构型	X	Y	Z	A	B	C
Hv 77	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 78	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 79	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 80	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 81	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 82	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 83	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 84	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 85	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 86	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 87	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 88	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 89	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 90	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 91	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5

[0506]

表 10

六价 TBM 中的 ABM 排列

六价构型	X	Y	Z	A	B	C
Hv 92	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 93	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 94	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 95	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 96	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 97	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 98	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 99	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 100	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 101	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 102	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 103	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 104	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 105	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 106	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5

[0507]

表 10

六价 TBM 中的 ABM 排列

六价构型	X	Y	Z	A	B	C
Hv 107	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 108	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 109	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 110	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 111	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 112	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 113	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 114	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 115	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 116	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 117	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 118	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 119	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 120	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 121	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5

[0508]

表 10

六价 TBM 中的 ABM 排列

六价构型	X	Y	Z	A	B	C
Hv 122	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 123	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 124	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 125	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 126	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 127	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 128	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 129	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 130	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 131	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 132	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 133	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 134	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 135	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 136	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4

[0509]

表 10

六价 TBM 中的 ABM 排列

六价构型	X	Y	Z	A	B	C
Hv 137	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 138	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 139	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 140	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 141	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 142	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 143	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 144	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 145	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 146	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 147	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 148	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 149	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 150	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 151	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5

[0510]

表 10

六价 TBM 中的 ABM 排列

六价构型	X	Y	Z	A	B	C
Hv 152	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 153	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 154	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 155	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 156	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6
Hv 157	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 158	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 159	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 160	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 161	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 162	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6
Hv 163	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 164	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 165	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 166	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5

[0511]

表 10

六价 TBM 中的 ABM 排列

六价构型	X	Y	Z	A	B	C
Hv 167	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 168	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6
Hv 169	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 170	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 171	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 172	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 173	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 174	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 175	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 176	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 177	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 178	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 179	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 180	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 181	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5

[0512]

表 10

六价 TBM 中的 ABM 排列

六价构型	X	Y	Z	A	B	C
Hv 182	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 183	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 184	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 185	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 186	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6
Hv 187	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 188	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 189	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 190	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 191	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 192	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6
Hv 193	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 194	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 195	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 196	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5

[0513]

表 10

六价 TBM 中的 ABM 排列

六价构型	X	Y	Z	A	B	C
Hv 197	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 198	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 199	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 200	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 201	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 202	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 203	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 204	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 205	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 206	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 207	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 208	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 209	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 210	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6
Hv 211	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5

[0514]

表 10

六价 TBM 中的 ABM 排列

六价构型	X	Y	Z	A	B	C
Hv 212	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 213	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 214	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 215	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 216	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 217	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 218	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 219	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 220	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 221	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 222	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 223	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 224	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 225	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 226	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5

[0515]

表 10

六价 TBM 中的 ABM 排列

六价构型	X	Y	Z	A	B	C
Hv 227	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 228	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 229	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 230	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 231	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 232	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 233	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 234	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 235	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 236	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 237	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 238	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 239	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 240	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 241	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5

[0516]

表 10

六价 TBM 中的 ABM 排列

六价构型	X	Y	Z	A	B	C
Hv 242	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 243	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 244	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 245	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 246	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 247	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 248	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 249	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 250	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 251	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 252	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 253	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 254	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 255	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 256	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6

[0517]

表 10

六价 TBM 中的 ABM 排列

六价构型	X	Y	Z	A	B	C
Hv 257	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 258	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 259	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 260	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 261	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 262	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 263	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 264	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 265	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 266	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 267	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 268	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 269	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 270	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 271	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5

[0518]

表 10

六价 TBM 中的 ABM 排列

六价构型	X	Y	Z	A	B	C
Hv 272	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 273	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 274	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 275	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 276	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 277	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 278	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 279	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 280	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 281	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 282	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 283	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 284	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 285	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 286	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4

[0519]

表 10

六价 TBM 中的 ABM 排列

六价构型	X	Y	Z	A	B	C
Hv 287	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 288	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 289	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 290	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 291	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 292	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 293	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 294	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 295	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 296	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 297	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 298	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 299	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 300	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 301	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5

[0520]

表 10

六价 TBM 中的 ABM 排列

六价构型	X	Y	Z	A	B	C
Hv 302	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 303	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 304	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 305	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 306	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 307	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 308	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 309	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 310	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 311	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 312	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 313	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 314	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 315	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 316	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5

[0521]

表 10

六价 TBM 中的 ABM 排列

六价构型	X	Y	Z	A	B	C
Hv 317	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 318	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 319	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 320	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 321	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 322	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 323	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 324	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 325	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 326	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 327	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 328	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 329	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 330	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4

[0522] 7.6.CD2 ABM

[0523] 7.6.1.基于免疫球蛋白的CD2 ABM

[0524] 第一MBM(例如BBM)可包含CD2 ABM,其为抗CD2抗体或其抗原结合结构域。示例性抗CD2抗体是已知的(参见例如,US 6,849,258、CN102827281A、US 2003/0139579 A1、和US 5,795,572)。表11A和表11B提供了可包括在抗CD2抗体或其抗原结合片段中以用于本披露的MBM的示例性CDR、VH和VL序列。

[0525]

表 11A

基于免疫球蛋白的 CD2 结合物

名称	结构域	序列	SEQ ID NO:
CD2-1	CDR-H1	EYYMY（大鼠 Lo-CD2a = 来自 USP 6,849,258 的图 33 的 BTI-322）	312
CD2-1	CDR-H2	RIDPEDGSIDYVEKFKK（大鼠 Lo-CD2a = 来自 USP 6,849,258 的图 33 的 BTI-322）	313
CD2-1	CDR-H3	GKFNYRFAY（大鼠 Lo-CD2a = 来自 USP 6,849,258 的图 33 的 BTI-322）	314
CD2-1	CDR-L1	RSSQSLLHSSGNTYLN（大鼠 Lo-CD2a = 来自 USP 6,849,258 的图 31 的 BTI-322）	315
CD2-1	CDR-L2	LVSKLES（大鼠 Lo-CD2a = 来自 USP 6,849,258 的图 31 的 BTI-322）	316
CD2-1	CDR-L3	QFTHYPYT（大鼠 Lo-CD2a = 来自 USP 6,849,258 的图 31 的 BTI-322）	317
CD2-1	VH	EVQLQQSGPELQRPGASVKLSCKASGYIFT**EYYMY**WVKQRPKQGLELVG**RIDPEDGSIDYVEKFK**KKATLTADTSSNTAYMQLSSLTSEDTATYFCARGKFNYRFAYWGQGTLVTVSS（USP 6,849,258 的 SEQ ID NO:100）	318
CD2-1	VL	DVVLTQTPPTLLATIGQSVSISC**RSSQSLLHSSGNTYLN**WLLQRTGQSPQPLIYLVSKLESGVPNRFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDLGVYYCMQFTHYPYTFGAGTKLELK（来自 SEQ ID NO:92 的大鼠 Lo-CD2a Vk，没有如 USP 6,849,258 的图 31 中所示的信号序列）	319
hu1CD2-1	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT**EYYMY**WVRQ	320

[0526]

表 11A 基于免疫球蛋白的 CD2 结合物			
名称	**结构域**	**序列**	**SEQ ID NO:**
		APGQGLELMG**RIDPEDGSIDYVEKFKK**KVTLTADTSSSTAY MELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGTLVTVSS（USP 6,849,258 的 SEQ ID NO:101）	
	VL	DVVMTQSPPSLLVTLGQPASISC**RSSQSLLHSSGNTYLN**WL LQRPGQSPQPLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISG VEAEDVGVYYCMQFTHYPYTFGQGTKLEIK（USP 6,849,258 的 SEQ ID NO:96）	321
hu2CD2-1	VH	EVQLQQSGPELQRPGASVKLSCKASGYIFT**EYYMY**WVKQR PKQGLELVG**RIDPEDGSIDYVEKFKK**KATLTADTSSNTAYM QLSSLTSEDTATYFCARGKFNYRFAYWGQGTLVTVSS（MEDI-507 的 Vh；USP 6,849,258 的 SEQ ID NO:105）	318
	VL	DVVMTQSPPSLLVTLGQPASISC**RSSQSLLHSSGNTYLN**WL LQRPGQSPQPLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISG VEAEDVGVYYCMQFTHYPYTFGQGTKLEIK（USP 6,849,258 的 SEQ ID NO:96）（与 hu1CD2-1 相同）	321

[0527]

表 11B CD2 结合物			
结合物	**结构域**	**序列**	**SEQ ID NO:**
CD2_2	CDR-H1（组合的卡巴特+乔西亚）	GYIFTEYYMY	1324
	CDR-H2（组合的卡巴特+乔西亚）	RIDPEDGSIDYVEKFKK	1325
	CDR-H3（组合的卡巴特+乔西亚）	GKFNYRFAY	1326
	CDR-H1（卡巴特）	EYYMY	1327
	CDR-H2（卡巴特）	RIDPEDGSIDYVEKFKK	1325
	CDR-H3（卡巴特）	GKFNYRFAY	1326
	CDR-H1（乔西亚）	GYIFTEY	1328

[0528]

表 11B

CD2 结合物

结合物	结构域	序列	SEQ ID NO:
	CDR-H2（乔西亚）	DPEDGS	1329
	CDR-H3（乔西亚）	GKFNYRFAY	1326
	CDR-H1（IMGT）	GYIFTEYY	1330
	CDR-H2（IMGT）	IDPEDGSI	1331
	CDR-H3（IMGT）	ARGKFNYRFAY	1332
	VH	QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSCKASGYIFTEYYM YWVRQAPGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVT LTADTSSSTAYMELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYR FAYWGQGTLVTVSS	1333
	CDR-L1(组合的卡巴特+乔西亚)	RSSQSLLHSSGNTYLN	1334
	CDR-L2(组合的卡巴特+乔西亚)	LVSKLES	1335
	CDR-L3(组合的卡巴特+乔西亚)	MQFTHYPYT	1336
	CDR-L1（卡巴特）	RSSQSLLHSSGNTYLN	1334
	CDR-L2（卡巴特）	LVSKLES	1335
	CDR-L3（卡巴特）	MQFTHYPYT	1336
	CDR-L1（乔西亚）	SQSLLHSSGNTY	1337
	CDR-L2（乔西亚）	LVS	1338
	CDR-L3（乔西亚）	FTHYPY	1339
	CDR-L1（IMGT）	QSLLHSSGNTY	1340
	CDR-L2（IMGT）	LVS	1338
	CDR-L3（IMGT）	MQFTHYPYT	1336
	VL	DVVMTQSPPSLLVTLGQPASISCRSSQSLLHSSGN TYLNWLLQRPGQSPQPLIYLVSKLESGVPDRFSGS GSGTDFTLKISGVEAEDVGVYYCMQFTHYPYTFG QGTKLEIK	321

[0529] 在一些实施例中,CD2 ABM包含CD2-1的CDR序列。在一些实施例中,CD2 ABM包含CD2-1的重链和轻链可变序列。在一些实施例中,CD2 ABM包含hu1CD2-1的重链和轻链可变序列。在一些实施例中,CD2 ABM包含hu2CD2-1的重链和轻链可变序列。

[0530] 在其他实施例中,CD2 ABM可以包含由杂交瘤产生的抗体9D1的CDR序列,所述杂交瘤于2012年5月16日保藏于中国培养物保藏委员会普通微生物中心,其保藏号为CGMCC 6132,并且其描述于CN102827281A中。在其他实施例中,CD2 ABM可以包含由杂交瘤产生的

抗体LO-CD2b的CDR序列，所述杂交瘤于1999年6月22日保藏于美国模式培养物保藏所，其保藏号为PTA-802，并且其描述于US 2003/0139579 A1中。在又其他实施例中，CD2 ABM可以包含由在重组大肠杆菌中表达克隆的构建体产生的CD2 SFv-Ig的CDR序列，所述重组大肠杆菌于1993年4月9日保藏于ATCC，其保藏号为69277，并且其描述于US 5,795,572中。

[0531] 在其他实施例中，CD2 ABM可以包含抗体9D1的VH和VL序列。在其他实施例中，CD2 ABM可以包含抗体LO-CD2b的VH和VL序列。在又其他实施例中，CD2 ABM可以包含由在重组大肠杆菌中表达克隆的构建体产生的CD2 SFv-Ig的VH和VL序列，所述重组大肠杆菌具有ATCC保藏号69277。

[0532] 在一些实施例中，CD2 ABM包含如表11B所示的CD2_2的卡巴特CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中，CD2 ABM包含如表11B所示的CD2_2的乔西亚CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中，CD2 ABM包含如表11B所示的CD2_2的IMGT CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中，CD2 ABM包含如表11B所示的CD2_2的组合的卡巴特+乔西亚CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中，CD2 ABM包含如表11B所示的CD2_2的VH和/或VL序列。

[0533] 7.6.2.基于CD58的CD2 ABM

[0534] 第一MBM(例如，BBM)可以包含作为配体的CD2 ABM。所述CD2 ABM特异性结合至人CD2，其天然配体是CD58，也称为LFA-3。CD58/LFA-3蛋白是在多种细胞类型的表面上表达的糖蛋白(Dustin等人，1991，Annu.Rev.Immunol.[免疫学年评]9:27)并且在以抗原依赖性和抗原非依赖性方式介导T细胞与APC的相互作用中起作用(Wallner等人，1987，J.Exp.Med.[实验医学杂志]166:923)。因此，在某些方面，所述CD2 ABM是CD58部分。如本文所用，CD58部分包含与CD58的CD2结合部分具有至少70％序列同一性(例如，与CD58的CD2结合部分具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、或99％同一性)的氨基酸序列。人CD58的序列具有Uniprot标识符P19256(www.uniprot.org/uniprot/P19256)。已经确定，含有全长CD58的氨基酸残基30-123(即，在下表12中指定为CD58-6的序列)的CD58片段足以结合至CD2。Wan等人，1999，Cell[细胞]97:791-803。因此，在某些方面，CD58部分包含与CD58的氨基酸30-123具有至少70％序列同一性(例如，与指定为CD58-6的氨基酸序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、或99％同一性)的氨基酸序列。

[0535] CD58与CD2之间的相互作用已经通过x射线结晶学和分子模型绘制出来。残基E25、K29、K30、K32、D33、K34、E37、D84和K87的取代(其中编号是指成熟多肽中的)减少了与CD2的结合。Ikemizu等人，1999，Proc.Natl.Acad.Sci.USA[美国国家科学院院刊]96:4289-94。因此，在一些实施例中，所述CD58部分保留E25、K29、K30、K32、D33、K34、E37、D84和K87处的野生型残基。

[0536] 相比之下，下列取代(其中编号是指全长多肽)不影响与CD2的结合：F29S、V37K、V49Q、V86K、T113S和L121G。因此，CD58部分可以包括一个、两个、三个、四个、五个或所有六个前述取代。

[0537] 在一些实施例中，所述CD58部分被工程化以包括一对半胱氨酸取代基，其在重组表达时产生二硫桥。可被半胱氨酸取代以在表达时形成二硫键的示例性氨基酸对(其中编号是指全长多肽)为(a)V45C取代和M105C取代；(b)V54C取代和G88C取代；(c)V45C取代和M114C取代；以及(d)W56C取代和L90C取代。

[0538] 示例性CD58部分提供在以下表12中：

[0539]

表 12

CD58 序列

名称	说明	序列	SEQ ID NO:
CD58-1	全长 CD58，包括信号序列和全细胞内结构域（P19256）	MVAGSDAGRALGVLSVVCLLHCFGFISCFSQQIYGVVY GNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFS SFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTM KFFLYVLESLPSPTLTCALTNGSIEVQCMIPEHYNSHRG LIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDLPQKIQCTLSN PLFNTTSSIILTTCIPSSGHSRHRYALIPIPLAVITTCIVLY MNGILKCDRKPDRTNSN	322
CD58-2	全长 CD58，包括信号序列，但不包括细胞内结构域（P19256-2）	MVAGSDAGRALGVLSVVCLLHCFGFISCFSQQIYGVVY GNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFS SFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTM KFFLYVLESLPSPTLTCALTNGSIEVQCMIPEHYNSHRG LIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDLPQKIQCTLSN PLFNTTSSIILTTCIPSSGHSRHRYALIPIPLAVITTCIVLY MNVL	323
CD58-3	全长 CD58，包括信号序列和变体细胞内结构域（P19256-3）	MVAGSDAGRALGVLSVVCLLHCFGFISCFSQQIYGVVY GNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFS SFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTM KFFLYVLESLPSPTLTCALTNGSIEVQCMIPEHYNSHRG LIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDLPQKIQCTLSN PLFNTTSSIILTTCIPSSGHSRHRYALIPIPLAVITTCIVLY MNGILKCDRKPDRTK	324
CD58-4	CD58 的细胞外结	FSQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAE	325

[0540]

	表 12 CD58 序列		
名称	**说明**	**序列**	**SEQ ID NO:**
	构域，对应于 CD58 的氨基酸 29-215（WT）	LENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYE MESPNITDTMKFFLYVLESLPSPTLTCALTNGSIEVQCM IPEHYNSHRGLIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDL PQKIQCTLSNPLFNTTSSIILTTCIPSSGHSRHR	
CD58-5	CD58 的细胞外结构域，对应于 CD58 的氨基酸 29-215（具有允许的取代）	BSQQIYGVJYGNVTFHVPSNOPLKEVLWKKQKDK VAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTUSGSLTIYNLTS SDEDEYEMESPNITDXMKFFLYVZESLPSPTLTCA LTNGSIEVQCMIPEHYNSHRGLIMYSWDCPMEQC KRNSTSIYFKMENDLPQKIQCTLSNPLFNTTSSIILT TCIPSSGHSRHR B = F 或 S J = V 或 K O = V 或 Q U = V 或 K X = T 或 S Z = L 或 G	326
CD58-6	氨基酸 30-123（WT） Ig-V 样结构域	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAEL ENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYE MESPNITDTMKFFLYVLES	327
CD58-7	氨基酸 30-123（具有允许的取代） Ig-V 样结构域	SQQIYGVJYGNVTFHVPSNOPLKEVLWKKQKDKVAEL ENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYE MESPNITDTMKFFLYVLES J= V 或 K O = V 或 Q	328
CD58-8	氨基酸 30-123（V45C_M105C） Ig-V 样结构域	SQQIYGVVYGNVTFHCPSNVPLKEVLWKKQKDKVAEL ENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYE CESPNITDTMKFFLYVLES	329
CD58-9	氨基酸 30-123（V54C_G88C） Ig-V 样结构域	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKECLWKKQKDKVAEL ENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSCSLTIYNLTSSDEDEYE MESPNITDTMKFFLYVLES	330

[0541]

表 12 CD58 序列			
名称	说明	序列	SEQ ID NO:
CD58-10	氨基酸 30-123 （V45C_M114C） Ig-V 样结构域	SQQIYGVVYGNVTFHCPSNVPLKEVLWKKQKDKVAEL ENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYE MESPNITDTCKFFLYVLES	331
CD58-11	氨基酸 30-123 （W56C_L90C） Ig-V 样结构域	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLCKKQKDKVAELE NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSCTIYNLTSSDEDEYEM ESPNITDTMKFFLYVLES	332

[0542] 7.6.3.基于CD48的CD2 ABM

[0543] 第一MBM可以包含为CD48部分的CD2 ABM。如本文所用,CD48部分包含与CD48的CD2结合部分具有至少70％序列同一性(例如,与CD48的CD2结合部分具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、或99％同一性)的氨基酸序列。人CD48的序列具有Uniprot标识符P09326(www.uniprot.org/uniprot/P09326),其包括信号肽(氨基酸1-26)和GPI锚(氨基酸221-243)。在某些方面,CD48部分包含与由具有Uniprot标识符P09326的氨基酸27-220组成的氨基酸序列具有至少70％序列同一性(例如,至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、或99％同一性)的氨基酸序列。人CD48具有Ig样C2 I型结构域(具有Uniprot标识符P09326的氨基酸29-127)和Ig样C2 2型结构域(具有Uniprot标识符P09326的氨基酸132-212)。因此,在一些实施例中,CD48部分包含与由具有Uniprot标识符P09326的氨基酸29-212组成的氨基酸序列、与C2 I型结构域(具有Uniprot标识符P09326的氨基酸29-127)和/或与Ig样C2 2型结构域(具有Uniprot标识符P09326的氨基酸132-212)具有至少70％序列同一性(例如,至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、或99％同一性)的氨基酸序列。在一些实施例中,CD48部分可以相对于具有Uniprot标识符P09326的序列包含一种或多种天然变体。例如,CD48部分可以包括E102Q取代。又如,CD48部分可以包含对应于CD-48同种型或其CD2结合部分(例如,具有Uniprot标识符P09326-2的同种型或其CD2结合部分)的氨基酸序列。

[0544] 7.7.肿瘤相关抗原ABM

[0545] 本披露的第一MBM的ABM2和第二MBM的ABM5当存在时特异性结合至肿瘤相关抗原(TAA)(分别为“TAA 1”和“TAA 2”)。在第一和第二MBM的一些组合中,第一和第二MBM中仅有一个具有结合至TAA的ABM。在其他组合中,第一和第二MBM都具有结合至TAA的ABM。在这些组合的一些中,TAA 1和TAA 2是相同的。在两种MBM都具有结合至TAA的ABM的第一和第二MBM的其他组合中,TAA 1和TAA 2是不同的。当TAA 1和TAA 2相同时,ABM2和ABM5优选地结合至TAA上的不同表位(例如,非重叠表位),使得第一MBM和第二MBM能够同时特异性结合至TAA。在一些实施例中,选择ABM2和ABM5,使得在竞争测定诸如ELISA测定、Biacore测定、FACS测定或本领域的另一种竞争测定中,第一MBM与TAA的结合将第二MBM与TAA的结合减少

不超过且在一些实施例中小于50％(例如,小于40％、小于30％、小于20％或小于20％)。

[0546] 优选地,TAA 1和/或TAA 2是人TAA。TAA 1和/或TAA 2可以存在或不存在于正常细胞上。在某些实施例中,与正常细胞相比,TAA 1和/或TAA 2优先在肿瘤细胞上表达或上调。在其他实施例中,TAA 1和/或TAA 2是谱系标志物。

[0547] 预期任何类型的肿瘤和任何类型的TAA都可以被本披露的MBM靶向。可以被靶向的癌症的示例性类型包括急性淋巴细胞性白血病、急性髓性白血病、胆管癌、B细胞白血病、B细胞淋巴瘤、胆管癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、三阴性乳腺癌、宫颈癌、伯基特淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、结肠直肠癌、子宫内膜癌、食管癌、胆囊癌、胃癌、胃肠道癌、神经胶质瘤、毛细胞白血病、头颈癌、霍奇金氏淋巴瘤、肝癌、肺癌、甲状腺髓癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、卵巢癌、非霍奇金氏淋巴瘤、胰腺癌、前列腺癌、肺道癌(pulmonary tract cancer)、肾癌、肉瘤、皮肤癌、睾丸癌、尿路上皮癌、和其他膀胱癌。然而,本领域技术人员将认识到实际上任何类型癌症的TAA是已知的。

[0548] 可以由本披露的MBM靶向的示例性TAA包括ABCF1;ACVR1;ACVR1B;ACVR2;ACVR2B;ACVRL1;ADORA2A;ADRB3;聚集蛋白聚糖;AGR2;AICDA;AIF1;AIG1;AKAP1;AKAP2;ALK;AMH;AMHR2;ANGPT1;ANGPT2;ANGPTL3;ANGPTL4;ANPEP;APC;APOC1;AR;AZGP1(锌-a-糖蛋白);B7.1;B7.2;BAD;BAFF;BAG1;BAI1;BCL2;BCL6;BDNF;BLNK;BLR1(MDR15);BlyS;BMP1;BMP2;BMP3B(GDF10);BMP4;BMP6;BMP8;BMPR1A;BMPR1B;BMPR2;BPAG1(网蛋白);BRCA1;C19orf10(IL27w);C3;C4A;C5;C5R1;钙粘蛋白17;CANT1;CASP1;CASP4;CAV1;CCBP2(D6/JAB61);CCL1(1-309);CCL11(嗜酸性粒细胞趋化因子);CCL13(MCP-4);CCL15(MIP-1d);CCL16(HCC-4);CCL17(TARC);CCL18(PARC);CCL19(MIP-3b);CCL2(MCP-1);MCAF;CCL20(MIP-3a);CCL21(MIP-2);SLC;exodus-2;CCL22(MDC/STC-1);CCL23(MPIF-1);CCL24(MPIF-2/嗜酸性粒细胞趋化因子-2);CCL25(TECK);CCL26(嗜酸性粒细胞趋化因子-3);CCL27(CTACK/ILC);CCL28;CCL3(MIP-1a);CCL4(MIP-1b);CCL5(RANTES);CCL7(MCP-3);CCL8(mcp-2);CCNA1;CCNA2;CCND1;CCNE1;CCNE2;CCR1(CKR1/HM145);CCR2(mcp-1RB/RA);CCR3(CKR3/CMKBR3);CCR4;CCR5(CMKBR5/ChemR13);CCR6(CMKBR6/CKR-L3/STRL22/DRY6);CCR7(CKR7/EBI1);CCR8(CMKBR8/TER1/CKR-L1);CCR9(GPR-9-6);CCRL1(VSHK1);CCRL2(L-CCR);CD164;CD19;CD1C;CD20;CD200;CD-22;CD24;CD28;CD3;CD37;CD38;CD3E;CD3G;CD3Z;CD4;CD32b;CD40;CD40L;CD44;CD45RB;CD52;CD69;CD72;CD74;CD79A;CD79B;CD8;CD80;CD81;CD83;CD86;CD97;CD179a;CDH1(E-钙粘蛋白);CDH10;CDH12;CDH13;CDH18;CDH19;CDH20;CDH5;CDH7;CDH8;CDH9;CDK2;CDK3;CDK4;CDK5;CDK6;CDK7;CDK9;CDKN1A(p21Wap1/Cip1);CDKN1B(p27Kip1);CDKN1C;CDKN2A(p16INK4a);CDKN2B;CDKN2C;CDKN3;CEBPB;CER1;CHGA;CHGB;几丁质酶;CHST10;CKLFSF2;CKLFSF3;CKLFSF4;CKLFSF5;CKLFSF6;CKLFSF7;CKLFSF8;CLDN3;CLDN6(密封蛋白-6);CLDN7(密封蛋白-7);CLN3;CLU(丛生蛋白);CMKLR1;CMKOR1(RDC1);CNR1;COL18A1;COL1A1;COL4A3;COL6A1;CR2;CRP;CSF1(M-CSF);CSF2(GM-CSF);CSF3(GCSF);CTLA4;CTNNB1(b-连环蛋白);CTSB(组织蛋白酶B);CX3CL1(SCYD1);CX3CR1(V28);CXCL1(GRO1);CXCL10(IP-10);CXCL11(1-TAC/IP-9);CXCL12(SDF1);CXCL13;CXCL14;CXCL16;CXCL2(GRO2);CXCL3(GRO3);CXCL5(ENA-78/LIX);CXCL6(GCP-2);CXCL9(MIG);CXCR3(GPR9/CKR-L2);CXCR4;CXCR6(TYMSTR/STRL33/Bonzo);CYB5;CYC1;CYSLTR1;CGRP;C1q;C1r;C1;C4a;C4b;C2a;C2b;C3a;C3b;DAB2IP;DES;DKFZp451J0118;DNCL1;DPP4;E-选择素;E2F1;

ECGF1;EDG1;EFNA1;EFNA3;EFNB2;EGF;EGFR;EGFRvIII;ELAC2;ENG;ENO1;ENO2;ENO3;EPHB4;EPO;ERBB2(Her-2);EREG;ERK8;ESR1;ESR2;F3(TF);因子VII;因子IX;因子V;因子VIIa;因子X;因子XII;因子XIII;FADD;FasL;FASN;FCER1A;FCER2;Fcγ受体;FCGR3A;FCRL5;FGF;FGF1(aFGF);FGF10;FGF11;FGF12;FGF12B;FGF13;FGF14;FGF16;FGF17;FGF18;FGF19;FGF2(bFGF);FGF20;FGF21;FGF22;FGF23;FGF3(int-2);FGF4(HST);FGF5;FGF6(HST-2);FGF7(KGF);FGF8;FGF9;FGFR3;FIGF(VEGFD);FIL1(EPSILON);FIL1(ZETA);FLJ12584;FLJ25530;FLRT1(纤连蛋白);FLT1;叶酸受体α;叶酸受体β;FOS;FOSL1(FRA-1);岩藻糖基GM1;FY(DARC);GABRP(GABAa);GAGEB1;GAGEC1;GALNAC4S-6ST;GATA3;GDF5;GFI1;GGT1;GM-CSF;GloboH;GNAS1;GNRH1;GPNMB;GPR2(CCR10);GPR20;GPR31;GPR44;GPR64;GPR81(FKSG80);GPRC5D;GRCC10(C10);GRP;GSN(凝溶胶蛋白);GSTP1;糖蛋白(gP)IIb/IIIa;HAVCR1;HAVCR2;HDAC4;HDAC5;HDAC7A;HDAC9;Her2;HER3;HGF;HIF1A;HIP1;组胺和组胺受体;HLA-A;HLA-DRA;HM74;HMGB1;HMOX1;HMWMAA;HUMCYT2A;ICEBERG;ICOSL;ID2;IFN-a;IFNA1;IFNA2;IFNA4;IFNA5;IFNA6;IFNA7;IFNB1;IFN-γ;IFNW1;IGBP1;IGF1;IGF1R;IGF2;IGFBP2;IGFBP3;IGFBP6;IL-1;IL-α;IL-1-β;IL10;IL10RA;IL10RB;IL11;IL11RA;IL-12;IL12A;IL12B;IL12RB1;IL12RB2;IL13;IL13RA1;IL13RA2;IL14;IL15;IL15RA;IL16;IL17;IL17B;IL17C;IL17R;IL18;IL18BP;IL18R1;IL18RAP;IL19;IL1A;IL1B;IL1F10;IL1F5;IL1F6;IL1F7;IL1F8;IL1F9;IL1HY1;IL1R1;IL1R2;IL1RAP;IL1RAPL1;IL1RAPL2;IL1RL1;IL1RL2;IL1RN;IL2;IL20;IL20RA;IL21R;IL22;IL22R;IL22RA2;IL23;IL24;IL25;IL26;IL27;IL28A;IL28B;IL29;IL2RA;IL2RB;IL2RG;IL3;IL30;IL3RA;IL4;IL4R;IL5;IL5RA;IL6;IL6R;IL6ST(糖蛋白130);IL7;IL7R;IL8;IL8RA;IL8RB;IL8RB;IL9;IL9R;ILK;INHA;INHBA;INSL3;INSL4;IRAK1;IRAK2;ITGA1;ITGA2;ITGA3;ITGA6(a6整合蛋白);ITGAV;ITGB3;ITGB4(b 4整合蛋白);JAG1;JAK1;JAK3;JUN;K6HF;KAI1;KDR;KITLG;KLF5(GC盒BP);KLF6;KLK10;KLK12;KLK13;KLK14;KLK15;KLK3;KLK4;KLK5;KLK6;KLK9;KRT1;KRT19(角蛋白19);KRT2A;KRTHB6(毛发特异性II型角蛋白);L-选择素;LAMAS;LEP(瘦蛋白);Lingo-p75;Lingo-Troy;LRP6;LPS;LTA(TNF-b);LTB;LTB4R(GPR16);LTB4R2;LTBR;LY6K;LYPD8;MACMARCKS;MAG或Omgp;MAP2K7(c-Jun);MDK;间皮素;MIB1;中期因子;MIF;MIP-2;MKI67(Ki-67);MMP2;MMP9;MS4A1;MSMB;MT3(金属硫粘连蛋白-III(metallothionectin-III));MTSS1;MUC1(粘蛋白);MYC;MYD88;NCK2;神经蛋白多糖;NKG2D;NFKB1;NFKB2;NGF;NGFB(NGF);NGFR;NgR-Lingo;NgR-Nogo66(Nogo);NgR-p75;NgR-Troy;NME1(NM23A);NOX5;NPPB;NROB1;NROB2;NR1D1;NR1D2;NR1H2;NR1H3;NR1H4;NRII2;NRII3;NR2C1;NR2C2;NR2E1;NR2E3;NR2F1;NR2F2;NR2F6;NR3C1;NR3C2;NR4A1;NR4A2;NR4A3;NR5A1;NR5A2;NR6A1;NRP1;NRP2;NT5E;NTN4;NY-BR-1;邻乙酰基GD2;ODZ1;OPRD1;OR51E2;P2RX7;PANX3;PAP;PART1;PATE;PAWR;PCA3;PCNA;PDGFA;PDGFB;PECAM1;PF4(CXCL4);PGE2;PGF;PGR;磷酸酶蛋白聚糖;PIAS2;PIK3CG;PLAC1;纤维蛋白溶酶原活化物;PLAU(uPA);PLG;PLXDC1;多唾液酸;PPBP(CXCL7);PPID;PR1;PRKCQ;PRKD1;PRL;PROC;蛋白质C;PROK2;PSAP;PSCA;PTAFR;PTEN;PTGS2(COX-2);PTN;RAC2(p21Rac2);RAGE;RARB;RGS1;RGS13;RGS3;RNF110(ZNF144);ROBO2;SIOOA2;SCGB1D2(亲脂素B);SCGB2A1(乳腺珠蛋白2);SCGB2A2(乳腺珠蛋白1);SCYE1(内皮单核细胞激活细胞因子);SDF2;SERPINA1;SERPINA3;SERPINB5(乳腺丝抑蛋白);SERPINE1(PAI-1);SERPINF1;SHBG;SLA2;SLC2A2;SLC33A1;SLC34A2;SLC39A6;SLC43A1;

SLIT2;SLITRK6;SPP1;SPRR1B(Spr1);ST6GAL1;STAB1;STAT6;STEAP;STEAP2;物质P;TACSTD2;TB4R2;TBX21;TCP10;TDGF1;TEK;TEM1/CD248;TEM7R;TGFA;TGFB1;TGFB111;TGFB2;TGFB3;TGFBI;TGFBR1;TGFBR2;TGFBR3;TH1L;THBS1(血小板反应蛋白-1);THBS2;THBS4;THPO;TIE(Tie-1);TIMP3;组织因子;TLR10;TLR2;TLR3;TLR4;TLR5;TLR6;TLR7;TLR8;TLR9;TNF;TNF-a;TNFAIP2(B94);TNFAIP3;TNFRSF11A;TNFRSF1A;TNFRSF1B;TNFRSF21;TNFRSF5;TNFRSF6(Fas);TNFRSF7;TNFRSF8;TNFRSF9;TNFSF10(TRAIL);TNFSF11(TRANCE);TNFSF12(APO3L);TNFSF13(April);TNFSF13B;TNFSF14(HVEM-L);TNFSF15(VEGI);TNFSF18;TNFSF4(OX40配体);TNFSF5(CD40配体);TNFSF6(FasL);TNFSF7(CD27配体);TNFSF8(CD30配体);TNFSF9(4-1BB配体);TOLLIP;Toll样受体;TOP2A(拓扑异构酶ha);TP53;TPM1;TPM2;TRADD;TRAF1;TRAF2;TRAF3;TRAF4;TRAF5;TRAF6;TREM1;TREM2;TRPC6;TSHR;TSLP;TWEAK;血栓调节蛋白;凝血酶;UPK2;VEGF;VEGFB;VEGFC;多功能蛋白聚糖;VHLC5;VLA-4;XCL1(淋巴细胞趋化因子);XCL2(SCM-1b);XCR1(GPRS/CCXCR1);YY1;和ZFPM2。

[0549] 在一些实施例中,由本披露的MBM靶向的TAA(例如,TAA 1和/或TAA 2)是间皮素、TSHR、CD171、CS-1、CLL-1、GD3、Tn Ag、FLT3、CD38、CD44v6、B7H3、KIT、IL-13Ra2、IL-11Ra、PSCA、PRSS21、VEGFR2、路易斯Y(LewisY)、CD24、PDGFR-β、SSEA-4、MUC1、EGFR、NCAM、CAIX、LMP2、EphA2、岩藻糖基GM1、sLe、GM3、TGS5、HMWMAA、邻乙酰基-GD2、GD2、叶酸受体α、叶酸受体β、TEM1/CD248、TEM7R、CLDN6、GPRC5D、CXORF61、CD97、CD179a、ALK、多唾液酸、PLAC1、GloboH、NY-BR-1、UPK2、HAVCR1、ADRB3、PANX3、GPR20、LY6K、OR51E2、TAARP、WT1、ETV6-AML、精子蛋白17、XAGE1、Tie 2、MAD-CT-1、MAD-CT-2、Fos相关抗原1、p53突变体、hTERT、肉瘤易位断点、ML-IAP、ERG(TMPRSS2 ETS融合基因)、NA17、PAX3、雄性激素受体、细胞周期蛋白B1、MYCN、RhoC、CYP1B1、BORIS、SART3、PAX5、OY-TES1、LCK、AKAP-4、SSX2、CD79a、CD79b、CD72、LAIR1、FCAR、LILRA2、CD300LF、CLEC12A、BST2、EMR2、LY75、GPC3、FCRL5、IGLL1、CD19、CD20、CD30、ERBB2、ROR1、TAAG72、CD22、GD2、BCMA、gp100Tn、FAP、酪氨酸酶、EPCAM、CEA、Igf-I受体、EphB2、钙粘蛋白17、CD32b、EGFRvIII、GPNMB、GPR64、HER3、LRP6、LYPD8、NKG2D、SLC34A2、SLC39A6、SLITRK6、TACSTD2、CD123、CD33、CD138、CS1、CD133、CD52、TNFRSF13C、TNFRSF13B、CXCR4、PD-L1、LY9、CD200、FCGR2B、CD21、CD23或CD40L。

[0550] 在第一和第二MBM的一些组合中,TAA 1和TAA 2是相同的,并且TAA是间皮素、TSHR、CD171、CS-1、CLL-1、GD3、Tn Ag、FLT3、CD38、CD44v6、B7H3、KIT、IL-13Ra2、IL-11Ra、PSCA、PRSS21、VEGFR2、路易斯Y、CD24、PDGFR-β、SSEA-4、MUC1、EGFR、NCAM、CAIX、LMP2、EphA2、岩藻糖基GM1、sLe、GM3、TGS5、HMWMAA、邻乙酰基-GD2、GD2、叶酸受体α、叶酸受体β、TEM1/CD248、TEM7R、CLDN6、GPRC5D、CXORF61、CD97、CD179a、ALK、多唾液酸、PLAC1、GloboH、NY-BR-1、UPK2、HAVCR1、ADRB3、PANX3、GPR20、LY6K、OR51E2、TAARP、WT1、ETV6-AML、精子蛋白17、XAGE1、Tie 2、MAD-CT-1、MAD-CT-2、Fos相关抗原1、p53突变体、hTERT、肉瘤易位断点、ML-IAP、ERG(TMPRSS2 ETS融合基因)、NA17、PAX3、雄性激素受体、细胞周期蛋白B1、MYCN、RhoC、CYP1B1、BORIS、SART3、PAX5、OY-TES1、LCK、AKAP-4、SSX2、CD79a、CD79b、CD72、LAIR1、FCAR、LILRA2、CD300LF、CLEC12A、BST2、EMR2、LY75、GPC3、FCRL5、IGLL1、CD19、CD20、CD30、ERBB2、ROR1、TAAG72、CD22、GD2、BCMA、gp100Tn、FAP、酪氨酸酶、EPCAM、CEA、Igf-I受体、EphB2、钙粘蛋白17、CD32b、EGFRvIII、GPNMB、GPR64、HER3、LRP6、LYPD8、NKG2D、SLC34A2、SLC39A6、SLITRK6、TACSTD2、CD123、CD33、CD138、CS1、CD133、CD52、TNFRSF13C、TNFRSF13B、

CXCR4、PD-L1、LY9、CD200、FCGR2B、CD21、CD23或CD40L。

[0551] 在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是间皮素。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是TSHR。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CD171。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CS-1。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是GD3。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是Tn Ag。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CD44v6。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是B7H3。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是KIT。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是IL-13Ra2。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是IL-11Ra。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是PSCA。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是PRSS21。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是VEGFR2。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是路易斯Y。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是PDGFR-β。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是SSEA-4。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是MUC1。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是EGFR。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是NCAM。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CAIX。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是LMP2。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是EphA2。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是岩藻糖基GM1。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是sLe。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是GM3。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是TGS5。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是HMWMAA。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是邻乙酰基-GD2。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是GD2。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是叶酸受体α。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是叶酸受体β。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是TEM1/CD248。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是TEM7R。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CLDN6。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是GPRC5D。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CXORF61。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CD97。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CD179a。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是ALK。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是聚唾液酸。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是PLAC1。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是GloboH。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是NY-BR-1。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是UPK2。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是HAVCR1。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是ADRB3。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是PANX3。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是GPR20。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是LY6K。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是OR51E2。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是TAARP。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是WT1。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是ETV6-AML。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是精子蛋白17。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是XAGE1。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是Tie 2。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是MAD-CT-1。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是MAD-CT-2。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是Fos相关抗原1。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是p53突变体。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是hTERT。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是肉瘤易位断点。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是ML-IAP。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是ERG(TMPRSS2 ETS融合基因)。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是NA17。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是PAX3。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是雄激素受体。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是细胞周期蛋白B1。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是MYCN。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是RhoC。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CYP1B1。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是BORIS。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是SART3。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是PAX5。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是OY-TES1。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是LCK。在一

些实施例中,TAA 1和TAA2都是AKAP-4。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是SSX2。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是LAIR1。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是FCAR。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是LILRA2。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CD300LF。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CLEC12A。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是BST2。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是EMR2。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是LY75。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是GPC3。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是FCRL5。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是IGLL1。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CD30。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是ERBB2。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是ROR1。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是TAAG72。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是GD2。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是gp100Tn。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是FAP。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是酪氨酸酶。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是EPCAM。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CEA。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是Igf-I受体。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是EphB2。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是Cadherin17。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CD32b。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是EGFRvIII。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是GPNMB。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是GPR64。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是HER3。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是LRP6。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是LYPD8。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是NKG2D。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是SLC34A2。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是SLC39A6。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是SLITRK6。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是TACSTD2。

[0552] 在一些实施例中,由本披露的MBM靶向的TAA(例如,TAA 1和/或TAA 2)是CD19、CD20、CD22、CD123、BCMA、CD33、CLL-1、CD138、CS1、CD38、CD133、FLT3、CD52、ENPP1、TNFRSF13C、TNFRSF13B、CXCR4、PD-L1、LY9、CD200、FCGR2B、CD21、CD23、CD24、CD40L、CD72、CD74、CD79a、CD79b、CD93或CD99。

[0553] 在MBM的一些组合中,TAA 1和TAA 2选自CD19、CD20、CD22、CD123、BCMA、CD33、CLL-1、CD138、CS1、CD38、CD133、FLT3、CD52、ENPP1、TNFRSF13C、TNFRSF13B、CXCR4、PD-L1、LY9、CD200、FCGR2B、CD21、CD23、CD24、CD40L、CD72、CD79a和CD79b。在一些实施例中,TAA 1是CD19并且TAA 2是CD20(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD19并且TAA 2是CD22(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD19并且TAA 2是CD123(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD19并且TAA 2是BCMA(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD19并且TAA 2是CD33(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD19并且TAA 2是CLL1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD19并且TAA 2是CD138(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD19并且TAA 2是CS1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD19并且TAA 2是CD38(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD19并且TAA 2是CD133(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD19并且TAA 2是FLT3(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD19并且TAA 2是CD52(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD19并且TAA 2是TNFRSF13C(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD19并且TAA 2是TNFRSF13B(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD19并且TAA 2是CXCR4(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD19并且TAA 2是PD-L1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD19并且TAA 2是LY9(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD19并且TAA 2是CD200(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD19并且

TAA 2是FCGR2B(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD19并且TAA 2是CD21(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD19并且TAA 2是CD23(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD19并且TAA 2是CD24(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD19并且TAA 2是CD40L(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD19并且TAA 2是CD72(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD19并且TAA 2是CD79a(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD19并且TAA 2是CD79b(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD20并且TAA 2是CD22(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD20并且TAA 2是CD123(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD20并且TAA 2是BCMA(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD20并且TAA 2是CD33(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD20并且TAA 2是CLL1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD20并且TAA 2是CD138(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD20并且TAA 2是CS1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD20并且TAA 2是CD38(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD20并且TAA 2是CD133(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD20并且TAA 2是FLT3(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD20并且TAA 2是CD52(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD20并且TAA 2是TNFRSF13C(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD20并且TAA 2是TNFRSF13B(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD20并且TAA 2是CXCR4(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD20并且TAA 2是PD-L1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD20并且TAA 2是LY9(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD20并且TAA 2是CD200(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD20并且TAA 2是FCGR2B(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD20并且TAA 2是CD21(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD20并且TAA 2是CD23(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD20并且TAA 2是CD24(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD20并且TAA 2是CD40L(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD20并且TAA 2是CD72(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD20并且TAA 2是CD79a(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD20并且TAA 2是CD79b(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD22并且TAA 2是CD123(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD22并且TAA 2是BCMA(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD22并且TAA 2是CD33(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD22并且TAA 2是CLL1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD22并且TAA 2是CD138(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD22并且TAA 2是CS1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD22并且TAA 2是CD38(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD22并且TAA 2是CD133(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD22且TAA 2是FLT3(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD22并且TAA 2是CD52(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD22并且TAA 2是TNFRSF13C(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD22并且TAA 2是TNFRSF13B(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD22并且TAA 2是CXCR4(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD22并且TAA 2是PD-L1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD22并且TAA 2是LY9(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD22并且TAA 2是CD200(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD22并且TAA 2是FCGR2B(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD22并且TAA 2是CD21(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD22并且TAA 2是CD23(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD22并且TAA 2是CD24(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD22并且TAA 2是CD40L(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD22并且TAA 2是CD72(或反之亦

然)。在一些实施例中,TAA 1是CD22并且TAA 2是CD79a(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD22并且TAA 2是CD79b(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD123并且TAA 2是BCMA(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD123并且TAA 2是CD33(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD123并且TAA 2是CLL1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD123并且TAA 2是CD138(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD123并且TAA 2是CS1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD123并且TAA 2是CD38(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD123并且TAA 2是CD133(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD123并且TAA 2是FLT3(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD123并且TAA 2是CD52(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD123并且TAA 2是TNFRSF13C(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD123并且TAA 2是TNFRSF13B(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD123并且TAA 2是CXCR4(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD123并且TAA 2是PD-L1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD123并且TAA 2是LY9(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD123并且TAA 2是CD200(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD123并且TAA 2是FCGR2B(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD123并且TAA 2是CD21(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD123并且TAA 2是CD23(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD123并且TAA 2是CD24(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD123并且TAA 2是CD40L(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD123并且TAA 2是CD72(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD123并且TAA 2是CD79a(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD123并且TAA 2是CD79b(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是BCMA并且TAA 2是CD33(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是BCMA并且TAA 2是CLL1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是BCMA并且TAA 2是CD138(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是BCMA并且TAA 2是CS1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是BCMA并且TAA 2是CD38(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是BCMA并且TAA 2是CD133(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是BCMA并且TAA 2是FLT3(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是BCMA并且TAA 2是CD52(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是BCMA并且TAA 2是TNFRSF13C(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是BCMA并且TAA 2是TNFRSF13B(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是BCMA并且TAA 2是CXCR4(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是BCMA且TAA 2是PD-L1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是BCMA并且TAA 2是LY9(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是BCMA并且TAA 2是CD200(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是BCMA并且TAA 2是FCGR2B(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是BCMA并且TAA 2是CD21(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是BCMA并且TAA 2是CD23(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是BCMA并且TAA 2是CD24(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是BCMA并且TAA 2是CD40L(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是BCMA并且TAA 2是CD72(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是BCMA并且TAA 2是CD79a(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是BCMA并且TAA 2是CD79b(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD33并且TAA 2是CLL1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD33并且TAA 2是CD138(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD33并且TAA 2是CS1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD33并且TAA 2是CD38(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD33并且TAA 2是CD133(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD33且TAA 2是FLT3(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD33并且TAA 2是CD52(或

反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD33并且TAA 2是TNFRSF13C(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD33并且TAA 2是TNFRSF13B(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD33并且TAA 2是CXCR4(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD33并且TAA 2是PD-L1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD33并且TAA 2是LY9(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD33并且TAA 2是CD200(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD33并且TAA 2是FCGR2B(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD33并且TAA 2是CD21(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD33并且TAA 2是CD23(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD33并且TAA 2是CD24(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD33并且TAA 2是CD40L(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD33并且TAA 2是CD72(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD33并且TAA 2是CD79a(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD33并且TAA 2是CD79b(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CLL1并且TAA 2是CD138(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CLL1并且TAA 2是CS1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CLL1并且TAA 2是CD38(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CLL1并且TAA 2是CD133(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CLL1并且TAA 2是FLT3(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CLL1并且TAA 2是CD52(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CLL1并且TAA 2是TNFRSF13C(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CLL1并且TAA 2是TNFRSF13B(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CLL1并且TAA 2是CXCR4(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CLL1并且TAA 2是PD-L1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CLL1并且TAA 2是LY9(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CLL1并且TAA 2是CD200(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CLL1并且TAA 2是FCGR2B(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CLL1并且TAA 2是CD21(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CLL1并且TAA 2是CD23(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CLL1并且TAA 2是CD24(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CLL1并且TAA 2是CD40L(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CLL1并且TAA 2是CD72(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CLL1并且TAA 2是CD79a(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CLL1并且TAA 2是CD79b(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD138并且TAA 2是CS1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD138并且TAA 2是CD38(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD138并且TAA 2是CD133(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD138并且TAA 2是FLT3(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD138并且TAA 2是CD52(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD138并且TAA 2是TNFRSF13C(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD138并且TAA 2是TNFRSF13B(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD138并且TAA 2是CXCR4(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD138并且TAA 2是PD-L1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD138并且TAA 2是LY9(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD138并且TAA 2是CD200(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD138并且TAA 2是FCGR2B(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD138并且TAA 2是CD21(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD138并且TAA 2是CD23(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD138并且TAA 2是CD24(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD138并且TAA 2是CD40L(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD138并且TAA 2是CD72(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD138并且TAA 2是CD79a(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD138并且TAA 2是CD79b(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CS1并且

TAA 2是CD38(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CS1并且TAA 2是CD133(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CS1并且TAA 2是FLT3(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CS1并且TAA 2是CD52(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CS1并且TAA 2是TNFRSF13C(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CS1并且TAA 2是TNFRSF13B(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CS1并且TAA 2是CXCR4(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CS1并且TAA 2是PD-L1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CS1并且TAA 2是LY9(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CS1并且TAA 2是CD200(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CS1并且TAA 2是FCGR2B(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CS1并且TAA 2是CD21(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CS1并且TAA 2是CD23(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CS1并且TAA 2是CD24(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CS1并且TAA 2是CD40L(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CS1并且TAA 2是CD72(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CS1并且TAA 2是CD79a(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CS1并且TAA 2是CD79b(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD38并且TAA 2是CD133(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD38并且TAA 2是FLT3(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD38并且TAA 2是CD52(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD38并且TAA 2是TNFRSF13C(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD38并且TAA 2是TNFRSF13B(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD38并且TAA 2是CXCR4(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD38并且TAA 2是PD-L1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD38并且TAA 2是LY9(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD38并且TAA 2是CD200(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD38并且TAA 2是FCGR2B(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD38并且TAA 2是CD21(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD38并且TAA 2是CD23(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD38并且TAA 2是CD24(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD38并且TAA 2是CD40L(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD38并且TAA 2是CD72(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD38并且TAA 2是CD79a(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD38并且TAA 2是CD79b(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD133并且TAA 2是FLT3(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD133并且TAA 2是CD52(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD133并且TAA 2是TNFRSF13C(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD133并且TAA 2是TNFRSF13B(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD133并且TAA 2是CXCR4(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD133并且TAA 2是PD-L1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD133并且TAA 2是LY9(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD133并且TAA 2是CD200(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD133并且TAA 2是FCGR2B(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD133并且TAA 2是CD21(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD133并且TAA 2是CD23(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD133并且TAA 2是CD24(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD133并且TAA 2是CD40L(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD133并且TAA 2是CD72(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD133并且TAA 2是CD79a(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD133并且TAA 2是CD79b(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是FLT3并且TAA 2是CD52(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是FLT3并且TAA 2是TNFRSF13C(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是FLT3并且TAA 2是TNFRSF13B(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是

FLT3并且TAA 2是CXCR4(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是FLT3并且TAA 2是PD-L1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是FLT3并且TAA 2是LY9(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是FLT3并且TAA 2是CD200(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是FLT3并且TAA 2是FCGR2B(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是FLT3并且TAA 2是CD21(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是FLT3并且TAA 2是CD23(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是FLT3并且TAA 2是CD24(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是FLT3并且TAA 2是CD40L(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是FLT3并且TAA 2是CD72(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是FLT3并且TAA 2是CD79a(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是FLT3并且TAA 2是CD79b(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD52并且TAA 2是TNFRSF13C(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD52并且TAA 2是TNFRSF13B(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD52并且TAA 2是CXCR4(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD52并且TAA 2是PD-L1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD52并且TAA 2是LY9(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD52并且TAA 2是CD200(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD52并且TAA 2是FCGR2B(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD52并且TAA 2是CD21(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD52并且TAA 2是CD23(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD52并且TAA 2是CD24(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD52并且TAA 2是CD40L(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD52并且TAA 2是CD72(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD52并且TAA 2是CD79a(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD52并且TAA 2是CD79b(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是TNFRSF13C并且TAA 2是TNFRSF13B(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是TNFRSF13C并且TAA 2是CXCR4(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是TNFRSF13C并且TAA 2是PD-L1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是TNFRSF13C并且TAA 2是LY9(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是TNFRSF13C并且TAA 2是CD200(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是TNFRSF13C并且TAA 2是FCGR2B(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是TNFRSF13C并且TAA 2是CD21(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是TNFRSF13C并且TAA 2是CD23(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是TNFRSF13C并且TAA 2是CD24(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是TNFRSF13C并且TAA 2是CD40L(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是TNFRSF13C并且TAA 2是CD72(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是TNFRSF13C并且TAA 2是CD79a(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是TNFRSF13C并且TAA 2是CD79b(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是TNFRSF13B并且TAA 2是CXCR4(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是TNFRSF13B并且TAA 2是PD-L1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是TNFRSF13B并且TAA 2是LY9(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是TNFRSF13B并且TAA 2是CD200(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是TNFRSF13B并且TAA 2是FCGR2B(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是TNFRSF13B并且TAA 2是CD21(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是TNFRSF13B并且TAA 2是CD23(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是TNFRSF13B并且TAA 2是CD24(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是TNFRSF13B并且TAA 2是CD40L(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是TNFRSF13B并且TAA 2是CD72(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是TNFRSF13B并且TAA 2是CD79a(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是TNFRSF13B并且TAA 2是CD79b(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CXCR4并且TAA 2是

PD-L1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CXCR4并且TAA 2是LY9(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CXCR4并且TAA 2是CD200(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CXCR4并且TAA 2是FCGR2B(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CXCR4并且TAA 2是CD21(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CXCR4并且TAA 2是CD23(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CXCR4并且TAA 2是CD24(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CXCR4并且TAA 2是CD40L(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CXCR4并且TAA 2是CD72(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CXCR4并且TAA 2是CD79a(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CXCR4并且TAA 2是CD79b(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是PD-L1并且TAA 2是LY9(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是PD-L1并且TAA 2是CD200(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是PD-L1并且TAA 2是FCGR2B(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是PD-L1并且TAA 2是CD21(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是PD-L1并且TAA 2是CD23(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是PD-L1并且TAA 2是CD24(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是PD-L1并且TAA 2是CD40L(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是PD-L1并且TAA 2是CD72(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是PD-L1并且TAA 2是CD79a(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是PD-L1并且TAA 2是CD79b(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是LY9并且TAA 2是CD200(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是LY9并且TAA 2是FCGR2B(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是LY9并且TAA 2是CD21(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是LY9并且TAA 2是CD23(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是LY9并且TAA 2是CD24(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是LY9并且TAA 2是CD40L(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是LY9并且TAA 2是CD72(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是LY9并且TAA 2是CD79a(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是LY9并且TAA 2是CD79b(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD200并且TAA 2是FCGR2B(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD200并且TAA 2是CD21(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD200并且TAA 2是CD23(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD200并且TAA 2是CD24(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD200并且TAA 2是CD40L(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD200并且TAA 2是CD72(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD200并且TAA 2是CD79a(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD200并且TAA 2是CD79b(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD21并且TAA 2是CD23(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD21并且TAA 2是CD24(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD21并且TAA 2是CD40L(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD21并且TAA 2是CD72(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD21并且TAA 2是CD79a(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD21并且TAA 2是CD79b(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD23并且TAA 2是CD24(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD23并且TAA 2是CD40L(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD23并且TAA 2是CD72(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD23并且TAA 2是CD79a(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD23并且TAA 2是CD79b(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD24并且TAA 2是CD40L(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD24并且TAA 2是CD72(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD24并且TAA 2是CD79a(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD24并且TAA 2是CD79b(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD40L并且TAA 2是CD72(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD40L并且TAA 2是CD79a

(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD40L并且TAA 2是CD79b(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD72并且TAA 2是CD79a(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD72并且TAA 2是CD79b(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD79a并且TAA 2是CD79b(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1和TAA 2是相同的TAA,其选自CD19、CD20、CD22、CD123、BCMA、CD33、CLL-1、CD138、CS1、CD38、CD133、FLT3、CD52、TNFRSF13C、TNFRSF13B、CXCR4、PD-L1、LY9、CD200、FCGR2B、CD21、CD23、CD24、CD40L、CD72、CD79a和CD79b。在一些实施例中,TAA 1是CD19并且TAA 2是ENPP1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD19并且TAA 2是CD74(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD19并且TAA 2是CD93(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD19并且TAA 2是CD99(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD20并且TAA 2是ENPP1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD20并且TAA 2是CD74(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD20并且TAA 2是CD93(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD20并且TAA 2是CD99(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD22并且TAA 2是ENPP1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD22并且TAA 2是CD74(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD22并且TAA 2是CD93(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD22并且TAA 2是CD99(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD123并且TAA 2是ENPP1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD123并且TAA 2是CD74(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD123并且TAA 2是CD93(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD123并且TAA 2是CD99(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是BCMA并且TAA 2是ENPP1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是BCMA并且TAA 2是CD74(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是BCMA并且TAA 2是CD93(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是BCMA并且TAA 2是CD99(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD33并且TAA 2是ENPP1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD33并且TAA 2是CD74(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD33并且TAA 2是CD93(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD33并且TAA 2是CD99(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CLL-1并且TAA 2是ENPP1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CLL-1并且TAA 2是CD74(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CLL-1并且TAA 2是CD93(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CLL-1并且TAA 2是CD99(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD138并且TAA 2是ENPP1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD138并且TAA 2是CD74(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD138并且TAA 2是CD93(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD138并且TAA 2是CD99(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CS1并且TAA 2是ENPP1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CS1并且TAA 2是CD74(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CS1并且TAA 2是CD93(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CS1并且TAA 2是CD99(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD38并且TAA 2是ENPP1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD38并且TAA 2是CD74(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD38并且TAA 2是CD93(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD38并且TAA 2是CD99(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD133并且TAA 2是ENPP1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD133并且TAA 2是CD74(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD133并且TAA 2是CD93(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD133并且TAA 2是CD99(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是FLT3并且TAA 2是ENPP1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是FLT3并且TAA 2是CD74(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是FLT3并且

TAA 2是CD93(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是FLT3并且TAA 2是CD99(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD52并且TAA 2是ENPP1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD52并且TAA 2是CD74(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD52并且TAA 2是CD93(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD52并且TAA 2是CD99(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是TNFRSF13C并且TAA 2是ENPP1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是TNFRSF13C并且TAA 2是CD74(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是TNFRSF13C并且TAA 2是CD93(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是TNFRSF13C并且TAA 2是CD99(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是TNFRSF13B并且TAA 2是ENPP1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是TNFRSF13B并且TAA 2是CD74(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是TNFRSF13B并且TAA 2是CD93(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是TNFRSF13B并且TAA 2是CD99(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CXCR4并且TAA 2是ENPP1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CXCR4并且TAA 2是CD74(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CXCR4并且TAA 2是CD93(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CXCR4并且TAA 2是CD99(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是PD-L1并且TAA 2是ENPP1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是PD-L1并且TAA 2是CD74(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是PD-L1并且TAA 2是CD93(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是PD-L1并且TAA 2是CD99(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是LY9并且TAA 2是ENPP1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是LY9并且TAA 2是CD74(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是LY9并且TAA 2是CD93(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是LY9并且TAA 2是CD99(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD200并且TAA 2是ENPP1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD200并且TAA 2是CD74(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD200并且TAA 2是CD93(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD200并且TAA 2是CD99(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是FCGR2B并且TAA 2是ENPP1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是FCGR2B并且TAA 2是CD74(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是FCGR2B并且TAA 2是CD93(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是FCGR2B并且TAA 2是CD99(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD21并且TAA 2是ENPP1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD21并且TAA 2是CD74(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD21并且TAA 2是CD93(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD21并且TAA 2是CD99(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD23并且TAA 2是ENPP1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD23并且TAA 2是CD74(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD23并且TAA 2是CD93(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD23并且TAA 2是CD99(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD24并且TAA 2是ENPP1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD24并且TAA 2是CD74(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD24并且TAA 2是CD93(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD24并且TAA 2是CD99(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD40L并且TAA 2是ENPP1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD40L并且TAA 2是CD74(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD40L并且TAA 2是CD93(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD40L并且TAA 2是CD99(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD72并且TAA 2是ENPP1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD72并且TAA 2是CD74(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD72并且TAA 2是CD93(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD72并且TAA 2是CD99(或反之亦

然)。在一些实施例中,TAA 1是CD79a并且TAA 2是ENPP1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD79a并且TAA 2是CD74(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD79a并且TAA 2是CD93(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD79a并且TAA 2是CD99(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD79b并且TAA 2是ENPP1(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD79b并且TAA 2是CD74(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD79b并且TAA 2是CD93(或反之亦然)。在一些实施例中,TAA 1是CD79b并且TAA 2是CD99(或反之亦然)。

[0554] 在MBM的一些组合中,TAA 1和TAA 2是相同的TAA,其选自CD19、CD20、CD22、CD123、BCMA、CD33、CLL-1、CD138、CS1、CD38、CD133、FLT3、CD52、TNFRSF13C、TNFRSF13B、CXCR4、PD-L1、LY9、CD200、FCGR2B、CD21、CD23、CD24、CD40L、CD72、CD79a和CD79b。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CD19。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CD20。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CD22。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CD123。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是BCMA。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CD33。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CLL1。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CD138。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CS1。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CD38。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CD133。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是FLT3。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CD52。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是TNFRSF13C。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是TNFRSF13B。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CXCR4。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是PD-L1。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是LY9。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CD200。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是FCGR2B。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CD21。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CD23。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CD24。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CD40L。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CD72。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CD79a。在一些实施例中,TAA 1和TAA2都是CD79b。

[0555] TAA ABM可以包含例如基于配体或抗体的部分。例如,在BCMA作为TAA的情况下,所述ABM可以是APRIL、BCMA配体、或其结合BCMA的部分、或抗BCMA抗体或其抗原结合片段。结合至TAA的配体和抗体是本领域熟知的。在基于抗体的部分的情况下,抗TAA抗体或抗原结合片段可以包含例如表13或第7.7节(包括其子部分)中其他地方所示的抗体的CDR序列。在一些实施例中,抗TAA抗体或其抗原结合结构域具有表13或第7.7节(包括其子部分)中其他地方所示的抗体的重链和轻链可变区序列。

[0556]

表 13 示例性抗肿瘤相关抗原抗体	
靶标	**抗体名称和/或一个或多个参考和/或来源的实例**
ALK	例如，Mino-Kenudson 等人, 2010, Clin Cancer Res [临床癌症研究] 16(5):1561-1571 中所述的抗体
B7H3	MGA271（Macrogenics 公司）
BCMA	WO 2012163805、WO 200112812 或 WO 2003062401 中所述的任何 BCMA 抗体。
CAIX	抗体克隆 303123（R&D 系统公司）
CD123	US8,852,551；EP2426148；WO 2014138819；WO 2016028896；WO 2014130635
CD171	Hong 等人, 2014, J Immunother [免疫疗法杂志] 37(2):93-104 。
CD19	WO 2014031687；WO 2012079000；WO 2014153270；美国专利号 7,741,465；Yescarta 的 CD19 结合物或博纳吐单抗
CD20	利妥昔单抗、奥法木单抗、奥瑞珠单抗、维妥珠单抗、GA101；WO 2014047231、WO 2016081490、WO 2017112762、WO 2017112775、WO 2018093821、美国专利号 9,657,102 中所述的任何 CD20 抗体
CD21	ab75985（艾博抗公司（Abcam））；ab9492（艾博抗公司（Abcam））；2G9（赛默飞世尔公司(ThermoFisher)）；HB5（赛默飞世尔公司(ThermoFisher)）；MAB4909（R&D 系统公司（R&D Systems））
CD22	Haso 等人, 2013, Blood [血液], 121(7): 1165-1174；Wayne 等人, 2010, Clin Cancer Res [临床癌症研究] 16(6): 1894-1903；Kato 等人, 2013, Leuk Res [白血病研究] 37(1):83-88；Creative BioMart [创意生物公司]（creativebiomart.net）：MOM-18047-S(P)。
CD23	美国专利号 7,008,623 或美国专利号 6,011,138 中所述的任何 CD23 抗体；鲁昔单抗（lumiliximab）（百健公司（Biogen））；ab16702（艾博抗公司（Abcam））；SP23（赛默飞世尔公司（ThermoFisher））
CD24	美国专利号 8,614,301 中所述的任何 CD24 抗体；SN3（赛默飞世尔公司（ThermoFisher））；SN3b（赛默飞世尔公司（ThermoFisher））；2Q1282（圣克鲁兹生物技术（Santa Cruz Biotechnology））；3H1143（圣克鲁兹生物技术（Santa Cruz Biotechnology））；ALB9（圣克鲁兹生物技术（Santa Cruz Biotechnology））；MAB5248（R&D 系统公司（R&D Systems））
CD30	US7090843 B1 或 EP0805871 中所述的任何 CD30 抗体

[0557]

表 13 示例性抗肿瘤相关抗原抗体	
靶标	**抗体名称和/或一个或多个参考和/或来源的实例**
CD33	Bross 等人, 2001, Clin Cancer Res [临床癌症研究] 7(6):1490-1496（吉妥珠单抗奥佐米星，hP67.6）；Caron 等人, 1992, Cancer Res [癌症研究] 52(24):6761-6767（林妥珠单抗，HuM195）；Lapusan 等人, 2012, Invest New Drugs [新药物研究] 30(3):1121-1131（AVE9633）；Aigner 等人, 2013, Leukemia [白血病] 27(5): 1107-1115（AMG330，CD33 BiTE）；Dutour 等人, 2012, Adv hematol [血液学进展] 2012:683065；或 Pizzitola 等人, 2014, Leukemia [白血病] doi: 10.1038/Lue.2014.62。
CD38	达雷木单抗（参见例如，Groen 等人, 2010, Blood [血液] 116(21):1261-1262；MOR202（参见例如，美国专利号 8,263,746）；或美国专利号 8,362,211 中所述的任何 CD38 抗体。
CD40L	美国专利号 9,228,018、US 2003/0099642、WO/2013/056068、US 2003/0099642、WO/2016/040571 中所述的任何 CD40L 抗体；24-31（博奇公司（BioLegend））；ab52750（艾博抗公司（Abcam））；ab47204（艾博抗公司（Abcam））；CDP7657（UCB 制药公司（UCB Pharma））；卢普利珠单抗（ruplizumab）（百健公司（Biogen））；
CD44v6	Casucci 等人, 2013, Blood [血液] 122(20):3461-3472。
CD52	阿仑单抗（健赞公司（Genzyme））；ANT1034（参见，Holgate 等人, 2015, PLOS ONE [公共科学图书馆：综合] 10(9): e0138123；WO/2010/132659 中所述的任何 CD52 抗体；或美国专利号 9708407 中所述的任何 CD52 抗体；WO/2010/132659 中所述的任何 CD52 抗体
ENPP1	YE1/19.1（博奇公司（BioLegend））；DCABH-11412（创新诊断公司（Creative Diagnostics））
CD72	3F3（博奇公司（BioLegend））；Bu40（赛默飞世尔公司（ThermoFisher））；H-7（圣克鲁兹生物技术（Santa Cruz Biotechnology））；H-96（圣克鲁兹生物技术（Santa Cruz Biotechnology））；G-5（圣克鲁兹生物技术（Santa Cruz Biotechnology））；ab92509（艾博抗公司（Abcam））；
CD74	WO/2012/104344 中所述的任何 CD74 抗体；LN2（艾博抗公司（Abcam））；MAB35901（R&D 系统公司（R&D Systems））
CD79a	ab62650（艾博抗公司（Abcam））；ab79414（艾博抗公司（Abcam））；MAB69201

[0558]

表 13 示例性抗肿瘤相关抗原抗体	
靶标	**抗体名称和/或一个或多个参考和/或来源的实例**
	（R&D 系统公司（R&D Systems））；HM57（伯乐公司（Bio-Rad））
CD79b	WO 2014/011521 中所述的任何 CD79b 抗体；ab130422（艾博抗公司（Abcam））；ab134147（艾博抗公司（Abcam））；泊洛妥珠单抗（polatuzumab）（基因泰克公司（Genentech））
CD93	273107（英杰公司（Invitrogen））；R139（英杰公司（Invitrogen））；MBS6008585（MyBioSource）；MBS838462（MyBioSource）；X-2（伯乐公司（Bio-Rad））
CD97	例如美国专利号 6,846,911；de Groot 等人, 2009, J Immunol [免疫学杂志] 183(6):4127-4134 中所述的抗体；来自 R&D 的抗体：MAB373
CD99	WO/2015/161267 中所述的任何 CD99 抗体；O13（英杰公司（Invitrogen））；HO36-1.1（英杰公司（Invitrogen））；12E7（诺维斯生物公司（Novus Biologicals））；
CD133	美国专利号 9,624,303、WO 2016/154623 或 WO 2011/089211 中所述的任何 CD133 抗体；5E3（赛默飞世尔公司（ThermoFisher））；MAB11331（R&D 系统公司（R&D Systems））；MAB4310（密理博西格玛公司（Millipore Sigma））；
CD138	WO/2009/080829、WO/2017/014679 或美国专利号 9,289,509 中所述的任何 CD138 抗体；nBT062（生物测试公司（Biotest AG））；MI15、B-A38、SP152、DL-101（赛默飞世尔公司（ThermoFisher））；
CD200	美国专利号 7,887,798 中所述的任何 CD200 抗体；ab23552（艾博抗公司（Abcam））；Ox104（赛默飞世尔公司（ThermoFisher））；
CEA	Chmielewski 等人, 2012, Gastoenterology [胃肠学] 143(4):1095-1107。
CLDN6	WO 2015069794；IMAB027, mAb, 甘美德制药公司（Ganymed Pharmaceuticals）
CLL-1	PE-CLL1-hu 目录号 353604（博奇公司（BioLegend））；和 PE-CLL1（CLEC12A）目录号 562566（BD）；WO 2014/051433 A1；US 2016/0368994 A1；US 2013/0295118 A1；美国专利号 8,536,310 B2；Lu 等人, 2014, Angewandte Chemie International Edition [应用化学国际版] 53(37):9841-9845；Leong 等人, 2017, Blood [血液] 129(5):609-618；WO 2016/014535；WO 2017/125897
CS1	埃罗妥珠单抗（百时美施贵宝公司（BMS）），参见例如，Tai 等人, 2008, Blood [血液] 112(4):1329-37；Tai 等人, 2007, Blood. [血液]110(5):1656-63。
CXCR4	美国专利号 7,138,496、8,329,178、8,450,464、9,249,223、或 9,260,527 中所述

表 13

示例性抗肿瘤相关抗原抗体

靶标	**抗体名称和/或一个或多个参考和/或来源的实例**
	的任何 CXCR4 抗体
EGFR	西妥昔单抗、帕尼单抗、扎芦木单抗（zalutumumab）、尼妥珠单抗（nimotuzumab）、或马妥珠单抗（matuzumab）
EGFRvIII	WO 2012138475；WO 2014130657
EPCAM	MT110，EpCAM-CD3 双特异性 Ab（参见例如，clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00635596）；依决洛单抗；3622W94；ING-1；或阿德木单抗（adecatumumab）（MT201）。
EphA2	Yu 等人, 2014, Mol Ther [分子疗法] 22(1):102-111。
肝配蛋白 B2	Abengozar 等人, 2012, Blood [血液] 119(19):4565-4576。
ERBB2（Her2/neu）	曲妥珠单抗或帕妥珠单抗。
FAP	Ostermann 等人, 2008, Clinical Cancer Research [临床癌症研究] 14:4584-4592 (FAP5)，美国专利公开号 2009/0304718；西罗珠单抗（参见例如，Hofheinz 等人, 2003, Oncology Research and Treatment [肿瘤学研究和治疗] 26(1):44-48）；和 Tran 等人, 2013, J Exp Med [实验医学杂志] 210(6):1125-1135。
FCGR2B	美国专利号 8,802,089 或 WO 2017/103895 中所述的任何 FCGR2B 抗体；ab45143（艾博抗公司（Abcam））；AT130-2（赛默飞世尔公司（ThermoFisher））；2E10（密理博西格玛公司（Millipore Sigma））；
FLT3	WO 2011076922、美国专利号 5777084、EP0754230、或 US20090297529 中所述的任何 FLT3 抗体。
叶酸受体 α	IMGN853，或 US20120009181、美国专利号 4851332、LK26：美国专利号 5952484 中所述的任何叶酸受体 α 抗体。
叶酸受体 β	例如 US20100297138、WO 2007/067992 中所述的抗体
GD2	Mujoo 等人, Cancer Res. [癌症研究] 47(4):1098-1104 (1987)；Cheung 等人, Cancer Res [癌症研究] 45(6):2642-2649 (1985)；Cheung 等人, J Clin Oncol [临床肿瘤学杂志] 5(9):1430-1440 (1987)；Cheung 等人, J Clin Oncol [临床肿瘤学杂志] 16(9):3053-3060 (1998)；Handgretinger 等人, Cancer Immunol Immunother [癌症免疫学和免疫疗法] 35(3):199-204 (1992)；

[0559]

[0560]

表 13

示例性抗肿瘤相关抗原抗体

靶标	**抗体名称和/或一个或多个参考和/或来源的实例**
	mAb 14.18、14G2a、ch14.18、hu14.18、3F8、hu3F8、3G6、8B6、60C3、10B8、ME36.1、或 8H9（参见例如，WO 2012033885、WO 2013040371、WO 2013192294、WO 2013061273、WO 2013123061、WO 2013074916 和 WO 201385552）。 美国专利公开号 20100150910 或 PCT 公开号 WO 2011160119 中所述的任何 GD2 抗体。
GD3	美国专利号 7253263、美国专利号 8,207,308、US 20120276046、EP1013761、WO 2005035577 或美国专利号 6437098 中所述的任何 GD3 抗体。
GloboH	VK9；Kudryashov 等人, 1998, Glycoconj J. [糖缀合物杂志] 15(3):243-9；Lou 等人, 2014, Proc Natl Acad Sci USA [美国国家科学院院刊] 111(7):2482-2487；MBr1: Bremer 等人, 1984, J Biol Chem [生物化学杂志] 259:14773-14777。
gp100	HMB45、NKIbetaB、或者 WO 2013165940 或 US20130295007 中所述的任何抗 gp100 抗体
GPRC5D	R&D 系统公司：FAB6300A；生命周期生物科学公司（Lifespan Biosciences）：LS-A4180
HMWMAA	例如 Kmiecik 等人, 2014, Oncoimmunology [肿瘤免疫学] 3(1):e27185 (PMID: 24575382) (mAb9.2.27)、美国专利号 6528481、WO 2010033866、US 20140004124 中所述的抗体
IGF-I 受体	US8344112 B2、EP2322550 A1、WO 2006/138315 或 PCT/US2006/022995 中所述的任何 IGF-I 受体抗体。
IL-11Ra	Abcam 公司（目录号 ab55262）或诺维斯生物公司（Novus Biologicals）（目录号 EPR5446）
IL-13Ra2	WO 2008/146911、WO 2004087758 或 WO 2004087758 中所述的任何 IL-13Ra2 抗体
KIT	US7915391、US20120288506 中所述的任何 KIT 抗体
KLRG2	ab121563（艾博抗公司（Abcam））；B-12 或 sc-514346（圣克鲁兹公司（Santa Cruz））；HPA018199（西格玛奥德里奇公司（Sigma Aldrich））；
路易斯 Y	Kelly 等人, Cancer Biother Radiopharm [癌症生物疗法和放射药物] 23(4):411-423 (2008)（hu3S193 Ab（scFv））；Dolezal 等人, Protein Engineering

[0561]

表 13 示例性抗肿瘤相关抗原抗体	
靶标	**抗体名称和/或一个或多个参考和/或来源的实例**
	[蛋白质工程] 16(1):47-56 (2003)（NC10 scFv）
LMP2	US 7,410,640 或 US 2005/0129701 中所述的任何 LMP2 抗体
LRP6	WO 2009064944、WO 2009056634、WO 2011119661、WO 2011138392、WO 2011138391、WO 2013067355、WO 2014029752、WO 2017093478 中所述的任何 LRP6 抗体
间皮素	US 20110262448、US 2012/0107933 或 US 9,719,996 中所述的任何间皮素抗体
MUC1	SAR566658
NCAM	2-2B: MAB5324（EMD 密理博公司（EMD Millipore））
NY-BR-1	例如，Jager 等人, 2007, Appl Immunohitochem Mol Morphol [应用免疫组织化学与分子形态学] 15(1):77-83 中所述的抗体
邻乙酰基-GD2	8B6
PDGFR-β	Abcam ab32570
PD-L1	US 2015/0203580、US 2017/0058033、US 2017/0204184、美国专利号 8,741,295、美国专利号 9,789,183、或美国专利号 9,637,546 中所述的任何 PD-L1 抗体
LY9	HLy9.25（例如，生命周期生物科学公司（Lifespan Biosciences, Inc.）目录号 LS-C112605）；MAB1898（R&D 系统公司）
PLAC1	例如，Ghods 等人, 2013, Biotechnol Appl Biochem [应用生物化学与生物技术] doi:10.1002/bab.1177 中所述的抗体
多唾液酸	例如，Nagae 等人, 2013, J Biol Chem [生物化学杂志] 288(47):33784-33796 中所述的抗体
PRSS21	美国专利号 8,080,650 中所述的任何 PRSS21 抗体。
PSCA	Morgenroth 等人, Prostate [前列腺] 67(10):1121-1131 (2007)（scFv 7F5）；Nejatollahi 等人, J of Oncology [肿瘤学杂志] 2013(2013), 文章 ID 839831（scFv C5-II）；或美国专利公开号 20090311181 中所述的任何 PSCA 抗体。
PSMA	Parker 等人, Protein Expr Purif [蛋白质表达与纯化] 89(2):136-145 (2013), US 20110268656 (J591 ScFv)；Frigerio 等人, European J Cancer [欧洲癌症杂志] 49(9):2223-2232 (2013)（scFvD2B）；WO 2006125481（mAbs 3/A12，3/E7 和

[0562]

表 13 示例性抗肿瘤相关抗原抗体	
靶标	**抗体名称和/或一个或多个参考和/或来源的实例**
	3/F11）或单链抗体片段（scFv A5 和 D7）。
ROR1	Hudecek 等人, Clin Cancer Res [临床癌症研究] 19(12):3153-3164 (2013)；WO 2011159847 或 US20130101607 中所述的任何 ROR1 抗体。
SSEA-4	MC813（细胞信号传导公司（Cell Signaling））
TAG72	Hombach 等人, Gastroenterology [胃肠学] 113(4):1163-1170 (1997)或 Abcam ab691。
TEM1/ CD248	例如，Marty 等人, 2006, Cancer Lett [癌症快报] 235(2):298-308；Zhao 等人, 2011, J Immunol Methods [免疫法杂志] 363(2):221-232 中所述的抗体
Tn	Brooks 等人, PNAS [美国国家科学院院刊] 107(22):10056-10061 (2010)；Stone 等人, OncoImmunology [肿瘤免疫学] 1(6):863-873(2012)；US8,440,798 中所述的任何 Tn 抗体
TNFRSF13C	WO 2010/007082、美国专利号 9,382,326 中所述的任何 TNFRSF13C 抗体
TNFRSF13B	WO 2004/011611 中所述的任何 TNFRSF13B 抗体；LS-C89973（生命周期生物科学公司(Lifespan Biosciences, Inc.)）；M02952-1(博斯特生物技术公司(Boster Biological Technology)）；MAB1041、MAB1741 和 MAB174（R&D 系统公司（R&D Systems））；
TSHR	例如，Marty 等人, 2006, Cancer Lett [癌症快报] 235(2):298-308；Zhao 等人, 2011, J Immunol Methods [免疫法杂志] 363(2):221-232 中所述的抗体
酪氨酸酶	美国专利号 5843674 或 US 19950504048 中所述的任何酪氨酸酶抗体。
VEGFR2	Chinnasamy 等人, J Clin Invest [临床研究杂志] 120(11):3953-3968 (2010)。

[0563] 7.7.1.BCMA

[0564] 在某些方面，本披露提供了MBM、和MBM的组合，其中ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA。BCMA是在B细胞谱系的细胞上表达的肿瘤坏死家族受体(TNFR)成员。BCMA表达在具有长寿的浆细胞命运的终末分化的B细胞(包括浆细胞、浆母细胞以及活化的B细胞和记忆B细胞的亚群)上是最高的。BCMA参与调节浆细胞的存活以维持长期体液免疫。BCMA的表达最近已与许多癌症、自身免疫病症和传染病有关。BCMA表达增加的癌症包括一些血液学癌症，例如多发性骨髓瘤、霍奇金氏淋巴瘤和非霍奇金氏淋巴瘤、多种白血病和胶质母细胞瘤。

[0565] 包含结合至BCMA的ABM的MBM可以包含例如抗BCMA抗体或其抗原结合结构域。抗BCMA抗体或其抗原结合结构域可以包含例如表14A-14G(统称为“表14”)所示的CDR、VH、VL或scFV序列。

[0566]

表 14A

BCMA 结合物 - 可变结构域和 scFv 序列

结合物	结构域	序列	SEQ ID NO.
BCMA-1	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGL EWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIY YCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS	333
	VL	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTP YTFGQGTKVEIK	334
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGL EWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIY YCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQLT QSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQ GTKVEIK	335
BCMA-2	VH	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGL GWVSGISRSGENTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRDEDTA VYYCARSPAHYYGGMDVWGQGTTVTVSS	336
	VL	DIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLAWYQQKPGQAPRL LIYGASRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSS PSWTFGQGTKLEIK	337

[0567]

表 14A

BCMA 结合物 - 可变结构域和 scFv 序列

结合物	结构域	序列	SEQ ID NO.
	scFv	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGL GWVSGISRSGENTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRDEDTA VYYCARSPAHYYGGMDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGG SDIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLAWYQQKPGQAPR LLIYGASRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHS SPSWTFGQGTKLEIK	338
BCMA-3	VH	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGL EWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA LYYCSVHSFLAYWGQGTLVTVSS	339
	VL	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQ SPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCM QALQTPYTFGQGTKVEIK	340
	scFv	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGL EWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA LYYCSVHSFLAYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVMT QTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLL IYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQT PYTFGQGTKVEIK	341
BCMA-4	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGL EWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIY YCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS	342
	VL	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLRNDGKTPLYWYLQKAGQ PPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGAYYCM QNIQFPSFGGGTKLEIK	343
	scFv	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGL EWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIY YCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVMT QTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLRNDGKTPLYWYLQKAGQPPQLL IYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGAYYCMQNIQF PSFGGGTKLEIK	344

[0568]

表 14A

BCMA 结合物 - 可变结构域和 scFv 序列

结合物	结构域	序列	SEQ ID NO.
BCMA-5	VH	QVQLVQSGAEVRKTGASVKVSCKASGYIFDNFGINWVRQAPGQGLEWMGWINPKNNNTNYAQKFQGRVTITADESTNTAYMEVSSLRSEDTAVYYCARGPYYYQSYMDVWGQGTMVTVSS	345
	VL	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLNWYLQKPGQSPQLLIYLGSKRASGVPDRFSGSGSGTDFTLHITRVGAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQGTKLEIK	346
	scFv	QVQLVQSGAEVRKTGASVKVSCKASGYIFDNFGINWVRQAPGQGLEWMGWINPKNNNTNYAQKFQGRVTITADESTNTAYMEVSSLRSEDTAVYYCARGPYYYQSYMDVWGQGTMVTVSSASGGGGSGGRASGGGSDIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLNWYLQKPGQSPQLLIYLGSKRASGVPDRFSGSGSGTDFTLHITRVGAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQGTKLEIK	347
BCMA-6	VH	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSDAMTWVRQAPGKGLEWVSVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLDSSGYYYARGPRYWGQGTLVTVSS	348
	VL	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASTLASGVPARFSGSGSGTHFTLTINSLQSEDSATYYCQQSYKRASFGQGTKVEIK	349
	scFv	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSDAMTWVRQAPGKGLEWVSVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLDSSGYYYARGPRYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASTLASGVPARFSGSGSGTHFTLTINSLQSEDSATYYCQQSYKRASFGQGTKVEIK	350
BCMA-7	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYGITWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGPYYYYMDVWGKGTMVTVSS	351
	VL	EIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYVDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFKLQISRVEAEDVGIYYCMQGRQFPYSFGQGTKVEIK	352

[0569]

表 14A

BCMA 结合物 - 可变结构域和 scFv 序列

结合物	结构域	序列	SEQ ID NO.
	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYGITWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGPYYYYMDVWGKGTMVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYVDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFKLQISRVEAEDVGIYYCMQGRQFPYSFGQGTKVEIK	353
BCMA-8	VH	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS	354
	VL	EIVLTQSPATLSVSPGESATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYGSSLTFGGGTKVEIK	355
	scFv	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLTQSPATLSVSPGESATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYGSSLTFGGGTKVEIK	356
BCMA-9	VH	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS	357
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSKLAWYQQKPGQAPRLLMYGASIRATGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYGSSSWTFGQGTKVEIK	358
	scFv	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSKLAWYQQKPGQAPRLLMYGASIRATGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYGSSSWTFGQGTKVEIK	359

[0570]

表 14A

BCMA 结合物 - 可变结构域和 scFv 序列

结合物	结构域	序列	SEQ ID NO.
BCMA-10	VH	EVQLVETGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGL EWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIY YCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS	360
	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSTNLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSS PPWTFGQGTKVEIK	361
	scFv	EVQLVETGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGL EWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIY YCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLTQ SPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSTNLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPWTF GQGTKVEIK	362
BCMA-11	VH	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLE WVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVY YCARESGDGMDVWGQGTTVTVSS	363
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTLA FGQGTKVDIK	364
	scFv	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLE WVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVY YCARESGDGMDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAAS SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTLAFGQG TKVDIK	365
BCMA-12	VH	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLE WVSYISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVY YCARSTMVREDYWGQGTLVTVSS	366
	VL	DIVLTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSESLVHNSGKTYLNWFHQRPGQ SPRRLIYEVSNRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCM QGTHWPGTFGQGTKLEIK	367

[0571]

表 14A

BCMA 结合物 - 可变结构域和 scFv 序列

结合物	结构域	序列	SEQ ID NO.
	scFv	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSTMVREDYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVLTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSESLVHNSGKTYLNWFHQRPGQSPRRLIYEVSNRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWPGTFGQGTKLEIK	368
BCMA-13	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS	369
	VL	DIRLTQSPSPLSASVGDRVTITCQASEDINKFLNWYHQTPGKAPKLLIYDASTLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTYYCQQYESLPLTFGGGTKVEIK	370
	scFv	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIRLTQSPSPLSASVGDRVTITCQASEDINKFLNWYHQTPGKAPKLLIYDASTLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTYYCQQYESLPLTFGGGTKVEIK	371
BCMA-14	VH	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS	357
	VL	ETTLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQGPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYNDWLPVTFGQGTKVEIK	372
	scFv	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSETTLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQGPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYNDWLPVTFGQGTKVEIK	373

[0572]

表 14A

BCMA 结合物 - 可变结构域和 scFv 序列

结合物	结构域	序列	SEQ ID NO.
BCMA-15	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGL EWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIY YCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS	333
	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGSSSLAWYQQKPGQAPRL LMYGASSRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYAG SPPFTFGQGTKVEIK	374
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGL EWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIY YCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLTQ SPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGSSSLAWYQQKPGQAPRLLMYGA SSRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYAGSPPFT FGQGTKVEIK	375
BCMA-16	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGSAYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLRLSSVTAADTAV YYCARHWQEWPDAFDIWGQGTMVTVSS	376
	VL	ETTLTQSPAFMSATPGDKVIISCKASQDIDDAMNWYQQKPGEAPLFII QSATSPVPGIPPRFSGSGFGTDFSLTINNIESEDAAYYFCLQHDNFPL TFGQGTKLEIK	377
	scFv	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGSAYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLRLSSVTAADTAV YYCARHWQEWPDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSE TTLTQSPAFMSATPGDKVIISCKASQDIDDAMNWYQQKPGEAPLFIIQ SATSPVPGIPPRFSGSGFGTDFSLTINNIESEDAAYYFCLQHDNFPLT FGQGTKLEIK	378
BCMA-17	VH	QVNLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLRTSGMCVSWIRQPPGKAL EWLARIDWDEDKFYSTSLKTRLTISKDTSDNQVVLRMTNMDPADTAT YYCARSGAGGTSATAFDIWGPGTMVTVSS	379
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYNNLAWFQLKPGSAPRSL MYAANKSQSGVPSRFSGSASGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYRF PYSFGQGTKLEIK	380

[0573]

表 14A

BCMA 结合物 - 可变结构域和 scFv 序列

结合物	结构域	序列	SEQ ID NO.
	scFv	VNLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLRTSGMCVSWIRQPPGKALE WLARIDWDEDKFYSTSLKTRLTISKDTSDNQVVLRMTNMDPADTATY YCARSGAGGTSATAFDIWGPGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYNNLAWFQLKPGSAPRSLMY AANKSQSGVPSRFSGSASGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYRFPY SFGQGTKLEIK	381
BCMA-18	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGL EWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKTIAAVYAFDIWGQGTTVTVSS	382
	VL	EIVLTQSPLSLPVTPEEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQS PQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQ ALQTPYTFGQGTKLEIK	383
	scFv	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGL EWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKTIAAVYAFDIWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLT QSPLSLPVTPEEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLL IYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQT PYTFGQGTKLEIK	384
BCMA-19	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLE WVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDLRGAFDIWGQGTMVTVSS	385
	VL	SYVLTQSPSVSAAPGYTATISCGGNNIGTKSVHWYQQKPGQAPLLVI RDDSVRPSKIPGRFSGSNSGNMATLTISGVQAGDEADFYCQVWDSD SEHVVFGGGTKLTVL	386
	scFv	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLE WVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDLRGAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQ SPSVSAAPGYTATISCGGNNIGTKSVHWYQQKPGQAPLLVIRDDSVR PSKIPGRFSGSNSGNMATLTISGVQAGDEADFYCQVWDSDSEHVVF GGGTKLTVL	387

[0574]

表 14A

BCMA 结合物 - 可变结构域和 scFv 序列

结合物	结构域	序列	SEQ ID NO.
BCMA-20	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGYTVTSHYIHWVRRAPGQGLE WMGMINPSGGVTAYSQTLQGRVTMTSDTSSSTVYMELSSLRSEDTA MYYCAREGSGSGWYFDFWGRGTLVTVSS	388
	VL	SYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDGLSKKYVSWYQQKAGQSPVVLI SRDKERPSGIPDRFSGSNSADTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDDT TVVFGGGTKLTVL	389
	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGYTVTSHYIHWVRRAPGQGLE WMGMINPSGGVTAYSQTLQGRVTMTSDTSSSTVYMELSSLRSEDTA MYYCAREGSGSGWYFDFWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS SYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDGLSKKYVSWYQQKAGQSPVVLI SRDKERPSGIPDRFSGSNSADTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDDT TVVFGGGTKLTVL	390
BCMA-21	VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKG LEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARAGIAARLRGAFDIWGQGTMVTVSS	391
	VL	DIVMTQSPSSVSASVGDRVIITCRASQGIRNWLAWYQQKPGKAPNLLI YAASNLQSGVPSRFSGSGSGADFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAP FTFGPGTKVDIK	392
	scFv	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKG LEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARAGIAARLRGAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDI VMTQSPSSVSASVGDRVIITCRASQGIRNWLAWYQQKPGKAPNLLIY AASNLQSGVPSRFSGSGSGADFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPF TFGPGTKVDIK	393
BCMA-22	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARRGGYQLLRWDVGLLRSAFDIWGQGTMVTVSS	394
	VL	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLV LYGKNNRPSGVPDRFSGSRSGTTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDS SGDHLRVFGTGTKVTVL	395

[0575]

表 14A

BCMA 结合物 - 可变结构域和 scFv 序列

结合物	结构域	序列	SEQ ID NO.
	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGYQLLRWDVGLLRSAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVLYGKNNRPSGVPDRFSGSRSGTTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGDHLRVFGTGTKVTVL	396
BCMA-23	VH	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYSFYAISLKSRIIINPDTSKNQFSLQLKSVTPEDTAVYYCARSSPEGLFLYWFDPWGQGTLVTVSS	397
	VL	SSELTQDPAVSVALGQTIRITCQGDSLGNYYATWYQQKPGQAPVLVIYGTNNRPSGIPDRFSASSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGHHLLFGTGTKVTVL	398
	ScFv	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYSFYAISLKSRIIINPDTSKNQFSLQLKSVTPEDTAVYYCARSSPEGLFLYWFDPWGQGTLVTVSSGGDGSGGGGSGGGGSSSELTQDPAVSVALGQTIRITCQGDSLGNYYATWYQQKPGQAPVLVIYGTNNRPSGIPDRFSASSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGHHLLFGTGTKVTVL	399
BCMA-24	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVEGSGSLDYWGQGTLVTVSS	400
	VL	EIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSAYLAWYQQKPGQPPRLLISGASTRATGIPDRFGGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSFNGSSLFTFGQGTRLEIK	401
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVEGSGSLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSAYLAWYQQKPGQPPRLLISGASTRATGIPDRFGGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSFNGSSLFTFGQGTRLEIK	402

[0576]

表 14A

BCMA 结合物 - 可变结构域和 scFv 序列

结合物	结构域	序列	SEQ ID NO.
	VH	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFSRYPMSWVRQAPGKGLEWVSGISDSGVSTYYADSAKGRFTISRDNSKNTLFLQMSSLRDEDTAVYYCVTRAGSEASDIWGQGTMVTVSS	403
BCMA-25	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSNSLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAIYYCQQFGTSSGLTFGGGTKLEIK	404
	scFv	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFSRYPMSWVRQAPGKGLEWVSGISDSGVSTYYADSAKGRFTISRDNSKNTLFLQMSSLRDEDTAVYYCVTRAGSEASDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSNSLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAIYYCQQFGTSSGLTFGGGTKLEIK	405
BCMA-26	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAIYYCARATYKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSS	406
	VL	EIVMTQSPGTVSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTRLEIK	407
	scFv	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAIYYCARATYKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGGSEIVMTQSPGTVSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTRLEIK	408
BCMA-27	VH	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNTLKAEDTAVYYCARATYKRELRYYYGMDVWGQGTTVTVSS	409

[0577]

表 14A

BCMA 结合物 - 可变结构域和 scFv 序列

结合物	结构域	序列	SEQ ID NO.
	VL	EIVLTQSPSTLSLSPGESATLSCRASQSVSTTFLAWYQQKPGQAPRLLIYGSSNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKVEIK	410
	scFv	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNTLKAEDTAVYYCARATYKRELRYYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPSTLSLSPGESATLSCRASQSVSTTFLAWYQQKPGQAPRLLIYGSSNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKVEIK	411
BCMA-28	VH	EVQLVETGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARVGKAVPDVWGQGTTVTVSS	412
	VL	DIVMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYSFGQGTRLEIK	413
	scFv	EVQLVETGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARVGKAVPDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYSFGQGTRLEIK	414
BCMA-29	VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFDDYAMHWVRQRPGKGLEWVASINWKGNSLAYGDSVKGRFAISRDNAKNTVFLQMNSLRTEDTAVYYCASHQGVAYYNYAMDVWGRGTLVTVSS	415
	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRATQSIGSSFLAWYQQRPGQAPRLLIYGASQRATGIPDRFSGRGSGTDFTLTISRVEPEDSAVYYCQHYESSPSWTFGQGTKVEIK	416

[0578]

表 14A

BCMA 结合物 - 可变结构域和 scFv 序列

结合物	结构域	序列	SEQ ID NO.
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFDDYAMHWVRQRPGKGL EWVASINWKGNSLAYGDSVKGRFAISRDNAKNTVFLQMNSLRTEDT AVYYCASHQGVAYYNYAMDVWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRATQSIGSSFLAWYQQRPGQAP RLLIYGASQRATGIPDRFSGRGSGTDFTLTISRVEPEDSAVYYCQHYE SSPSWTFGQGTKVEIK	417
BCMA-30	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGL EWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKVVRDGMDVWGQGTTVTVSS	418
	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGNGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSP PRFTFGPGTKVDIK	419
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGL EWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKVVRDGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVL TQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYG ASSRATGIPDRFSGNGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSPPRF TFGPGTKVDIK	420
BCMA-31	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGL EWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKIPQTGTFDYWGQGTLVTVSS	421
	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQRPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSS PSWTFGQGTRLEIK	422
	scFv	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGL EWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKIPQTGTFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLT QSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQRPGQAPRLLIYG ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPSW TFGQGTRLEIK	423

[0579]

表 14A

BCMA 结合物 - 可变结构域和 scFv 序列

结合物	结构域	序列	SEQ ID NO.
BCMA-32	VH	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGL EWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTMSRENDKNSVFLQMNSLRVEDT GVYYCARANYKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSS	424
	VL	EIVMTQSPGTLSLSPGESATLSCRASQRVASNYLAWYQHKPGQAPS LLISGASSRATGVPDRFSGSGSGTDFTLAISRLEPEDSAVYYCQHYD SSPSWTFGQGTKVEIK	425
	scFv	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGL EWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTMSRENDKNSVFLQMNSLRVEDT GVYYCARANYKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSEIVMTQSPGTLSLSPGESATLSCRASQRVASNYLAWYQHKPG QAPSLLISGASSRATGVPDRFSGSGSGTDFTLAISRLEPEDSAVYYC QHYDSSPSWTFGQGTKVEIK	426
BCMA-33	VH	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYAMSWVRQAPGKGL EWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKALVGATGAFDIWGQGTLVTVSS	427
	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLSSNFLAWYQQKPGQAPGL LIYGASNWATGTPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQYYGT SPMYTFGQGTKVEIK	428
	scFv	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYAMSWVRQAPGKGL EWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKALVGATGAFDIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEI VLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLSSNFLAWYQQKPGQAPGLLI YGASNWATGTPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQYYGTSP MYTFGQGTKVEIK	429
BCMA-34	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGL EWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCVLWFGEGFDPWGQGTLVTVSS	430
	VL	DIVLTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQ SPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCM QALQTPLTFGGGTKVDIK	431

[0580]

表 14A

BCMA 结合物 - 可变结构域和 scFv 序列

结合物	结构域	序列	SEQ ID NO.
	scFv	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGL EWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCVLWFGEGFDPWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLT QSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLL IYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQT PLTFGGGTKVDIK	432
BCMA-35	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGL EWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKVGYDSSGYYRDYYGMDVWGQGTTVTVSS	433
	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGTSSRATGISDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGNS PPKFTFGPGTKLEIK	434
	scFv	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGL EWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKVGYDSSGYYRDYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYGTSSRATGISDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QHYGNSPPKFTFGPGTKLEIK	435
BCMA-36	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGL EWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKMGWSSGYLGAFDIWGQGTTVTVSS	436
	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVASSFLAWYQQKPGQAPRL LIYGASGRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGGS PRLTFGGGTKVDIK	437
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGL EWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKMGWSSGYLGAFDIWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVASSFLAWYQQKPGQAPR LLIYGASGRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGG SPRLTFGGGTKVDIK	438

[0581]

表 14A

BCMA 结合物 - 可变结构域和 scFv 序列

结合物	结构域	序列	SEQ ID NO.
BCMA-37	VH	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQAPGKGFK WMAWINTYTGESYFADDFKGRFAFSVETSATTAYLQINNLKTEDTAT YFCARGEIYYGYDGGFAYWGQGTLVTVSA	439
	VL	DVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSWYQQKPGQSPK LLIFSASYRYTGVPDRFTGSGSGADFTLTISSVQAEDLAVYYCQQHYS TPWTFGGGTKLDIK	440
	scFv	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQAPGKGFK WMAWINTYTGESYFADDFKGRFAFSVETSATTAYLQINNLKTEDTAT YFCARGEIYYGYDGGFAYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGS DVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSWYQQKPGQSPK LLIFSASYRYTGVPDRFTGSGSGADFTLTISSVQAEDLAVYYCQQHYS TPWTFGGGTKLDIK	441
BCMA-38	VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKW MGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTATYF CALDYSYAMDYWGQGTSVTVSS	442
	VL	DIVLTQSPASLAMSLGKRATISCRASESVSVIGAHLIHWYQQKPGQPP KLLIYLASNLETGVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEEDDVAIYSCLQSRI FPRTFGGGTKLEIK	443
	scFv	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKW MGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTATYF CALDYSYAMDYWGQGTSVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQIQLVQS GPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTE TREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSY AMDYWGQGTSVTVSS	444
BCMA-39	VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAPGKGLK WMGRINTESGVPIYADDFKGRFAFSVETSASTAYLVINNLKDEDTASY FCSNDYLYSLDFWGQGTALTVSS	445
	VL	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPP TLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSR TIPRTFGGGTKLEIK	446

[0582]

表 14A

BCMA 结合物 - 可变结构域和 scFv 序列

结合物	结构域	序列	SEQ ID NO.
	scFv	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAPGKGLK WMGRINTESGVPIYADDFKGRFAFSVETSASTAYLVINNLKDEDTASY FCSNDYLYSLDFWGQGTALTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQS PPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPPTLLIQLAS NVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFG GGTKLEIK	447
BCMA-40	VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVKQAPGKGLK WMGRINTETGEPLYADDFKGRFAFSLETSASTAYLVINNLKNEDTATF FCSNDYLYSCDYWGQGTTLTVSS	448
	VL	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPP TLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSR TIPRTFGGGTKLEIK	446
	scFv	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVKQAPGKGLK WMGRINTETGEPLYADDFKGRFAFSLETSASTAYLVINNLKNEDTATF FCSNDYLYSCDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQS PPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPPTLLIQLAS NVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFG GGTKLEIK	449

[0583]

表 14B

BCMA 结合物 – 轻链 CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
BCMA-1	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPYT	511
BCMA-2	RASQSISSSFLA	451	GASRRAT	483	QQYHSSPSWT	512
BCMA-3	RSSQSLLHSNGYNYLD	452	LGSNRAS	484	MQALQTPYT	513
BCMA-4	KSSQSLLRNDGKTPLY	453	EVSNRFS	485	MQNIQFPS	514

[0584]

表 14B

BCMA 结合物 – 轻链 CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
BCMA-5	RSSQSLLHSNGYNYLN	454	LGSKRAS	486	MQALQTPYT	513
BCMA-6	RASQSISSYLN	450	GASTLAS	487	QQSYKRAS	515
BCMA-7	RSSQSLLYSNGYNYVD	455	LGSNRAS	484	MQGRQFPYS	516
BCMA-8	RASQSVSSNLA	456	GASTRAS	488	QQYGSSLT	517
BCMA-9	RASQSVSSKLA	457	GASIRAT	489	QQYGSSSWT	518
BCMA-10	RASQSVGSTNLA	458	DASNRAT	221	QQYGSSPPWT	519
BCMA-11	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYTLA	520
BCMA-12	KSSESLVHNSGKTYLN	459	EVSNRDS	490	MQGTHWPGT	521
BCMA-13	QASEDINKFLN	460	DASTLQT	491	QQYESLPLT	522
BCMA-14	RASQSVGSNLA	461	GASTRAT	492	QQYNDWLPVT	523
BCMA-15	RASQSIGSSSLA	462	GASSRAS	493	QQYAGSPPFT	524
BCMA-16	KASQDIDDAMN	463	SATSPVP	494	LQHDNFPLT	525
BCMA-17	RASQDIYNNLA	464	AANKSQS	495	QHYYRFPYS	526
BCMA-18	RSSQSLLHSNGYNYLD	452	LGSNRAS	484	MQALQTPYT	513
BCMA-19	GGNNIGTKSVH	465	DDSVRPS	496	QVWDSDSEHVV	527
BCMA-20	SGDGLSKKYVS	466	RDKERPS	497	QAWDDTTVV	528
BCMA-21	RASQGIRNWLA	467	AASNLQS	498	QKYNSAPFT	529
BCMA-22	GGNNIGSKSVH	468	GKNNRPS	499	SSRDSSGDHLRV	530
BCMA-23	QGDSLGNYYAT	469	GTNNRPS	500	NSRDSSGHHLL	531
BCMA-24	RASQSVSSAYLA	470	GASTRAT	492	QHYGSSFNGSSLFT	532
BCMA-25	RASQSVSNSLA	471	DASSRAT	501	QQFGTSSGLT	533
BCMA-26	RASQSVSSSFLA	472	GASSRAT	502	QQYHSSPSWT	512

[0585]

表 14B

BCMA 结合物 – 轻链 CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
BCMA-27	RASQSVSTTFLA	473	GSSNRAT	503	QQYHSSPSWT	512
BCMA-28	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPYS	534
BCMA-29	RATQSIGSSFLA	474	GASQRAT	504	QHYESSPSWT	535
BCMA-30	RASQSVSSSYLA	475	GASSRAT	502	QQYGSPPRFT	536
BCMA-31	RASQSVSSSYLA	475	GASSRAT	502	QHYGSSPSWT	537
BCMA-32	RASQRVASNYLA	476	GASSRAT	502	QHYDSSPSWT	538
BCMA-33	RASQSLSSNFLA	477	GASNWAT	505	QYYGTSPMYT	539
BCMA-34	RSSQSLLHSNGYNYLD	452	LGSNRAS	484	MQALQTPLT	540
BCMA-35	RASQSVSSSYLA	475	GTSSRAT	506	QHYGNSPPKFT	541
BCMA-36	RASQSVASSFLA	478	GASGRAT	507	QHYGGSPRLT	542
BCMA-37	RASQDVNTAVS	479	SASYRYT	508	QQHYSTPWT	543
BCMA-38	RASESVSVIGAHLIH	480	LASNLET	509	LQSRIFPRT	544
BCMA-39	RASESVTILGSHLIY	481	LASNVQT	510	LQSRTIPRT	545
BCMA-40	RASESVTILGSHLIY	481	LASNVQT	510	LQSRTIPRT	545

[0586]

表 14C

BCMA 结合物 – 轻链 CDR 序列（根据乔西亚编号方案）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
BCMA-1	SQSISSY	546	AAS	577	SYSTPY	590
BCMA-2	SQSISSSF	547	GAS	578	YHSSPSW	591
BCMA-3	SQSLLHSNGYNY	548	LGS	579	ALQTPY	592
BCMA-4	SQSLLRNDGKTP	549	EVS	580	NIQFP	593

表 14C

BCMA 结合物 – 轻链 CDR 序列（根据乔西亚编号方案）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
BCMA-5	SQSLLHSNGYNY	548	LGS	579	ALQTPY	592
BCMA-6	SQSISSY	546	GAS	578	SYKRA	594
BCMA-7	SQSLLYSNGYNY	550	LGS	579	GRQFPY	595
BCMA-8	SQSVSSN	551	GAS	578	YGSSL	596
BCMA-9	SQSVSSK	552	GAS	578	YGSSSW	597
BCMA-10	SQSVGSTN	553	DAS	281	YGSSPPW	598
BCMA-11	SQSISSY	546	AAS	577	SYTL	599
BCMA-12	SESLVHNSGKTY	554	EVS	580	GTHWPG	600
BCMA-13	SEDINKF	555	DAS	281	YESLPL	601
BCMA-14	SQSVGSN	556	GAS	578	YNDWLPV	602
BCMA-15	SQSIGSSS	557	GAS	578	YAGSPPF	603
BCMA-16	SQDIDDA	558	SAT	581	HDNFPL	604
BCMA-17	SQDIYNN	559	AAN	582	YYRFPY	605
BCMA-18	SQSLLHSNGYNY	548	LGS	579	ALQTPY	592
BCMA-19	NNIGTKS	560	DDS	583	WDSDSEHV	606
BCMA-20	DGLSKKY	561	RDK	584	WDDTTV	607
BCMA-21	SQGIRNW	562	AAS	577	YNSAPF	608
BCMA-22	NNIGSKS	563	GKN	585	RDSSGDHLR	609
BCMA-23	DSLGNYY	564	GTN	277	RDSSGHHL	610
BCMA-24	SQSVSSAY	565	GAS	578	YGSSFNGSSLF	611
BCMA-25	SQSVSNS	566	DAS	281	FGTSSGL	612
BCMA-26	SQSVSSSF	567	GAS	578	YHSSPSW	591
BCMA-27	SQSVSTTF	568	GSS	586	YHSSPSW	591
BCMA-28	SQSISSY	546	AAS	577	SYSTPY	590
BCMA-29	TQSIGSSF	569	GAS	578	YESSPSW	613
BCMA-30	SQSVSSSY	570	GAS	578	YGSPPRF	614

[0587]

[0588]

表 14C

BCMA 结合物 – 轻链 CDR 序列（根据乔西亚编号方案）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
BCMA-31	SQSVSSSY	570	GAS	578	YGSSPSW	615
BCMA-32	SQRVASNY	571	GAS	578	YDSSPSW	616
BCMA-33	SQSLSSNF	572	GAS	578	YGTSPMY	617
BCMA-34	SQSLLHSNGYNY	548	LGS	579	ALQTPL	618
BCMA-35	SQSVSSSY	570	GTS	587	YGNSPPKF	619
BCMA-36	SQSVASSF	573	GAS	578	YGGSPRL	620
BCMA-37	SQDVNTA	574	SAS	588	HYSTPW	621
BCMA-38	SESVSVIGAHL	575	LAS	589	SRIFPR	622
BCMA-39	SESVTILGSHL	576	LAS	589	SRTIPR	623
BCMA-40	SESVTILGSHL	576	LAS	589	SRTIPR	623

[0589]

表 14D

BCMA 结合物 – 轻链 CDR 序列（根据卡巴特和乔西亚编号方案的组合）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
BCMA-1	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPYT	511
BCMA-2	RASQSISSSFLA	451	GASRRAT	483	QQYHSSPSWT	512
BCMA-3	RSSQSLLHSNGYNYLD	452	LGSNRAS	484	MQALQTPYT	513
BCMA-4	KSSQSLLRNDGKTPLY	453	EVSNRFS	485	MQNIQFPS	514
BCMA-5	RSSQSLLHSNGYNYLN	454	LGSKRAS	486	MQALQTPYT	513
BCMA-6	RASQSISSYLN	450	GASTLAS	487	QQSYKRAS	515

[0590]

表 14D

BCMA 结合物 – 轻链 CDR 序列（根据卡巴特和乔西亚编号方案的组合）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
BCMA-7	RSSQSLLYSNGYNYVD	455	LGSNRAS	484	MQGRQFPYS	516
BCMA-8	RASQSVSSNLA	456	GASTRAS	488	QQYGSSLT	517
BCMA-9	RASQSVSSKLA	457	GASIRAT	489	QQYGSSSWT	518
BCMA-10	RASQSVGSTNLA	458	DASNRAT	221	QQYGSSPPWT	519
BCMA-11	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYTLA	520
BCMA-12	KSSESLVHNSGKTYLN	459	EVSNRDS	490	MQGTHWPGT	521
BCMA-13	QASEDINKFLN	460	DASTLQT	491	QQYESLPLT	522
BCMA-14	RASQSVGSNLA	461	GASTRAT	492	QQYNDWLPVT	523
BCMA-15	RASQSIGSSSLA	462	GASSRAS	493	QQYAGSPPFT	524
BCMA-16	KASQDIDDAMN	463	SATSPVP	494	LQHDNFPLT	525
BCMA-17	RASQDIYNNLA	464	AANKSQS	495	QHYYRFPYS	526
BCMA-18	RSSQSLLHSNGYNYLD	452	LGSNRAS	484	MQALQTPYT	513
BCMA-19	GGNNIGTKSVH	465	DDSVRPS	496	QVWDSDSEHVV	527
BCMA-20	SGDGLSKKYVS	466	RDKERPS	497	QAWDDTTVV	528
BCMA-21	RASQGIRNWLA	467	AASNLQS	498	QKYNSAPFT	529
BCMA-22	GGNNIGSKSVH	468	GKNNRPS	499	SSRDSSGDHLRV	530
BCMA-23	QGDSLGNYYAT	469	GTNNRPS	500	NSRDSSGHHLL	531

[0591]

表 14D

BCMA 结合物 – 轻链 CDR 序列（根据卡巴特和乔西亚编号方案的组合）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
BCMA-24	RASQSVSSAYLA	470	GASTRAT	492	QHYGSSFNGSSLFT	532
BCMA-25	RASQSVSNSLA	471	DASSRAT	501	QQFGTSSGLT	533
BCMA-26	RASQSVSSSFLA	472	GASSRAT	502	QQYHSSPSWT	512
BCMA-27	RASQSVSTTFLA	473	GSSNRAT	503	QQYHSSPSWT	512
BCMA-28	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPYS	534
BCMA-29	RATQSIGSSFLA	474	GASQRAT	504	QHYESSPSWT	535
BCMA-30	RASQSVSSSYLA	475	GASSRAT	502	QQYGSPPRFT	536
BCMA-31	RASQSVSSSYLA	475	GASSRAT	502	QHYGSSPSWT	537
BCMA-32	RASQRVASNYLA	476	GASSRAT	502	QHYDSSPSWT	538
BCMA-33	RASQSLSSNFLA	477	GASNWAT	505	QYYGTSPMYT	539
BCMA-34	RSSQSLLHSNGYNYLD	452	LGSNRAS	484	MQALQTPLT	540
BCMA-35	RASQSVSSSYLA	475	GTSSRAT	506	QHYGNSPPKFT	541
BCMA-36	RASQSVASSFLA	478	GASGRAT	507	QHYGGSPRLT	542
BCMA-37	RASQDVNTAVS	479	SASYRYT	508	QQHYSTPWT	543
BCMA-38	RASESVSVIGAHLIH	480	LASNLET	509	LQSRIFPRT	544
BCMA-39	RASESVTILGSHLIY	481	LASNVQT	510	LQSRTIPRT	545

[0592]

表 14D

BCMA 结合物 – 轻链 CDR 序列（根据卡巴特和乔西亚编号方案的组合）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
BCMA-40	RASESVTILGSHLIY	481	LASNVQT	510	LQSRTIPRT	545

[0593]

表 14E

BCMA 结合物 – 重链 CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

抗体	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
BCMA-1	NHGMS	624	GIVYSGSTYYAASVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-2	NYAMS	1073	GISRSGENTYYADSVKG	750	SPAHYYGGMDV	722
BCMA-3	DYAMH	635	GISWNSGSIGYADSVKG	650	HSFLAY	723
BCMA-4	NHGMS	624	GIVYSGSTYYAASVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-5	NFGIN	1074	WINPKNNNTNYAQKFQG	751	GPYYYQSYMDV	724
BCMA-6	SDAMT	1075	VISGSGGTTYYADSVKG	752	LDSSGYYYARGPRY	725
BCMA-7	NYGIT	1076	WISAYNGNTNYAQKFQG	753	GPYYYYMDV	726
BCMA-8	NHGMS	624	GIVYSGSTYYAASVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-9	NHGMS	624	GIVYSGSTYYAASVKG	639	HGGESDV	656

[0594]

表 14E

BCMA 结合物 – 重链 CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

抗体	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
BCMA-10	NHGMS	624	GIVYSGSTYYAASVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-11	DYYMS	628	YISSSGSTIYYADSVKG	643	ESGDGMDV	727
BCMA-12	DYYMS	628	YISSSGNTIYYADSVKG	754	STMVREDY	728
BCMA-13	NHGMS	624	GIVYSGSTYYAASVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-14	NHGMS	624	GIVYSGSTYYAASVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-15	NHGMS	624	GIVYSGSTYYAASVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-16	SSYYYWG	625	SIYYSGSAYYNPSLKS	640	HWQEWPDAFDI	657
BCMA-17	TSGMCVS	626	RIDWDEDKFYSTSLKT	641	SGAGGTSATAFDI	658
BCMA-18	SYSMN	627	SISSSSSYIYYADSVKG	642	TIAAVYAFDI	659
BCMA-19	DYYMS	628	YISSSGSTIYYADSVKG	643	DLRGAFDI	660
BCMA-20	SHYIH	629	MINPSGGVTAYSQTLQG	644	EGSGSGWYFDF	661
BCMA-21	SGGYYWS	630	YIYYSGSTYYNPSLKS	645	AGIAARLRGAFDI	662
BCMA-22	SYAIS	631	GIIPIFGTANYAQKFQG	646	RGGYQLLRWDVGLLRSAFDI	663

[0595]

表 14E

BCMA 结合物 – 重链 CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

抗体	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
BCMA-23	SNSAAWN	632	RTYYRSKWYSFYAISLKS	647	SSPEGLFLYWFDP	664
BCMA-24	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	VEGSGSLDY	665
BCMA-25	RYPMS	634	GISDSGVSTYYADSAKG	649	RAGSEASDI	666
BCMA-26	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	ATYKRELRYYYGMDV	667
BCMA-27	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	ATYKRELRYYYGMDV	667
BCMA-28	DYAMH	635	GISWNSGSIGYADSVKG	650	VGKAVPDV	668
BCMA-29	DYAMH	635	SINWKGNSLAYGDSVKG	651	HQGVAYYNYAMDV	669
BCMA-30	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	VVRDGMDV	670
BCMA-31	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	IPQTGTFDY	671
BCMA-32	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	ANYKRELRYYYGMDV	672
BCMA-33	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	ALVGATGAFDI	673
BCMA-34	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	WFGEGFDP	674
BCMA-35	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	VGYDSSGYYRDYYGMDV	675

[0596]

表 14E

BCMA 结合物 – 重链 CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

抗体	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
BCMA-36	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	MGWSSGYLGAFDI	676
BCMA-37	NFGMN	636	WINTYTGESYFADDFKG	652	GEIYYGYDGGFAY	677
BCMA-38	DYSIN	637	WINTETREPAYAYDFRG	653	DYSYAMDY	678
BCMA-39	HYSMN	638	RINTESGVPIYADDFKG	654	DYLYSLDF	679
BCMA-40	HYSMN	638	RINTETGEPLYADDFKG	655	DYLYSCDY	680

[0597]

表 14F

BCMA 结合物 – 重链 CDR 序列（根据乔西亚编号方案）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
BCMA-1	GFALSNH	681	VYSGS	701	HGGESDV	656
BCMA-2	GFTFSNY	682	SRSGEN	702	SPAHYYGGMDV	722
BCMA-3	GFTFDDY	683	SWNSGS	703	HSFLAY	723
BCMA-4	GFALSNH	681	VYSGS	701	HGGESDV	656
BCMA-5	GYIFDNF	684	NPKNNN	704	GPYYYQSYMDV	724
BCMA-6	GFTFSSD	685	SGSGGT	705	LDSSGYYYARGPRY	725
BCMA-7	GYTFSNY	686	SAYNGN	706	GPYYYYMDV	726
BCMA-8	GFALSNH	681	VYSGS	701	HGGESDV	656
BCMA-9	GFALSNH	681	VYSGS	701	HGGESDV	656
BCMA-10	GFALSNH	681	VYSGS	701	HGGESDV	656

[0598]

表 14F

BCMA 结合物 – 重链 CDR 序列（根据乔西亚编号方案）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
BCMA-11	GFTFSDY	687	SSSGST	707	ESGDGMDV	727
BCMA-12	GFTFSDY	687	SSSGNT	708	STMVREDY	728
BCMA-13	GFALSNH	681	VYSGS	701	HGGESDV	656
BCMA-14	GFALSNH	681	VYSGS	701	HGGESDV	656
BCMA-15	GFALSNH	681	VYSGS	701	HGGESDV	656
BCMA-16	GGSISSSYY	688	YYSGS	709	HWQEWPDAFDI	657
BCMA-17	GFSLRTSGM	689	DWDED	710	SGAGGTSATAFDI	658
BCMA-18	GFTFSSY	690	SSSSSY	711	TIAAVYAFDI	659
BCMA-19	GFTFSDY	687	SSSGST	707	DLRGAFDI	660
BCMA-20	GYTVTSH	691	NPSGGV	712	EGSGSGWYFDF	661
BCMA-21	GGSISSGGY	692	YYSGS	709	AGIAARLRGAFDI	662
BCMA-22	GGTFSSY	693	IPIFGT	713	RGGYQLLRWDVGLLRSAFDI	663
BCMA-23	GDSVSSNSA	694	YYRSKWY	714	SSPEGLFLYWFDP	664
BCMA-24	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	VEGSGSLDY	665
BCMA-25	GITFSRY	695	SDSGVS	716	RAGSEASDI	666
BCMA-26	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	ATYKRELRYYYGMDV	667
BCMA-27	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	ATYKRELRYYYGMDV	667
BCMA-28	GFTFDDY	683	SWNSGS	703	VGKAVPDV	668
BCMA-29	GFTFDDY	683	NWKGNS	717	HQGVAYYNYAMDV	669
BCMA-30	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	VVRDGMDV	670
BCMA-31	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	IPQTGTFDY	671

[0599]

表 14F

BCMA 结合物 – 重链 CDR 序列（根据乔西亚编号方案）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
BCMA-32	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	ANYKRELRYYYGMDV	672
BCMA-33	GFSFSSY	696	SGSGGS	715	ALVGATGAFDI	673
BCMA-34	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	WFGEGFDP	674
BCMA-35	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	VGYDSSGYYRDYYGMDV	675
BCMA-36	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	MGWSSGYLGAFDI	676
BCMA-37	GYTFTNF	697	NTYTGE	718	GEIYYGYDGGFAY	677
BCMA-38	GYTFTDY	698	NTETRE	719	DYSYAMDY	678
BCMA-39	GYTFRHY	699	NTESGV	720	DYLYSLDF	679
BCMA-40	GYTFTHY	700	NTETGE	721	DYLYSCDY	680

[0600]

表 14G

BCMA 结合物 – 重链 CDR 序列（根据卡巴特和乔西亚编号方案的组合）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
BCMA-1	GFALSNHGMS	729	GIVYSGSTYYAASVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-2	GFTFSNYAMS	730	GISRSGENTYYADSVKG	750	SPAHYYGGMDV	722
BCMA-3	GFTFDDYAMH	731	GISWNSGSIGYADSVKG	650	HSFLAY	723
BCMA-4	GFALSNHGMS	729	GIVYSGSTYYAASVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-5	GYIFDNFGIN	732	WINPKNNNTNYAQKFQG	751	GPYYYQSYMDV	724

[0601]

表 14G

BCMA 结合物 – 重链 CDR 序列（根据卡巴特和乔西亚编号方案的组合）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
BCMA-6	GFTFSSDAMT	733	VISGSGGTTYYADSVKG	752	LDSSGYYYARGPRY	725
BCMA-7	GYTFSNYGIT	734	WISAYNGNTNYAQKFQG	753	GPYYYYMDV	726
BCMA-8	GFALSNHGMS	729	GIVYSGSTYYAASVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-9	GFALSNHGMS	729	GIVYSGSTYYAASVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-10	GFALSNHGMS	729	GIVYSGSTYYAASVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-11	GFTFSDYYMS	735	YISSSGSTIYYADSVKG	643	ESGDGMDV	727
BCMA-12	GFTFSDYYMS	735	YISSSGNTIYYADSVKG	754	STMVREDY	728
BCMA-13	GFALSNHGMS	729	GIVYSGSTYYAASVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-14	GFALSNHGMS	729	GIVYSGSTYYAASVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-15	GFALSNHGMS	729	GIVYSGSTYYAASVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-16	GGSISSSYYYWG	736	SIYYSGSAYYNPSLKS	640	HWQEWPDAFDI	657
BCMA-17	GFSLRTSGMCVS	737	RIDWDEDKFYSTSLKT	641	SGAGGTSATAFDI	658
BCMA-18	GFTFSSYSMN	738	SISSSSSYIYYADSVKG	642	TIAAVYAFDI	659

[0602]

表 14G

BCMA 结合物 – 重链 CDR 序列（根据卡巴特和乔西亚编号方案的组合）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
BCMA-19	GFTFSDYYMS	735	YISSSGSTIYYADSVKG	643	DLRGAFDI	660
BCMA-20	GYTVTSHYIH	739	MINPSGGVTAYSQTLQG	644	EGSGSGWYFDF	661
BCMA-21	GGSISSGGYYWS	740	YIYYSGSTYYNPSLKS	645	AGIAARLRGAFDI	662
BCMA-22	GGTFSSYAIS	741	GIIPIFGTANYAQKFQG	646	RGGYQLLRWDVGLLRSAFDI	663
BCMA-23	GDSVSSNSAAWN	742	RTYYRSKWYSFYAISLKS	647	SSPEGLFLYWFDP	664
BCMA-24	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVKG	648	VEGSGSLDY	665
BCMA-25	GITFSRYPMS	744	GISDSGVSTYYADSAKG	649	RAGSEASDI	666
BCMA-26	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVKG	648	ATYKRELRYYYGMDV	667
BCMA-27	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVKG	648	ATYKRELRYYYGMDV	667
BCMA-28	GFTFDDYAMH	731	GISWNSGSIGYADSVKG	650	VGKAVPDV	668
BCMA-29	GFTFDDYAMH	731	SINWKGNSLAYGDSVKG	651	HQGVAYYNYAMDV	669
BCMA-30	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVKG	648	VVRDGMDV	670
BCMA-31	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVKG	648	IPQTGTFDY	671

[0603]

表 14G

BCMA 结合物 – 重链 CDR 序列（根据卡巴特和乔西亚编号方案的组合）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
BCMA-32	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVKG	648	ANYKRELRYYYGMDV	672
BCMA-33	GFSFSSYAMS	745	AISGSGGSTYYADSVKG	648	ALVGATGAFDI	673
BCMA-34	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVKG	648	WFGEGFDP	674
BCMA-35	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVKG	648	VGYDSSGYYRDYYGMDV	675
BCMA-36	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVKG	648	MGWSSGYLGAFDI	676
BCMA-37	GYTFTNFGMN	746	WINTYTGESYFADDFKG	652	GEIYYGYDGGFAY	677
BCMA-38	GYTFTDYSIN	747	WINTETREPAYAYDFRG	653	DYSYAMDY	678
BCMA-39	GYTFRHYSMN	748	RINTESGVPIYADDFKG	654	DYLYSLDF	679
BCMA-40	GYTFTHYSMN	749	RINTETGEPLYADDFKG	655	DYLYSCDY	680

[0604] 在一些实施例中，BCMA ABM(例如ABM2或ABM5)包含BCMA-1的CDR序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-2的CDR序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-3的CDR序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-4的CDR序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-5的CDR序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-6的CDR序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-7的CDR序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-8的CDR序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-9的CDR序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-10的CDR序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-11的CDR序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-12的CDR序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-13的CDR序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-14的CDR序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-15的CDR序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-16的CDR序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-17的CDR序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-18的CDR序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-19的CDR序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-20的CDR序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-21的CDR序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-22的CDR序列。在一些实

施例中,BCMA ABM包含BCMA-23的CDR序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-24的CDR序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-25的CDR序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-26的CDR序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-27的CDR序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-28的CDR序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-29的CDR序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-30的CDR序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-31的CDR序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-32的CDR序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-33的CDR序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-34的CDR序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-35的CDR序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-36的CDR序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-37的CDR序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-38的CDR序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-39的CDR序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-40的CDR序列。

[0605] 在一些实施例中,所述CDR由卡巴特编号定义,如表14B和14E所示。在其他实施例中,所述CDR由乔西亚编号定义,如表14C和14F所示。在又其他实施例中,所述CDR由卡巴特和乔西亚编号的组合定义,如表14D和14G所示。

[0606] 在一些实施例中,包含结合至BCMA的ABM的MBM可以包含BCMA-1至BCMA-40中任一个的重链和轻链可变序列。

[0607] 在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-1的重链和轻链可变序列,如表14A所示。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-2的重链和轻链可变序列,如表14A所示。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-3的重链和轻链可变序列,如表14A所示。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-4的重链和轻链可变序列,如表14A所示。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-5的重链和轻链可变序列,如表14A所示。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-6的重链和轻链可变序列,如表14A所示。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-7的重链和轻链可变序列,如表14A所示。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-8的重链和轻链可变序列,如表14A所示。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-9的重链和轻链可变序列,如表14A所示。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-10的重链和轻链可变序列,如表14A所示。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-11的重链和轻链可变序列,如表14A所示。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-12的重链和轻链可变序列,如表14A所示。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-13的重链和轻链可变序列,如表14A所示。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-14的重链和轻链可变序列,如表14A所示。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-15的重链和轻链可变序列,如表14A所示。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-16的重链和轻链可变序列,如表14A所示。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-17的重链和轻链可变序列,如表14A所示。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-18的重链和轻链可变序列,如表14A所示。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-19的重链和轻链可变序列,如表14A所示。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-20的重链和轻链可变序列,如表14A所示。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-21的重链和轻链可变序列,如表14A所示。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-22的重链和轻链可变序列,如表14A所示。

[0608] 在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-23的重链和轻链可变序列,如表14A所示。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-24的重链和轻链可变序列,如表14A所示。在一些实施例中,BCMA ABM包含BCMA-25的重链和轻链可变序列,如表14A所示。在一些实施例中,BCMA

ABM包含BCMA-26的重链和轻链可变序列，如表14A所示。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-27的重链和轻链可变序列，如表14A所示。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-28的重链和轻链可变序列，如表14A所示。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-29的重链和轻链可变序列，如表14A所示。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-30的重链和轻链可变序列，如表14A所示。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-31的重链和轻链可变序列，如表14A所示。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-32的重链和轻链可变序列，如表14A所示。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-33的重链和轻链可变序列，如表14A所示。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-34的重链和轻链可变序列，如表14A所示。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-35的重链和轻链可变序列，如表14A所示。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-36的重链和轻链可变序列，如表14A所示。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-37的重链和轻链可变序列，如表14A所示。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-38的重链和轻链可变序列，如表14A所示。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-39的重链和轻链可变序列，如表14A所示。在一些实施例中，BCMA ABM包含BCMA-40的重链和轻链可变序列，如表14A所示。

[0609] 表15A-1至15P(统称为“表15”)列出了可以包括在BCMA ABM(例如，ABM2或ABM5)中的另外的示例性BCMA结合序列的序列。

[0610]

表 15A-1

AB1/AB2 家族轻链 CDR 共有序列

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
C1（AB1/AB2 共有 -卡巴特）	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSXPLT （X = S 或 T）	1078
C2（AB1/AB2 家族共有 - 卡巴特）	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYX$_1$X$_2$PX$_3$T （X$_1$ = S、G、D、Y 或 A；X$_2$ = S、T 或 A；X$_3$ = P 或 L）	1079
C3（AB1/AB2 共有 - 乔西亚）	SQSISSY	546	AAS	577	SYSXPL （X = S 或 T）	1080
C4（AB1/AB2 家族共有 - 乔西亚）	SQSISSY	546	AAS	577	SYX$_1$X$_2$PX$_3$ （X$_1$ = S、G、D、Y 或 A；X$_2$ = S、T 或 A；X$_3$ = P 或 L）	1081
C5（AB1/AB2 共有 - IMGT）	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYSXPLT （X = S 或 T）	1078
C6（AB1/AB2 家族共有 - IMGT）	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYX$_1$X$_2$PX$_3$T （X$_1$ = S、G、D、Y 或 A；X$_2$ = S、T 或 A；X$_3$ = P 或 L）	1079

[0611]

表 15A-1

AB1/AB2 家族轻链 CDR 共有序列

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
C7（AB1/AB2 共有 - 卡巴特 + 乔西亚）	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSXPLT（X = S 或 T）	1078
C8（AB1/AB2 家族共有 - 卡巴特 + 乔西亚）	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYX$_1$X$_2$PX$_3$T（X$_1$ = S、G、D、Y 或 A；X$_2$ = S、T 或 A；X$_3$ = P 或 L）	1079
C9（AB1/AB2 共有 - 卡巴特 + IMGT）	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSXPLT（X = S 或 T）	1078
C10（AB1/AB2 家族共有 - 卡巴特 + IMGT）	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYX$_1$X$_2$PX$_3$T（X$_1$ = S、G、D、Y 或 A；X$_2$ = S、T 或 A；X$_3$ = P 或 L）	1079
C11（AB1/AB2 共有 - 乔西亚 + IMGT）	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYSXPLT（X = S 或 T）	1078
C12（AB1/AB2 家族共有 - 乔西亚 + IMGT）	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYX$_1$X$_2$PX$_3$T（X$_1$ = S、G、D、Y 或 A；X$_2$ = S、T 或 A；X$_3$ = P 或 L）	1079

[0612]

表 15A-2

AB1/AB2 家族重链 CDR 共有序列

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
C1（AB1/AB2 共有 -卡巴特）	SYAMS	633	AISX$_1$SGGX$_2$X$_3$X$_4$YADSVKG（X$_1$ = G 或 E；X$_2$ = S 或 R；X$_3$ = T 或 A；X$_4$ = Y 或 A）	1083	REWWYDDWYLDY	1092
C2（AB1/AB2 家族共有 - 卡巴特）	SYAMS	633	AISX$_1$X$_2$GX$_3$X$_4$X$_5$X$_6$YADSVKG（X$_1$ = G、E、或 A；X$_2$ = S、A、H、或 E；X$_3$ = G、D、E、H、R、或 A；X$_4$ = S、R、V、T、Y；X$_5$ = T、A、E、H、或 R；X$_6$ = Y、A、或 S）	1084	REWWYDDWYLDY	1092
C3（AB1/AB2 共有 - 乔西亚）	GFTFSSY	690	SX$_1$SGGX$_2$（X$_1$ = G 或 E；X$_2$ = S 或 R）	1085	REWWYDDWYLDY	1092
C4（AB1/AB2 家族共有 - 乔西亚）	GFTFSSY	690	SX$_1$X$_2$GX$_3$X$_4$（X$_1$ = G、E、或 A；X$_2$ = S、A、H、或 E；X$_3$ = G、D、E、H、R、或 A；X$_4$ = S、R、V、T、Y）	1086	REWWYDDWYLDY	1092

[0613]

表 15A-2

AB1/AB2 家族重链 CDR 共有序列

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
C5（AB1/AB2 共有 - IMGT）	GFTFSSYA	1082	ISX$_1$SGGX$_2$X$_3$（X$_1$ = G 或 E；X$_2$ = S 或 R；X$_3$ = T 或 A）	1087	ARREWWYDDWYLDY	1093
C6（AB1/AB2 家族共有 - IMGT）	GFTFSSYA	1082	ISX$_1$X$_2$GX$_3$X$_4$X$_5$（X$_1$ = G、E、或 A；X$_2$ = S、A、H、或 E；X$_3$ = G、D、E、H、R、或 A；X$_4$ = S、R、V、T、Y；X$_5$ = T、A、E、H、或 R）	1088	ARREWWYDDWYLDY	1093
C7（AB1/AB2 共有 - 卡巴特 + 乔西亚）	GFTFSSYAMS	743	AISX$_1$SGGX$_2$X$_3$X$_4$YADSVKG（X$_1$ = G 或 E；X$_2$ = S 或 R；X$_3$ = T 或 A；X$_4$ = Y 或 A）	1083	REWWYDDWYLDY	1092
C8（AB1/AB2 家族共有 - 卡巴特 + 乔西亚）	GFTFSSYAMS	743	AISX$_1$X$_2$GX$_3$X$_4$X$_5$X$_6$YADSVKG（X$_1$ = G、E、或 A；X$_2$ = S、A、H、或 E；X$_3$ = G、D、E、H、R、或 A；X$_4$ = S、R、V、T、Y；X$_5$ = T、A、E、H、或 R；X$_6$ = Y、A、或 S）	1084	REWWYDDWYLDY	1092

[0614]

表 15A-2

AB1/AB2 家族重链 CDR 共有序列

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
C9（AB1/AB2 共有 - 卡巴特 + IMGT）	GFTFSSYAMS	743	AISX$_1$SGGX$_2$X$_3$X$_4$YADSVKG（X$_1$ = G 或 E；X$_2$ = S 或 R；X$_3$ = T 或 A；X$_4$ = Y 或 A）	1083	ARREWWYDDWYLDY	1093
C10（AB1/AB2 家族共有 - 卡巴特 + IMGT）	GFTFSSYAMS	743	AISX$_1$X$_2$GX$_3$X$_4$X$_5$X$_6$YADSVKG（X$_1$ = G、E、或 A；X$_2$ = S、A、H、或 E；X$_3$ = G、D、E、H、R、或 A；X$_4$ = S、R、V、T、Y；X$_5$ = T、A、E、H、或 R；X$_6$ = Y、A、或 S）	1089	ARREWWYDDWYLDY	1093
C11（AB1/AB2 共有 - 乔西亚 + IMGT）	GFTFSSYA	1082	ISX$_1$SGGX$_2$X$_3$（X$_1$ = G 或 E，X$_2$ = S 或 R；X$_3$ = T 或 A）	1090	ARREWWYDDWYLDY	1093
C12（AB1/AB2 家族共有 - 乔西亚 + IMGT）	GFTFSSYA	1082	ISX$_1$X$_2$GX$_3$X$_4$X$_5$（X$_1$ = G、E、或 A；X$_2$ = S、A、H、或 E；X$_3$ = G、D、E、H、R、或 A；X$_4$ = S、R、V、T、Y；X$_5$ = T、A、E、H、或 R）	1091	ARREWWYDDWYLDY	1093

[0615]

表 15B-1

AB3 家族轻链 CDR 共有序列

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
C13（AB3/PI-61 共有 - 卡巴特）	TGTSSDVGGYNYVS	1094	DVSNRX$_1$X$_2$（X$_1$ = L 或 P；X$_2$ = R 或 S）	1097	SSYTSSSXLYV（X = A 或 T）	1105
C14（AB3 家族共有 - 卡巴特）	TGTSSDVGGYNYVS	1094	X$_1$VSNRX$_2$X$_3$（X$_1$ = D 或 E；X$_2$ = L、P、或 A；X$_3$ = R、S、G、或 W）	1098	SSYTSSSXLYV（X = A 或 T）	1105
C15（AB3/PI-61 共有 - 乔西亚）	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	YTSSSXLY（X = A 或 T）	1106
C16（AB3 家族共有 - 乔西亚）	TSSDVGGYNY	1095	XVS（X = D 或 E）	1100	YTSSSXLY（X = A 或 T）	1106
C17（具有扩展的 CDR-L2 的 AB3/PI-61 共有 - IMGT）	SSDVGGYNY	1096	DVSNRX$_1$X$_2$GVS（X$_1$ = L 或 P；X$_2$ = R 或 S）	1101	SSYTSSSXLYV（X = A 或 T）	1105

[0616]

表 15B-1

AB3 家族轻链 CDR 共有序列

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
C18（具有扩展的 CDR-L2 的 AB3 家族共有 - IMGT）	SSDVGGYNY	1096	X_1VSNRX_2X_3GVS（X_1 = D 或 E；X_2 = L、P、或 A；X_3 = R、S、G、或 W）	1102	SSYTSSSXLYV（X = A 或 T）	1105
C19（AB3/PI-61 共有 - 卡巴特 + 乔西亚）	TGTSSDVGGYNYVS	1094	DVSNRX_1X_2（X_1 = L 或 P；X_2 = R 或 S）	1097	SSYTSSSXLYV（X = A 或 T）	1105
C20（AB3 家族共有 - 卡巴特 + 乔西亚）	TGTSSDVGGYNYVS	1094	X_1VSNRX_2X_3（X_1 = D 或 E；X_2 = L、P、或 A；X_3 = R、S、G、或 W）	1098	SSYTSSSXLYV（X = A 或 T）	1105
C21（AB3/PI-61 共有 - 卡巴特 + IMGT）	TGTSSDVGGYNYVS	1094	DVSNRX_1X_2（X_1 = L 或 P；X_2 = R 或 S）	1097	SSYTSSSXLYV（X = A 或 T）	1105
C22（AB3 家族共有 - 卡巴特 + IMGT）	TGTSSDVGGYNYVS	1094	X_1VSNRX_2X_3（X_1 = D 或 E；X_2 = L、P、或 A；X_3 = R、S、G、或 W）	1098	SSYTSSSXLYV（X = A 或 T）	1105

[0617]

表 15B-1

AB3 家族轻链 CDR 共有序列

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
C23（具有扩展的 CDR-L2 的 AB3/PI-61 共有 - 乔西亚 + IMGT）	TSSDVGGYNY	1095	DVSNRXX$_2$GVS（X_1 = L 或 P；X_2 = R 或 S）	1103	SSYTSSSXLYV（X = A 或 T）	1105
C24（具有扩展的 CDR-L2 的 AB3 家族共有 - 乔西亚 + IMGT）	TSSDVGGYNY	1095	X_1VSNRX$_2$X$_3$GVS（X_1 = D 或 E；X_2 = L、P、或 A；X_3 = R、S、G、或 W）	1102	SSYTSSSXLYV（X = A 或 T）	1105
C25（AB3/PI-61 共有 - IMGT）	SSDVGGYNY	1096	DVS	1099	SSYTSSSXLYV（X = A 或 T）	1105
C26（AB3 家族共有 - IMGT）	SSDVGGYNY	1096	X_1VS（X_1 = D 或 E）	1104	SSYTSSSXLYV（X = A 或 T）	1105
C27（AB3/PI-61 共识 - 乔西亚 + IMGT）	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	SSYTSSSXLYV（X = A 或 T）	1105

[0618]

表 15B-1

AB3 家族轻链 CDR 共有序列

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
C28（AB3 家族共有 - 乔西亚 + IMGT）	TSSDVGGYNY	1095	X_1VS（X_1 = D 或 E）	1104	SSYTSSSXLYV（X = A 或 T）	1105

[0619]

表 15B-2

AB3 家族重链 CDR 共有序列

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
C13（AB3/PI-61 共有 - 卡巴特）	SYGMH	1107	VISYXGSNKYYADSVKG（X = T 或 D）	1111	SGYALHDDYYGLDV	1117
C14（AB3 家族共有 - 卡巴特）	SYGMH	1107	VISY$X_1X_2X_3X_4$KYYADSVKG（X_1 = H、K、T、R、D、N、S；X_2 = G、D、或 E；X_3 = S、T、F、A、L；X_4 = H、N 或 K）	1112	SGY$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9$DV（$X_1$ = A、N、E；X_2 = L、F、V、或 Y；X_3 = H、Q、R、或 D；X_4 = D、E、G、或 Q；X_5 = D、Q、或 F；X_6 = Y 或 Q；X_7 = Y、K、或 D；X_8 = G 或 P；X_9 = L、Q、V、或 T）	1118

[0620]

表 15B-2

AB3 家族重链 CDR 共有序列

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
C15（AB3/PI-61 共有 - 乔西亚）	GFTXSSY（X = V 或 F）	1108	SYXGSN（X = T 或 D）	1113	SGYALHDDYYGLDV	1117
C16（AB3 家族共有 - 乔西亚）	GFTXSSY（X = V 或 F）	1108	$SYX_1X_2X_3X_4KG$（X_1 = H、K、T、R、D、N、S；X_2 = G、D、或 E；X_3 = S、T、F、A、L；X_4 = H、N 或 K）	1114	$SGYX_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9DV$（$X_1$ = A、N、E；X_2 = L、F、V、或 Y；X_3 = H、Q、R、或 D；X_4 = D、E、G、或 Q；X_5 = D、Q、或 F；X_6 = Y 或 Q；X_7 = Y、K、或 D；X_8 = G 或 P；X_9 = L、Q、V、或 T）	1118
C17（AB3/PI-61 共有 - IMGT）	GFTXSSYG（X = V 或 F）	1109	ISYXGSNK（X = T 或 D）	1115	GGSGYALHDDYYGLDV	1119

[0621]

表 15B-2

AB3 家族重链 CDR 共有序列

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
C18（AB3 家族共有 - IMGT）	GFTXSSYG（X = V 或 F）	1109	ISYX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$K（X$_1$ = H、K、T、R、D、N、S；X$_2$ = G、D、或 E；X$_3$ = S、T、F、A、L；X$_4$ = H、N 或 K）	1116	GGSGYX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$X$_9$DV（X$_1$ = A、N、E；X$_2$ = L、F、V、或 Y；X$_3$ = H、Q、R、或 D；X$_4$ = D、E、G、或 Q；X$_5$ = D、Q、或 F；X$_6$ = Y 或 Q；X$_7$ = Y、K、或 D；X$_8$ = G 或 P；X$_9$ = L、Q、V、或 T）	1120
C19（AB3/PI-61 共有 - 卡巴特 + 乔西亚）	GFTXSSYGMH（X = V 或 F）	1110	VISYXGSNKYYADSVKG（X = T 或 D）	1111	SGYALHDDYYGLDV	1117
C20（AB3 家族共有 - 卡巴特 + 乔西亚）	GFTXSSYGMH（X = V 或 F）	1110	VISYX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$KYYADSVKG（X$_1$ = H、K、T、R、D、N、S；X$_2$ = G、D、或 E；X$_3$ = S、T、F、A、L；X$_4$ = H、N 或 K）	1112	SGYX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$X$_9$DV（X$_1$ = A、N、E；X$_2$ = L、F、V、或 Y；X$_3$ = H、Q、R、或 D；X$_4$ = D、E、G、或 Q；X$_5$ = D、Q、或 F；X$_6$ = Y 或 Q；X$_7$ = Y、K、或 D；X$_8$ = G 或 P；X$_9$ = L、Q、V、或 T）	1118

[0622]

表 15B-2

AB3 家族重链 CDR 共有序列

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
C21（AB3/PI-61 共有 - 卡巴特 + IMGT）	GFTXSSYGMH（X = V 或 F）	1110	VISYXGSNKYYADSVKG（X = T 或 D）	1111	GGSGYALHDDYYGLDV	1119
C22（AB3 家族共有 - 卡巴特 + IMGT）	GFTXSSYGMH（X = V 或 F）	1110	VISYX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$KYYADSVKG（X$_1$ = H、K、T、R、D、N、S；X$_2$ = G、D、或 E；X$_3$ = S、T、F、A、L；X$_4$ = H、N 或 K）	1112	GGSGYX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$X$_9$DV（X$_1$ = A、N、E；X$_2$ = L、F、V、或 Y；X$_3$ = H、Q、R、或 D；X$_4$ = D、E、G、或 Q；X$_5$ = D、Q、或 F；X$_6$ = Y 或 Q；X$_7$ = Y、K、或 D；X$_8$ = G 或 P；X$_9$ = L、Q、V、或 T）	1120
C23（AB3/PI-61 共识 - 乔西亚 + IMGT）	GFTXSSYG（X = V 或 F）	1109	ISYXGSNK（X = T 或 D）	1115	GGSGYALHDDYYGLDV	1119

[0623]

表 15B-2

AB3 家族重链 CDR 共有序列

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
C24（AB3 家族共有 - 乔西亚 + IMGT）	GFTXSSYG（X = V 或 F）	1109	ISYX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$K（X$_1$ = H、K、T、R、D、N、S；X$_2$ = G、D、或 E；X$_3$ = S、T、F、A、L；X$_4$ = H、N 或 K）	1116	GGSGYX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$X$_9$DV（X$_1$ = A、N、E；X$_2$ = L、F、V、或 Y；X$_3$ = H、Q、R、或 D；X$_4$ = D、E、G、或 Q；X$_5$ = D、Q、或 F；X$_6$ = Y 或 Q；X$_7$ = Y、K、或 D；X$_8$ = G 或 P；X$_9$ = L、Q、V、或 T）	1120
C25（AB3/PI-61 共有 - IMGT）	GFTXSSYG（X = V 或 F）	1109	ISYXGSNK（X = T 或 D）	1115	GGSGYALHDDYYGLDV	1119
C26（AB3 家族共有 - IMGT）	GFTXSSYG（X = V 或 F）	1109	ISYX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$K（X$_1$ = H、K、T、R、D、N、S；X$_2$ = G、D、或 E；X$_3$ = S、T、F、A、L；X$_4$ = H、N 或 K）	1116	GGSGYX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$X$_9$DV（X$_1$ = A、N、E；X$_2$ = L、F、V、或 Y；X$_3$ = H、Q、R、或 D；X$_4$ = D、E、G、或 Q；X$_5$ = D、Q、或 F；X$_6$ = Y 或 Q；X$_7$ = Y、K、或 D；X$_8$ = G 或 P；X$_9$ = L、Q、V、或 T）	1120

[0624]

表 15B-2

AB3 家族重链 CDR 共有序列

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
C27（AB3/PI-61 共识 - 乔西亚 + IMGT）	GFTXSSYG（X = V 或 F）	1109	ISYXGSNK（X = T 或 D）	1115	GGSGYALHDDYYGLDV	1119
C28（AB3 家族共有 - 乔西亚 + IMGT）	GFTXSSYG（X = V 或 F）	1109	ISYX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$K（X$_1$ = H、K、T、R、D、N、S；X$_2$ = G、D、或 E；X$_3$ = S、T、F、A、L；X$_4$ = H、N 或 K）	1116	GGSGYX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$X$_9$DV（X$_1$ = A、N、E；X$_2$ = L、F、V、或 Y；X$_3$ = H、Q、R、或 D；X$_4$ = D、E、G、或 Q；X$_5$ = D、Q、或 F；X$_6$ = Y 或 Q；X$_7$ = Y、K、或 D；X$_8$ = G 或 P；X$_9$ = L、Q、V、或 T）	1120

[0625]

表 15C-1

AB1/AB2 家族 BCMA 结合物– 轻链 CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
AB1	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSSPLT	1121
AB2	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
R1F2	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF03	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYGSPPT	1122
PALF04	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYDSPLT	1123
PALF05	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYYSPLT	1124
PALF06	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYYAPLT	1125
PALF07	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYASPLT	1126
PALF08	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYGSPLT	1127

[0626]

表 15C-1

AB1/AB2 家族 BCMA 结合物– 轻链 CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
PALF09	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYDAPLT	1128
PALF12	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF13	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF14	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF15	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF16	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF17	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF18	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF19	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF20	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54

[0627]

表 15C-2

AB1/AB2 家族 BCMA 结合物– 重链 CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
AB1	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
AB2	SYAMS	633	AISESGGRAAYADSVKG	1129	REWWYDDWYLDY	1092
R1F2	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
PALF03	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
PALF04	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
PALF05	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
PALF06	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
PALF07	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
PALF08	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
PALF09	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
PALF12	SYAMS	633	AISGSGGRAAYADSVKG	1130	REWWYDDWYLDY	1092
PALF13	SYAMS	633	AISESGDVEAYADSVKG	1131	REWWYDDWYLDY	1092
PALF14	SYAMS	633	AISEAGETTSYADSVKG	1132	REWWYDDWYLDY	1092

[0628]

表 15C-2

AB1/AB2 家族 BCMA 结合物– 重链 CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
PALF15	SYAMS	633	AISEHGHYTSYADSVKG	1133	REWWYDDWYLDY	1092
PALF16	SYAMS	633	AISGSGHTAAYADSVKG	1134	REWWYDDWYLDY	1092
PALF17	SYAMS	633	AISGSGRTHAYADSVKG	1135	REWWYDDWYLDY	1092
PALF18	SYAMS	633	AISAEGGVRAYADSVKG	1136	REWWYDDWYLDY	1092
PALF19	SYAMS	633	AISGSGGTTAYADSVKG	1137	REWWYDDWYLDY	1092
PALF20	SYAMS	633	AISGSGATTAYADSVKG	1138	REWWYDDWYLDY	1092

[0629]

表 15D-1

AB1/AB2 家族 BCMA 结合物–轻链 CDR 序列（根据乔西亚编号方案）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
AB1	SQSISSY	546	AAS	577	SYSSPL	1139
AB2	SQSISSY	546	AAS	577	SYSTPL	1140
R1F2	SQSISSY	546	AAS	577	SYSTPL	1140
PALF03	SQSISSY	546	AAS	577	SYGSPP	1141
PALF04	SQSISSY	546	AAS	577	SYDSPL	1142
PALF05	SQSISSY	546	AAS	577	SYYSPL	1143
PALF06	SQSISSY	546	AAS	577	SYYAPL	78
PALF07	SQSISSY	546	AAS	577	SYASPL	1144
PALF08	SQSISSY	546	AAS	577	SYGSPL	1145
PALF09	SQSISSY	546	AAS	577	SYDAPL	1146
PALF12	SQSISSY	546	AAS	577	SYSTPL	1140
PALF13	SQSISSY	546	AAS	577	SYSTPL	1140
PALF14	SQSISSY	546	AAS	577	SYSTPL	1140
PALF15	SQSISSY	546	AAS	577	SYSTPL	1140
PALF16	SQSISSY	546	AAS	577	SYSTPL	1140
PALF17	SQSISSY	546	AAS	577	SYSTPL	1140
PALF18	SQSISSY	546	AAS	577	SYSTPL	1140

[0630]

表 15D-1

AB1/AB2 家族 BCMA 结合物–轻链 CDR 序列（根据乔西亚编号方案）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
PALF19	SQSISSY	546	AAS	577	SYSTPL	1140
PALF20	SQSISSY	546	AAS	577	SYSTPL	1140

[0631]

表 15D-2

AB1/AB2 家族 BCMA 结合物– 重链 CDR 序列（根据乔西亚编号方案）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
AB1	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	REWWYDDWYLDY	1092
AB2	GFTFSSY	690	SESGGR	1147	REWWYDDWYLDY	1092
R1F2	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	REWWYDDWYLDY	1092
PALF03	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	REWWYDDWYLDY	1092
PALF04	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	REWWYDDWYLDY	1092
PALF05	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	REWWYDDWYLDY	1092
PALF06	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	REWWYDDWYLDY	1092
PALF07	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	REWWYDDWYLDY	1092
PALF08	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	REWWYDDWYLDY	1092
PALF09	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	REWWYDDWYLDY	1092
PALF12	GFTFSSY	690	SGSGGR	1148	REWWYDDWYLDY	1092
PALF13	GFTFSSY	690	SESGDV	1149	REWWYDDWYLDY	1092
PALF14	GFTFSSY	690	SESGDV	1149	REWWYDDWYLDY	1092
PALF15	GFTFSSY	690	SEHGHY	1150	REWWYDDWYLDY	1092
PALF16	GFTFSSY	690	SGSGHT	1151	REWWYDDWYLDY	1092
PALF17	GFTFSSY	690	SGSGRT	1152	REWWYDDWYLDY	1092
PALF18	GFTFSSY	690	SAEGGV	1153	REWWYDDWYLDY	1092
PALF19	GFTFSSY	690	SGSGGT	705	REWWYDDWYLDY	1092
PALF20	GFTFSSY	690	SGSGAT	1154	REWWYDDWYLDY	1092

[0632]

表 15E-1

AB1/AB2 家族 BCMA 结合物– 轻链 CDR 序列（根据 IMGT 编号方案）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
AB1	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYSSPLT	1121
AB2	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYSTPLT	54
R1F2	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF03	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYGSPPT	1122
PALF04	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYDSPLT	1123
PALF05	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYYSPLT	1124
PALF06	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYYAPLT	1125
PALF07	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYASPLT	1126
PALF08	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYGSPLT	1127
PALF09	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYDAPLT	1128
PALF12	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF13	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF14	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF15	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF16	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF17	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF18	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF19	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF20	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYSTPLT	54

[0633]

表 15E-2

AB1/AB2 家族 BCMA 结合物– 重链 CDR 序列（根据 IMGT 编号方案）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
AB1	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYLDY	1093
AB2	GFTFSSYA	1082	ISESGGRA	1156	ARREWWYDDWYLDY	1093

[0634]

表 15E-2

AB1/AB2 家族 BCMA 结合物– 重链 CDR 序列（根据 IMGT 编号方案）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
R1F2	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF03	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF04	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF05	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF06	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF07	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF08	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF09	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF12	GFTFSSYA	1082	ISGSGGRA	1157	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF13	GFTFSSYA	1082	ISESGDVE	1158	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF14	GFTFSSYA	1082	ISESGDVE	1158	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF15	GFTFSSYA	1082	ISEHGHYT	1159	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF16	GFTFSSYA	1082	ISGSGHTA	1160	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF17	GFTFSSYA	1082	ISGSGRTH	1161	ARREWWYDDWYL DY	1093

[0635]

表 15E-2

AB1/AB2 家族 BCMA 结合物– 重链 CDR 序列（根据 IMGT 编号方案）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
PALF18	GFTFSSYA	1082	ISAEGGVR	1162	ARREWWYDDWYLDY	1093
PALF19	GFTFSSYA	1082	ISGSGGTT	1163	ARREWWYDDWYLDY	1093
PALF20	GFTFSSYA	1082	ISGSGATT	1164	ARREWWYDDWYLDY	1093

[0636]

表 15F-1

AB1/AB2 家族 BCMA 结合物– 轻链 CDR 序列（根据卡巴特和乔西亚编号方案的组合）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
AB1	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSSPLT	1121
AB2	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
R1F2	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF03	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYGSPPT	1122
PALF04	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYDSPLT	1123
PALF05	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYYSPLT	1124
PALF06	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYYAPLT	1125
PALF07	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYASPLT	1126
PALF08	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYGSPLT	1127
PALF09	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYDAPLT	1128
PALF12	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF13	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF14	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF15	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF16	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF17	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54

[0637]

表 15F-1

AB1/AB2 家族 BCMA 结合物– 轻链 CDR 序列（根据卡巴特和乔西亚编号方案的组合）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
PALF18	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF19	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF20	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54

[0638]

表 15F-2

AB1/AB2 家族 BCMA 结合物– 重链 CDR 序列（根据卡巴特和乔西亚编号方案的组合）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
AB1	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYA DSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
AB2	GFTFSSYAMS	743	AISESGGRAAYA DSVKG	1129	REWWYDDWYLDY	1092
R1F2	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYA DSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
PALF03	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYA DSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
PALF04	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYA DSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
PALF05	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYA DSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
PALF06	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYA DSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
PALF07	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYA DSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
PALF08	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYA DSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
PALF09	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYA DSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092

[0639]

表 15F-2

AB1/AB2 家族 BCMA 结合物– 重链 CDR 序列（根据卡巴特和乔西亚编号方案的组合）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
PALF12	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGRAAYA DSVKG	1130	REWWYDDWYLDY	1092
PALF13	GFTFSSYAMS	743	AISESGDVEAYA DSVKG	1131	REWWYDDWYLDY	1092
PALF14	GFTFSSYAMS	743	AISEAGETTSYA DSVKG	1132	REWWYDDWYLDY	1092
PALF15	GFTFSSYAMS	743	AISEHGHYTSYA DSVKG	1133	REWWYDDWYLDY	1092
PALF16	GFTFSSYAMS	743	AISGSGHTAAYA DSVKG	1134	REWWYDDWYLDY	1092
PALF17	GFTFSSYAMS	743	AISGSGRTHAYA DSVKG	1135	REWWYDDWYLDY	1092
PALF18	GFTFSSYAMS	743	AISAEGGVRAYA DSVKG	1136	REWWYDDWYLDY	1092
PALF19	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGTTAYA DSVKG	1137	REWWYDDWYLDY	1092
PALF20	GFTFSSYAMS	743	AISGSGATTAYA DSVKG	1138	REWWYDDWYLDY	1092

[0640]

表 15G-1

AB1/AB2 家族 BCMA 结合物– 轻链 CDR 序列（根据卡巴特和 IMGT 编号方案的组合）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
AB1	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSSPLT	1121
AB2	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
R1F2	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF03	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYGSPPT	1122
PALF04	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYDSPLT	1123

[0641]

表 15G-1

AB1/AB2 家族 BCMA 结合物– 轻链 CDR 序列（根据卡巴特和 IMGT 编号方案的组合）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
PALF05	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYYSPLT	1124
PALF06	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYYAPLT	1125
PALF07	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYASPLT	1126
PALF08	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYGSPLT	1127
PALF09	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYDAPLT	1128
PALF12	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF13	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF14	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF15	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF16	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF17	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF18	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF19	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF20	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54

[0642]

表 15G-2

AB1/AB2 家族 BCMA 结合物– 重链 CDR 序列（根据卡巴特和 IMGT 编号方案的组合）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
AB1	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVKG	648	ARREWWYDDWYLDY	1093
AB2	GFTFSSYAMS	743	AISESGGRAAYADSVKG	1129	ARREWWYDDWYLDY	1093
R1F2	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVKG	648	ARREWWYDDWYLDY	1093
PALF03	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVKG	648	ARREWWYDDWYLDY	1093

[0643]

表 15G-2

AB1/AB2 家族 BCMA 结合物– 重链 CDR 序列（根据卡巴特和 IMGT 编号方案的组合）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
PALF04	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVKG	648	ARREWWYDDWYLDY	1093
PALF05	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVKG	648	ARREWWYDDWYLDY	1093
PALF06	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVKG	648	ARREWWYDDWYLDY	1093
PALF07	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVKG	648	ARREWWYDDWYLDY	1093
PALF08	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVKG	648	ARREWWYDDWYLDY	1093
PALF09	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVKG	648	ARREWWYDDWYLDY	1093
PALF12	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGRAAYADSVKG	1130	ARREWWYDDWYLDY	1093
PALF13	GFTFSSYAMS	743	AISESGDVEAYADSVKG	1131	ARREWWYDDWYLDY	1093
PALF14	GFTFSSYAMS	743	AISEAGETTSYADSVKG	1132	ARREWWYDDWYLDY	1093
PALF15	GFTFSSYAMS	743	AISEHGHYTSYADSVKG	1133	ARREWWYDDWYLDY	1093
PALF16	GFTFSSYAMS	743	AISGSGHTAAYADSVKG	1134	ARREWWYDDWYLDY	1093
PALF17	GFTFSSYAMS	743	AISGSGRTHAYADSVKG	1135	ARREWWYDDWYLDY	1093
PALF18	GFTFSSYAMS	743	AISAEGGVRAYADSVKG	1136	ARREWWYDDWYLDY	1093

[0644]

表 15G-2

AB1/AB2 家族 BCMA 结合物– 重链 CDR 序列（根据卡巴特和 IMGT 编号方案的组合）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
PALF19	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGTTAYADSVKG	1137	ARREWWYDDWYLDY	1093
PALF20	GFTFSSYAMS	743	AISGSGATTAYADSVKG	1138	ARREWWYDDWYLDY	1093

[0645]

表 15H-1

AB1/AB2 家族 BCMA 结合物– 轻链 CDR 序列（根据乔西亚和 IMGT 编号方案的组合）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
AB1	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYSSPLT	1121
AB2	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYSTPLT	54
R1F2	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF03	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYGSPPT	1122
PALF04	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYDSPLT	1123
PALF05	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYYSPLT	1124
PALF06	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYYAPLT	1125
PALF07	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYASPLT	1126
PALF08	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYGSPLT	1127
PALF09	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYDAPLT	1128
PALF12	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF13	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF14	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF15	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF16	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF17	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF18	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF19	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF20	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYSTPLT	54

[0646]

表 15H-2

AB1/AB2 家族 BCMA 结合物– 重链 CDR 序列（根据乔西亚和 IMGT 编号方案的组合）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
AB1	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYLDY	1093
AB2	GFTFSSYA	1082	ISESGGRA	1156	ARREWWYDDWYLDY	1093
R1F2	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYLDY	1093
PALF03	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYLDY	1093
PALF04	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYLDY	1093
PALF05	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYLDY	1093
PALF06	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYLDY	1093
PALF07	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYLDY	1093
PALF08	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYLDY	1093
PALF09	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYLDY	1093
PALF12	GFTFSSYA	1082	ISGSGGRA	1157	ARREWWYDDWYLDY	1093
PALF13	GFTFSSYA	1082	ISESGDVE	1158	ARREWWYDDWYLDY	1093

[0647]

表 15H-2

AB1/AB2 家族 BCMA 结合物– 重链 CDR 序列（根据乔西亚和 IMGT 编号方案的组合）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
PALF14	GFTFSSYA	1082	ISESGDVE	1158	ARREWWYDDWYLDY	1093
PALF15	GFTFSSYA	1082	ISEHGHYT	1159	ARREWWYDDWYLDY	1093
PALF16	GFTFSSYA	1082	ISGSGHTA	1160	ARREWWYDDWYLDY	1093
PALF17	GFTFSSYA	1082	ISGSGRTH	1161	ARREWWYDDWYLDY	1093
PALF18	GFTFSSYA	1082	ISAEGGVR	1162	ARREWWYDDWYLDY	1093
PALF19	GFTFSSYA	1082	ISGSGGTT	1163	ARREWWYDDWYLDY	1093
PALF20	GFTFSSYA	1082	ISGSGATT	1164	ARREWWYDDWYLDY	1093

[0648]

表 15I-1

AB3 家族 BCMA 结合物– 轻链 CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
AB3	TGTSSDVGGYNYVS	1094	DVSNRLR	1165	SSYTSSSALYV	1173
PI-61	TGTSSDVGGYNYVS	1094	DVSNRPS	1166	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-22	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLS	1167	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-88	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSALYV	1173

[0649]

表 15I-1

AB3 家族 BCMA 结合物– 轻链 CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
H2/L2-36	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-34	TGTSSDVGGYNYVS	1094	DVSNRPW	1169	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-68	TGTSSDVGGYNYVS	1094	DVSNRLS	1170	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-18	TGTSSDVGGYNYVS	1094	DVSNRPW	1169	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-47	TGTSSDVGGYNYVS	1094	DVSNRPW	1169	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-20	TGTSSDVGGYNYVS	1094	DVSNRLR	1165	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-80	TGTSSDVGGYNYVS	1094	DVSNRAW	1171	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-83	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-1	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-2	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-3	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-4	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSALYV	1173
H3-5	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLS	1167	SSYTSSSTLYV	1174

[0650]

表 15I-1

AB3 家族 BCMA 结合物– 轻链 CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
H3-6	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSALYV	1173
H3-7	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-8	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-9	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-10	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-11	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-12	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-13	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-14	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLS	1167	SSYTSSSALYV	1173
H3-15	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLG	1172	SSYTSSSALYV	1173

[0651]

表 15I-2

AB3 家族 BCMA 结合物– 重链 CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
AB3	SYGMH	1107	VISYTGSNKYYADSVKG	1175	SGYALHDDYYGLDV	1117

[0652]

表 15I-2

AB3 家族 BCMA 结合物– 重链 CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
PI-61	SYGMH	1107	VISYDGSNKYYADSVKG	1176	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-22	SYGMH	1107	VISYHGSNKYYADSVKG	1177	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-88	SYGMH	1107	VISYKGSNKYYADSVKG	1178	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-36	SYGMH	1107	VISYKGSNKYYADSVKG	1178	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-34	SYGMH	1107	VISYTGTKKYYADSVKG	1179	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-68	SYGMH	1107	VISYRGFNKYYADSVKG	1180	SGYALHDDYYGQDV	1189
H2/L2-18	SYGMH	1107	VISYKGSHKYYADSVKG	1181	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-47	SYGMH	1107	VISYKGSNKYYADSVKG	1178	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-20	SYGMH	1107	VISYTGSNKYYADSVKG	1175	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-80	SYGMH	1107	VISYTGSNKYYADSVKG	1175	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-83	SYGMH	1107	VISYKGSNKYYADSVKG	1178	SGYALHDDYYGLDV	1117
H3-1	SYGMH	1107	VISYDDAHKYYADSVKG	1182	SGYALHDQYKPVDV	1190
H3-2	SYGMH	1107	VISYNDLNKYYADSVKG	1183	SGYALHDFQDPTDV	1191

[0653]

表 15I-2

AB3 家族 BCMA 结合物– 重链 CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
H3-3	SYGMH	1107	VISYSGSNKYYADSVKG	1184	SGYALHDQYKPVDV	1190
H3-4	SYGMH	1107	VISYDDAHKYYADSVKG	1182	SGYALHDQYKPVDV	1190
H3-5	SYGMH	1107	VISYTGANKYYADSVKG	1185	SGYNLHDDYYGLDV	1192
H3-6	SYGMH	1107	VISYDDAHKYYADSVKG	1182	SGYALHDQYKPVDV	1190
H3-7	SYGMH	1107	VISYTGSNKYYADSVKG	1175	SGYEFHEDYYGLDV	1193
H3-8	SYGMH	1107	VISYDDAHKYYADSVKG	1182	SGYALHDQYKPVDV	1190
H3-9	SYGMH	1107	VISYDDAHKYYADSVKG	1182	SGYALHDQYKPVDV	1190
H3-10	SYGMH	1107	VISYNDLNKYYADSVKG	1183	SGYEFQGDYYGLDV	1194
H3-11	SYGMH	1107	VISYNDANKYYADSVKG	1186	SGYELRDDYYGLDV	1195
H3-12	SYGMH	1107	VISYDESNKYYADSVKG	1187	SGYEVDQDYYGLDV	1196
H3-13	SYGMH	1107	VISYDDAHKYYADSVKG	1182	SGYALHDQYKPVDV	1190
H3-14	SYGMH	1107	VISYDDAHKYYADSVKG	1182	SGYALHDQYKPVDV	1190
H3-15	SYGMH	1107	VISYDDANKYYADSVKG	1188	SGYAYDGDYYGLDV	1197

[0654]

表 15J-1

AB3 家族 BCMA 结合物- 轻链 CDR 序列（根据乔西亚编号方案）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
AB3	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	YTSSSALY	1198
PI-61	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	YTSSSTLY	1199
H2/L2-22	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSTLY	1199
H2/L2-88	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSALY	1198
H2/L2-36	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSTLY	1199
H2/L2-34	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	YTSSSALY	1198
H2/L2-68	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	YTSSSTLY	1199
H2/L2-18	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	YTSSSTLY	1199
H2/L2-47	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	YTSSSTLY	1199
H2/L2-20	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	YTSSSALY	1198
H2/L2-80	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	YTSSSALY	1198
H2/L2-83	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSTLY	1199
H3-1	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSTLY	1199
H3-2	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSTLY	1199
H3-3	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSTLY	1199
H3-4	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSALY	1198
H3-5	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSTLY	1199
H3-6	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSALY	1198
H3-7	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSTLY	1199
H3-8	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSTLY	1199
H3-9	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSTLY	1199
H3-10	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSTLY	1199
H3-11	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSTLY	1199
H3-12	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSTLY	1199
H3-13	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSTLY	1199
H3-14	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSALY	1198
H3-15	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSALY	1198

[0655]

表 15J-2

AB3 家族 BCMA 结合物–重链 CDR 序列（根据乔西亚编号方案）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
AB3	GFTVSSY	1200	SYTGSN	1202	SGYALHDDYYGLDV	1117
PI-61	GFTFSSY	690	SYDGSN	1203	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-22	GFTFSSY	690	SYHGSN	1204	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-88	GFTFSSY	690	SYKGSN	1205	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-36	GFTFSSY	690	SYKGSN	1205	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-34	GFTFSSY	690	SYTGTK	1206	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-68	GFTFSSY	690	SYRGFN	1207	SGYALHDDYYGQDV	1189
H2/L2-18	GFTFSSY	690	SYKGSH	1208	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-47	GFTFSSY	690	SYKGSN	1205	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-20	GFTVSSY	1200	SYTGSN	1202	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-80	GFTFSSY	690	SYTGSN	1202	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-83	GFTFSSY	690	SYKGSN	1205	SGYALHDDYYGLDV	1117
H3-1	GFTFSSY	690	SYDDAH	1209	SGYALHDQYKPVDV	1190

[0656]

表 15J-2

AB3 家族 BCMA 结合物–重链 CDR 序列（根据乔西亚编号方案）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
H3-2	GFTFSSY	690	SYNDLN	1210	SGYALHDFQDPTDV	1191
H3-3	GFTVSSY	1200	SYSGSN	1211	SGYALHDQYKPVDV	1190
H3-4	GFTFSSY	690	SYDDAH	1209	SGYALHDQYKPVDV	1190
H3-5	GFTFSSY	690	SYTGAN	1212	SGYNLHDDYYGLDV	1192
H3-6	GFTFSSY	690	SYDDAH	1209	SGYALHDQYKPVDV	1190
H3-7	GFTLSSY	1201	SYTGSN	1202	SGYEFHEDYYGLDV	1193
H3-8	GFTFSSY	690	SYDDAH	1209	SGYALHDQYKPVDV	1190
H3-9	GFTFSSY	690	SYDDAH	1209	SGYALHDQYKPVDV	1190
H3-10	GFTFSSY	690	SYNDLN	1210	SGYEFQGDYYGLDV	1194
H3-11	GFTFSSY	690	SYNDAN	1213	SGYELRDDYYGLDV	1195
H3-12	GFTFSSY	690	SYDESN	1214	SGYEVDQDYYGLDV	1196
H3-13	GFTFSSY	690	SYDDAH	1209	SGYALHDQYKPVDV	1190
H3-14	GFTFSSY	690	SYDDAH	1209	SGYALHDQYKPVDV	1190

[0657]

表 15J-2

AB3 家族 BCMA 结合物–重链 CDR 序列（根据乔西亚编号方案）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
H3-15	GFTVSSY	1200	SYDDAN	1215	SGYAYDGDYYGLDV	1197

[0658]

表 15K-1(a)

AB3 家族 BCMA 结合物- CDR-L1 和 CDR-L3 序列（根据 IMGT 编号方案）和 CDR-L2 扩展的序列

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
AB3	SSDVGGYNY	1096	DVSNRLRGVS	1216	SSYTSSSALYV	1173
PI-61	SSDVGGYNY	1096	DVSNRPSGVS	1217	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-22	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLSGVS	1218	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-88	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-36	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-34	SSDVGGYNY	1096	DVSNRPWGVS	1220	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-68	SSDVGGYNY	1096	DVSNRLSGVS	1221	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-18	SSDVGGYNY	1096	DVSNRPWGVS	1220	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-47	SSDVGGYNY	1096	DVSNRPWGVS	1220	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-20	SSDVGGYNY	1096	DVSNRLRGVS	1216	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-80	SSDVGGYNY	1096	DVSNRAWGVS	1222	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-83	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-1	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-2	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-3	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-4	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSALYV	1173
H3-5	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLSGVS	1218	SSYTSSSTLYV	1174
H3-6	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSALYV	1173
H3-7	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174

[0659]

表 15K-1(a)

AB3 家族 BCMA 结合物- CDR-L1 和 CDR-L3 序列（根据 IMGT 编号方案）和 CDR-L2 扩展的序列

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
H3-8	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-9	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-10	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-11	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-12	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-13	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-14	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLSGVS	1218	SSYTSSSALYV	1173
H3-15	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLGGVS	1223	SSYTSSSALYV	1173

[0660]

表 15K-1(b)

AB3 家族 BCMA 结合物- 轻链 CDR 序列（根据 IMGT 编号方案）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
AB3	SSDVGGYNY	1096	DVS	1099	SSYTSSSALYV	1173
PI-61	SSDVGGYNY	1096	DVS	1099	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-22	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-88	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-36	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-34	SSDVGGYNY	1096	DVS	1099	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-68	SSDVGGYNY	1096	DVS	1099	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-18	SSDVGGYNY	1096	DVS	1099	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-47	SSDVGGYNY	1096	DVS	1099	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-20	SSDVGGYNY	1096	DVS	1099	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-80	SSDVGGYNY	1096	DVS	1099	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-83	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-1	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-2	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174

[0661]

表 15K-1(b)

AB3 家族 BCMA 结合物- 轻链 CDR 序列（根据 IMGT 编号方案）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
H3-3	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-4	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSALYV	1173
H3-5	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-6	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSALYV	1173
H3-7	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-8	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-9	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-10	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-11	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-12	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-13	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-14	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSALYV	1173
H3-15	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSALYV	1173

[0662]

表 15K-2

AB3 家族 BCMA 结合物- 重链 CDR 序列（根据 IMGT 编号方案）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
AB3	GFTVSSYG	1224	ISYTGSNK	1227	GGSGYALHDDYYGLDV	1119
PI-61	GFTFSSYG	1225	ISYDGSNK	1228	GGSGYALHDDYYGLDV	1119
H2/L2-22	GFTFSSYG	1225	ISYHGSNK	1229	GGSGYALHDDYYGLDV	1119
H2/L2-88	GFTFSSYG	1225	ISYKGSNK	1230	GGSGYALHDDYYGLDV	1119
H2/L2-36	GFTFSSYG	1225	ISYKGSNK	1230	GGSGYALHDDYYGLDV	1119

[0663]

表 15K-2

AB3 家族 BCMA 结合物- 重链 CDR 序列（根据 IMGT 编号方案）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
H2/L2-34	GFTFSSYG	1225	ISYTGTKK	1231	GGSGYALHDDYYGL DV	1119
H2/L2-68	GFTFSSYG	1225	ISYRGFNK	1232	GGSGYALHDDYYGQ DV	1241
H2/L2-18	GFTFSSYG	1225	ISYKGSHK	1233	GGSGYALHDDYYGL DV	1119
H2/L2-47	GFTFSSYG	1225	ISYKGSNK	1230	GGSGYALHDDYYGL DV	1119
H2/L2-20	GFTVSSYG	1224	ISYTGSNK	1227	GGSGYALHDDYYGL DV	1119
H2/L2-80	GFTFSSYG	1225	ISYTGSNK	1227	GGSGYALHDDYYGL DV	1119
H2/L2-83	GFTFSSYG	1225	ISYKGSNK	1230	GGSGYALHDDYYGL DV	1119
H3-1	GFTFSSYG	1225	ISYDDAHK	1234	GGSGYALHDQYKPV DV	1242
H3-2	GFTFSSYG	1225	ISYNDLNK	1235	GGSGYALHDFQDPT DV	1243
H3-3	GFTVSSYG	1224	ISYSGSNK	1236	GGSGYALHDQYKPV DV	1242
H3-4	GFTFSSYG	1225	ISYDDAHK	1234	GGSGYALHDQYKPV DV	1242
H3-5	GFTFSSYG	1225	ISYTGANK	1237	GGSGYNLHDDYYGL DV	1244
H3-6	GFTFSSYG	1225	ISYDDAHK	1234	GGSGYALHDQYKPV DV	1242

[0664]

表 15K-2

AB3 家族 BCMA 结合物- 重链 CDR 序列（根据 IMGT 编号方案）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
H3-7	GFTLSSYG	1226	ISYTGSNK	1227	GGSGYEFHEDYYGLDV	1245
H3-8	GFTFSSYG	1225	ISYDDAHK	1234	GGSGYALHDQYKPVDV	1242
H3-9	GFTFSSYG	1225	ISYDDAHK	1234	GGSGYALHDQYKPVDV	1242
H3-10	GFTFSSYG	1225	ISYNDLNK	1235	GGSGYEFQGDYYGLDV	1246
H3-11	GFTFSSYG	1225	ISYNDANK	1238	GGSGYELRDDYYGLDV	1247
H3-12	GFTFSSYG	1225	ISYDESNK	1239	GGSGYEVDQDYYGLDV	1248
H3-13	GFTFSSYG	1225	ISYDDAHK	1234	GGSGYALHDQYKPVDV	1242
H3-14	GFTFSSYG	1225	ISYDDAHK	1234	GGSGYALHDQYKPVDV	1242
H3-15	GFTVSSYG	1224	ISYDDANK	1240	GGSGYAYDGDYYGLDV	1249

[0665]

表 15L-1

AB3 家族 BCMA 结合物–轻链 CDR 序列（根据卡巴特和乔西亚编号方案的组合）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
AB3	TGTSSDVGGYNYVS	1094	DVSNRLR	1165	SSYTSSSALYV	1173
PI-61	TGTSSDVGGYNYVS	1094	DVSNRPS	1166	SSYTSSSTLYV	1174

[0666]

表 15L-1

AB3 家族 BCMA 结合物–轻链 CDR 序列（根据卡巴特和乔西亚编号方案的组合）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
H2/L2-22	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLS	1167	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-88	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-36	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-34	TGTSSDVGGYNYVS	1094	DVSNRPW	1169	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-68	TGTSSDVGGYNYVS	1094	DVSNRLS	1170	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-18	TGTSSDVGGYNYVS	1094	DVSNRPW	1169	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-47	TGTSSDVGGYNYVS	1094	DVSNRPW	1169	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-20	TGTSSDVGGYNYVS	1094	DVSNRLR	1165	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-80	TGTSSDVGGYNYVS	1094	DVSNRAW	1171	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-83	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-1	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-2	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-3	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-4	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSALYV	1173

[0667]

表 15L-1

AB3 家族 BCMA 结合物–轻链 CDR 序列（根据卡巴特和乔西亚编号方案的组合）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
H3-5	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLS	1167	SSYTSSSTLYV	1174
H3-6	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSALYV	1173
H3-7	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-8	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-9	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-10	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-11	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-12	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-13	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-14	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLS	1167	SSYTSSSALYV	1173
H3-15	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLG	1172	SSYTSSSALYV	1173

[0668]

表 15L-2

AB3 家族 BCMA 结合物–重链 CDR 序列（根据卡巴特和乔西亚编号方案的组合）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:

[0669]

表 15L-2

AB3 家族 BCMA 结合物–重链 CDR 序列（根据卡巴特和乔西亚编号方案的组合）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
AB3	GFTVSSYGMH	1250	VISYTGSNKYYADSVKG	1175	SGYALHDDYYGLDV	1117
PI-61	GFTFSSYGMH	1251	VISYDGSNKYYADSVKG	1176	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-22	GFTFSSYGMH	1251	VISYHGSNKYYADSVKG	1177	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-88	GFTFSSYGMH	1251	VISYKGSNKYYADSVKG	1178	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-36	GFTFSSYGMH	1251	VISYKGSNKYYADSVKG	1178	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-34	GFTFSSYGMH	1251	VISYTGTKKYYADSVKG	1179	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-68	GFTFSSYGMH	1251	VISYRGFNKYYADSVKG	1180	SGYALHDDYYGQDV	1189
H2/L2-18	GFTFSSYGMH	1251	VISYKGSHKYYADSVKG	1181	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-47	GFTFSSYGMH	1251	VISYKGSNKYYADSVKG	1178	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-20	GFTVSSYGMH	1250	VISYTGSNKYYADSVKG	1175	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-80	GFTFSSYGMH	1251	VISYTGSNKYYADSVKG	1175	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-83	GFTFSSYGMH	1251	VISYKGSNKYYADSVKG	1178	SGYALHDDYYGLDV	1117
H3-1	GFTFSSYGMH	1251	VISYDDAHKYYADSVKG	1182	SGYALHDQYKPVDV	1190

[0670]

表 15L-2

AB3 家族 BCMA 结合物–重链 CDR 序列（根据卡巴特和乔西亚编号方案的组合）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
H3-2	GFTFSSYGMH	1251	VISYNDLNKYYADSVKG	1183	SGYALHDFQDPTDV	1191
H3-3	GFTVSSYGMH	1250	VISYSGSNKYYADSVKG	1184	SGYALHDQYKPVDV	1190
H3-4	GFTFSSYGMH	1251	VISYDDAHKYYADSVKG	1182	SGYALHDQYKPVDV	1190
H3-5	GFTFSSYGMH	1251	VISYTGANKYYADSVKG	1185	SGYNLHDDYYGLDV	1192
H3-6	GFTFSSYGMH	1251	VISYDDAHKYYADSVKG	1182	SGYALHDQYKPVDV	1190
H3-7	GFTLSSYGMH	1252	VISYTGSNKYYADSVKG	1175	SGYEFHEDYYGLDV	1193
H3-8	GFTFSSYGMH	1251	VISYDDAHKYYADSVKG	1182	SGYALHDQYKPVDV	1190
H3-9	GFTFSSYGMH	1251	VISYDDAHKYYADSVKG	1182	SGYALHDQYKPVDV	1190
H3-10	GFTFSSYGMH	1251	VISYNDLNKYYADSVKG	1183	SGYEFQGDYYGLDV	1194
H3-11	GFTFSSYGMH	1251	VISYNDANKYYADSVKG	1186	SGYELRDDYYGLDV	1195
H3-12	GFTFSSYGMH	1251	VISYDESNKYYADSVKG	1187	SGYEVDQDYYGLDV	1196
H3-13	GFTFSSYGMH	1251	VISYDDAHKYYADSVKG	1182	SGYALHDQYKPVDV	1190
H3-14	GFTFSSYGMH	1251	VISYDDAHKYYADSVKG	1182	SGYALHDQYKPVDV	1190

[0671]

表 15L-2

AB3 家族 BCMA 结合物–重链 CDR 序列（根据卡巴特和乔西亚编号方案的组合）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
H3-15	GFTVSSYGMH	1250	VISYDDANKYYADSVKG	1188	SGYAYDGDYYGLDV	1197

[0672]

表 15M-1

AB3 家族 BCMA 结合物–轻链 CDR 序列（根据卡巴特和 IMGT 编号方案的组合）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
AB3	TGTSSDVGGYNYVS	1094	DVSNRLR	1165	SSYTSSSALYV	1173
PI-61	TGTSSDVGGYNYVS	1094	DVSNRPS	1166	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-22	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLS	1167	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-88	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-36	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-34	TGTSSDVGGYNYVS	1094	DVSNRPW	1169	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-68	TGTSSDVGGYNYVS	1094	DVSNRLS	1170	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-18	TGTSSDVGGYNYVS	1094	DVSNRPW	1169	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-47	TGTSSDVGGYNYVS	1094	DVSNRPW	1169	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-20	TGTSSDVGGYNYVS	1094	DVSNRLR	1165	SSYTSSSALYV	1173

[0673]

表 15M-1

AB3 家族 BCMA 结合物–轻链 CDR 序列（根据卡巴特和 IMGT 编号方案的组合）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
H2/L2-80	TGTSSDVGGYNYVS	1094	DVSNRAW	1171	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-83	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-1	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-2	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-3	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-4	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSALYV	1173
H3-5	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLS	1167	SSYTSSSTLYV	1174
H3-6	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSALYV	1173
H3-7	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-8	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-9	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-10	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-11	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174

[0674]

表 15M-1

AB3 家族 BCMA 结合物–轻链 CDR 序列（根据卡巴特和 IMGT 编号方案的组合）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
H3-12	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-13	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-14	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLS	1167	SSYTSSSALYV	1173
H3-15	TGTSSDVGGYNYVS	1094	EVSNRLG	1172	SSYTSSSALYV	1173

[0675]

表 15M-2

AB3 家族 BCMA 结合物–重链 CDR 序列（根据卡巴特和 IMGT 编号方案的组合）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
AB3	GFTVSSYGMH	1250	VISYTGSNKYYADSVKG	1175	GGSGYALHDDYYGLDV	1119
PI-61	GFTFSSYGMH	1251	VISYDGSNKYYADSVKG	1176	GGSGYALHDDYYGLDV	1119
H2/L2-22	GFTFSSYGMH	1251	VISYHGSNKYYADSVKG	1177	GGSGYALHDDYYGLDV	1119
H2/L2-88	GFTFSSYGMH	1251	VISYKGSNKYYADSVKG	1178	GGSGYALHDDYYGLDV	1119
H2/L2-36	GFTFSSYGMH	1251	VISYKGSNKYYADSVKG	1178	GGSGYALHDDYYGLDV	1119
H2/L2-34	GFTFSSYGMH	1251	VISYTGTKKYYADSVKG	1179	GGSGYALHDDYYGLDV	1119
H2/L2-68	GFTFSSYGMH	1251	VISYRGFNKYYADSVKG	1180	GGSGYALHDDYYGQDV	1241

[0676]

表 15M-2

AB3 家族 BCMA 结合物–重链 CDR 序列（根据卡巴特和 IMGT 编号方案的组合）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
H2/L2-18	GFTFSSYGMH	1251	VISYKGSHKYYADSVKG	1181	GGSGYALHDDYYGLDV	1119
H2/L2-47	GFTFSSYGMH	1251	VISYKGSNKYYADSVKG	1178	GGSGYALHDDYYGLDV	1119
H2/L2-20	GFTVSSYGMH	1250	VISYTGSNKYYADSVKG	1175	GGSGYALHDDYYGLDV	1119
H2/L2-80	GFTFSSYGMH	1251	VISYTGSNKYYADSVKG	1175	GGSGYALHDDYYGLDV	1119
H2/L2-83	GFTFSSYGMH	1251	VISYKGSNKYYADSVKG	1178	GGSGYALHDDYYGLDV	1119
H3-1	GFTFSSYGMH	1251	VISYDDAHKYYADSVKG	1182	GGSGYALHDQYKPVDV	1242
H3-2	GFTFSSYGMH	1251	VISYNDLNKYYADSVKG	1183	GGSGYALHDFQDPTDV	1243
H3-3	GFTVSSYGMH	1250	VISYSGSNKYYADSVKG	1184	GGSGYALHDQYKPVDV	1242
H3-4	GFTFSSYGMH	1251	VISYDDAHKYYADSVKG	1182	GGSGYALHDQYKPVDV	1242
H3-5	GFTFSSYGMH	1251	VISYTGANKYYADSVKG	1185	GGSGYNLHDDYYGLDV	1244
H3-6	GFTFSSYGMH	1251	VISYDDAHKYYADSVKG	1182	GGSGYALHDQYKPVDV	1242
H3-7	GFTLSSYGMH	1252	VISYTGSNKYYADSVKG	1175	GGSGYEFHEDYYGLDV	1245
H3-8	GFTFSSYGMH	1251	VISYDDAHKYYADSVKG	1182	GGSGYALHDQYKPVDV	1242

[0677]

表 15M-2

AB3 家族 BCMA 结合物–重链 CDR 序列（根据卡巴特和 IMGT 编号方案的组合）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
H3-9	GFTFSSYGMH	1251	VISYDDAHKYYADSVKG	1182	GGSGYALHDQYKPVDV	1242
H3-10	GFTFSSYGMH	1251	VISYNDLNKYYADSVKG	1183	GGSGYEFQGDYYGLDV	1246
H3-11	GFTFSSYGMH	1251	VISYNDANKYYADSVKG	1186	GGSGYELRDDYYGLDV	1247
H3-12	GFTFSSYGMH	1251	VISYDESNKYYADSVKG	1187	GGSGYEVDQDYYGLDV	1248
H3-13	GFTFSSYGMH	1251	VISYDDAHKYYADSVKG	1182	GGSGYALHDQYKPVDV	1242
H3-14	GFTFSSYGMH	1251	VISYDDAHKYYADSVKG	1182	GGSGYALHDQYKPVDV	1242
H3-15	GFTVSSYGMH	1250	VISYDDANKYYADSVKG	1188	GGSGYAYDGDYYGLDV	1249

[0678]

表 15N-1(a)

AB3 家族 BCMA 结合物–CDR-L1 和 CDR-L3 序列（根据乔西亚和 IMGT 编号方案的组合）和 CDR-L2 扩展的序列

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
AB3	TSSDVGGYNY	1095	DVSNRLRGVS	1216	SSYTSSSALYV	1173
PI-61	TSSDVGGYNY	1095	DVSNRPSGVS	1217	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-22	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLSGVS	1218	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-88	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-36	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-34	TSSDVGGYNY	1095	DVSNRPWGVS	1220	SSYTSSSALYV	1173

[0679]

表 15N-1(a)

AB3 家族 BCMA 结合物–CDR-L1 和 CDR-L3 序列（根据乔西亚和 IMGT 编号方案的组合）和 CDR-L2 扩展的序列

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
H2/L2-68	TSSDVGGYNY	1095	DVSNRLSGVS	1221	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-18	TSSDVGGYNY	1095	DVSNRPWGVS	1220	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-47	TSSDVGGYNY	1095	DVSNRPWGVS	1220	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-20	TSSDVGGYNY	1095	DVSNRLRGVS	1216	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-80	TSSDVGGYNY	1095	DVSNRAWGVS	1222	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-83	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-1	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-2	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-3	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-4	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSALYV	1173
H3-5	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLSGVS	1218	SSYTSSSTLYV	1174
H3-6	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSALYV	1173
H3-7	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-8	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-9	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-10	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-11	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-12	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-13	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-14	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLSGVS	1218	SSYTSSSALYV	1173
H3-15	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLGGVS	1223	SSYTSSSALYV	1173

[0680]

表 15N-1(b)

AB3 家族 BCMA 结合物– 轻链 CDR 序列（根据乔西亚和 IMGT 编号方案的组合）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
AB3	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	SSYTSSSALYV	1173

[0681]

表 15N-1(b)

AB3 家族 BCMA 结合物– 轻链 CDR 序列（根据乔西亚和 IMGT 编号方案的组合）

结合物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2：	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
PI-61	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-22	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-88	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-36	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-34	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-68	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-18	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-47	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-20	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-80	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-83	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-1	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-2	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-3	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-4	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSALYV	1173
H3-5	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-6	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSALYV	1173
H3-7	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-8	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-9	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-10	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-11	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-12	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-13	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-14	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSALYV	1173
H3-15	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSALYV	1173

[0682]

表 15N-2

AB3 家族 BCMA 结合物– 重链 CDR 序列（根据乔西亚和 IMGT 编号方案的组合）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
AB3	GFTVSSYG	1224	ISYTGSNK	1227	GGSGYALHDDYYGLDV	1119
PI-61	GFTFSSYG	1225	ISYDGSNK	1228	GGSGYALHDDYYGLDV	1119
H2/L2-22	GFTFSSYG	1225	ISYHGSNK	1229	GGSGYALHDDYYGLDV	1119
H2/L2-88	GFTFSSYG	1225	ISYKGSNK	1230	GGSGYALHDDYYGLDV	1119
H2/L2-36	GFTFSSYG	1225	ISYKGSNK	1230	GGSGYALHDDYYGLDV	1119
H2/L2-34	GFTFSSYG	1225	ISYTGTKK	1231	GGSGYALHDDYYGLDV	1119
H2/L2-68	GFTFSSYG	1225	ISYRGFNK	1232	GGSGYALHDDYYGQDV	1241
H2/L2-18	GFTFSSYG	1225	ISYKGSHK	1233	GGSGYALHDDYYGLDV	1119
H2/L2-47	GFTFSSYG	1225	ISYKGSNK	1230	GGSGYALHDDYYGLDV	1119
H2/L2-20	GFTVSSYG	1224	ISYTGSNK	1227	GGSGYALHDDYYGLDV	1119
H2/L2-80	GFTFSSYG	1225	ISYTGSNK	1227	GGSGYALHDDYYGLDV	1119
H2/L2-83	GFTFSSYG	1225	ISYKGSNK	1230	GGSGYALHDDYYGLDV	1119
H3-1	GFTFSSYG	1225	ISYDDAHK	1234	GGSGYALHDQYKPVDV	1242

[0683]

表 15N-2

AB3 家族 BCMA 结合物– 重链 CDR 序列（根据乔西亚和 IMGT 编号方案的组合）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
H3-2	GFTFSSYG	1225	ISYNDLNK	1235	GGSGYALHDFQDP TDV	1243
H3-3	GFTVSSYG	1224	ISYSGSNK	1236	GGSGYALHDQYKP VDV	1242
H3-4	GFTFSSYG	1225	ISYDDAHK	1234	GGSGYALHDQYKP VDV	1242
H3-5	GFTFSSYG	1225	ISYTGANK	1237	GGSGYNLHDDYYG LDV	1244
H3-6	GFTFSSYG	1225	ISYDDAHK	1234	GGSGYALHDQYKP VDV	1242
H3-7	GFTLSSYG	1226	ISYTGSNK	1227	GGSGYEFHEDYYG LDV	1245
H3-8	GFTFSSYG	1225	ISYDDAHK	1234	GGSGYALHDQYKP VDV	1242
H3-9	GFTFSSYG	1225	ISYDDAHK	1234	GGSGYALHDQYKP VDV	1242
H3-10	GFTFSSYG	1225	ISYNDLNK	1235	GGSGYEFQGDYY GLDV	1246
H3-11	GFTFSSYG	1225	ISYNDANK	1238	GGSGYELRDDYYG LDV	1247
H3-12	GFTFSSYG	1225	ISYDESNK	1239	GGSGYEVDQDYY GLDV	1248
H3-13	GFTFSSYG	1225	ISYDDAHK	1234	GGSGYALHDQYKP VDV	1242
H3-14	GFTFSSYG	1225	ISYDDAHK	1234	GGSGYALHDQYKP VDV	1242

[0684]

表 15N-2

AB3 家族 BCMA 结合物– 重链 CDR 序列（根据乔西亚和 IMGT 编号方案的组合）

结合物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2：	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
H3-15	GFTVSSYG	1224	ISYDDANK	1240	GGSGYAYDGDYY GLDV	1249

[0685]

表 15O-1

BCMA 结合物 – 轻链可变序列

结合物	序列	SEQ ID NO:
AB1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSSPLTFGQGTKVEIK	1253
AB2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK	1254
R1F2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK	1254
PALF03	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYGSPPTFGQGTKVEIK	1255
PALF04	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYDSPLTFGQGTKVEIK	1256
PALF05	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYYSPLTFGQGTKVEIK	1257
PALF06	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYYAPLTFGQGTKVEIK	1258
PALF07	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYASPLTFGQGTKVEIK	1259
PALF08	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYGSPLTFGQGTKVEIK	1260
PALF09	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYDAPLTFGQGTKVEIK	1261
PALF12	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK	1254

[0686]

表 15O-1

BCMA 结合物 – 轻链可变序列

结合物	序列	SEQ ID NO:
PALF13	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK	1254
PALF14	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK	1254
PALF15	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK	1254
PALF16	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK	1254
PALF17	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK	1254
PALF18	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK	1254
PALF19	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK	1254
PALF20	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK	1254
AB3	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDV SNRLRGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALYVFGSGT KVTVL	1262
PI-61	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDV SNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGT KVTVL	1263
H2/L2-22	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEV SNRLSGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGTK VTVL	1264
H2/L2-88	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEV SNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALYVFGSGT KVTVL	1265
H2/L2-36	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEV SNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGTK VTVL	1266

[0687]

表 15O-1

BCMA 结合物 – 轻链可变序列

结合物	序列	SEQ ID NO:
H2/L2-34	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDV SNRPWGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALYVFGSGT KVTVM	1267
H2/L2-68	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDV SNRLSGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGTK VTVL	1268
H2/L2-18	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDV SNRPWGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGT KVTVL	1269
H2/L2-47	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDV SNRPWGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGT KVTVL	1269
H2/L2-20	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDV SNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALYVFGSGT KVTVL	1270
H2/L2-80	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDV SNRAWGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALYVFGSGT KVTVL	1271
H2/L2-83	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEV SNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGTK VTVL	1266
H3-1	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEV SNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGTK VTVL	1266
H3-2	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEV SNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGTK VTVL	1266
H3-3	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEV SNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGTK VTVL	1266

[0688]

表 15O-1

BCMA 结合物 – 轻链可变序列

结合物	序列	SEQ ID NO:
H3-4	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEV SNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALYVFGSGT KVTVL	1265
H3-5	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEV SNRLSGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGTK VTVL	1264
H3-6	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEV SNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALYVFGSGT KVTVL	1265
H3-7	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEV SNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGTK VTVL	1266
H3-8	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEV SNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGTK VTVL	1266
H3-9	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEV SNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEAYYYCSSYTSSSTLYVFGSGTK VTVL	1272
H3-10	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEV SNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGTK VTVL	1266
H3-11	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEV SNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGTK VTVL	1266
H3-12	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEV SNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGTK VTVL	1266
H3-13	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEV SNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGTK VTVL	1266

[0689]

表 15O-1

BCMA 结合物 – 轻链可变序列

结合物	序列	SEQ ID NO:
H3-14	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEV SNRLSGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALYVFGSGTK VTVL	1273
H3-15	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEV SNRLGGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALYVFGSGT KVTVL	1274

[0690]

表 15O-2

BCMA 结合物 – 重链可变序列

结合物	序列	SEQ ID NO:
AB1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS GGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYL DYWGQGTLVTVSS	1275
AB2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISES GGRAAYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWY LDYWGQGTLVTVSS	1276
R1F2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS GGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYL DYWGQGTLVTVSS	1275
PALF03	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS GGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYL DYWGQGTLVTVSS	1275
PALF04	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS GGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYL DYWGQGTLVTVSS	1275
PALF05	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS GGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYL DYWGQGTLVTVSS	1275

表 15O-2

BCMA 结合物 – 重链可变序列

[0691]

结合物	序列	SEQ ID NO:
PALF06	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS GGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYL DYWGQGTLVTVSS	1275
PALF07	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS GGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYL DYWGQGTLVTVSS	1275
PALF08	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS GGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYL DYWGQGTLVTVSS	1275
PALF09	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS GGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYL DYWGQGTLVTVSS	1275
PALF12	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS GGRAAYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWY LDYWGQGTLVTVSS	1277
PALF13	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISES GDVEAYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYL DYWGQGTLVTVSS	1278
PALF14	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISEA GETTSYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYL DYWGQGTLVTVSS	1279
PALF15	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISEH GHYTSYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYL DYWGQGTLVTVSS	1280
PALF16	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS GHTAAYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYL DYWGQGTLVTVSS	1281
PALF17	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS GRTHAYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYL DYWGQGTLVTVSS	1282

表 15O-2

BCMA 结合物 – 重链可变序列

结合物	序列	SEQ ID NO:
PALF18	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISAE GGVRAYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWY LDYWGQGTLVTVSS	1283
PALF19	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS GGTTAYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYL DYWGQGTLVTVSS	1284
PALF20	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS GATTAYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYL DYWGQGTLVTVSS	1285
AB3	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTVSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY TGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDYY GLDVWGQGTLVTVSS	1286
PI-61	QVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDY YGLDVWGQGTLVTVSS	1287
H2/L2-22	QAQLQSSEGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY HGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDY YGLDVWGQGTLVTVSSS	1288
H2/L2-88	QVQLQSSEGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY KGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDY YGLDVWGQGTLVTVSS	1289
H2/L2-36	QAQLQSSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY KGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDY YGLDVWGQGTLVTVSS	1290
H2/L2-34	QVQLQDSEGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY TGTKKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDYY GLDVWGQGTLVTVSS	1291
H2/L2-68	QAQLQSSEGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY RGFNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDY YGQDVWGQGTLVTVSS	1292

[0692]

[0693]

表 15O-2

BCMA 结合物 – 重链可变序列

结合物	序列	SEQ ID NO:
H2/L2-18	QAQLQGSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY KGSHKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDY YGLDVWGQGTLVTVSS	1293
H2/L2-47	QVQLQSSEGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY KGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDY YGLDVWGQGTLVTVSS	1289
H2/L2-20	QAQLQSSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTVSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY TGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDYY GLDVWGQGTLVTVSS	1294
H2/L2-80	QVQLQSSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY TGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDYY GLDVWGQGTLVTVSS	1295
H2/L2-83	QAQLQGSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY KGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDY YGLDVWGQGTLVTVSS	1296
H3-1	QVQLQGSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DDAHKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDQY KPVDVWGQGTLVTVSS	1297
H3-2	QAQLQESEGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY NDLNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDFQD PTDVWGQGTLVTVSS	1298
H3-3	QVQLQSSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTVSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY SGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDQY KPVDVWGQGTLVTVSS	1299
H3-4	QVQLQGSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DDAHKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDQY KPVDVWGQGTLVTVSS	1297
H3-5	QVQLQGSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY TGANKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYNLHDDY YGLDVWGQGTLVTVSS	1300

[0694]

表 15O-2

BCMA 结合物 – 重链可变序列

结合物	序列	SEQ ID NO:
H3-6	QAQLQRSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DDAHKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDQY KPVDVWGQGTLVTVSS	1301
H3-7	QVQLQSSEGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY TGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYEFHEDYY GLDVWGQGTLVTVSS	1302
H3-8	QAQLQGSEGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DDAHKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDQY KPVDVWGQGTLVTVSS	1303
H3-9	QVQLQGSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DDAHKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDQY KPVDVWGQGTLVTVSS	1297
H3-10	QVQLQSSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY NDLNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYEFQGDY YGLDVWGQGTLVTVSS	1304
H3-11	QVQLQSSEGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY NDANKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYELRDDY YGLDVWGQGTLVTVSS	1305
H3-12	QAQLQSSEGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DESNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYEVDQDY YGLDVWGQGTLVTVSS	1306
H3-13	QVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DDAHKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDQY KPVDVWGQGTLVTVSS	1307
H3-14	QVQLQGSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DDAHKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDQY KPVDVWGQGTLVTVSS	1297
H3-15	QVQLQGSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTVSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DDANKYYADSVKGRFTISRDSSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYAYDGDY YGLDVWGQGTLVTVSS	1308

[0695]

表 15P

BCMA 结合物 – scFv 序列

结合物	序列	SEQ ID NO:
H2/L2-88	QVQLQSSEGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY KGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDYY GLDVWGQGTLVTVSSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSNRLRGVSNRFSGSKFG NTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALYVFGSGTKVTVL	1309
H2/L2-36	QAQLQSSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY KGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDYY GLDVWGQGTLVTVSSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSNRLRGVSNRFSGSKFG NTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSTLYVFGSGTKVTVL	1310
H2/L2-34	QVQLQDSEGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY TGTKKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDYY GLDVWGQGTLVTVSSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPWGVSNRFSGSKF GNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALYVFGSGTKVTVM	1311
H2/L2-68	QAQLQSSEGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY RGFNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDYY GQDVWGQGTLVTVSSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRLSGVSNRFSGSKFG NTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSTLYVFGSGTKVTVL	1312
H2/L2-18	QAQLQGSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY KGSHKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDYY GLDVWGQGTLVTVSSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPWGVSNRFSGSKF GNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSTLYVFGSGTKVTVL	1313

[0696]

表 15P

BCMA 结合物 – scFv 序列

结合物	序列	SEQ ID NO:
H2/L2-47	QVQLQSSEGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY KGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDYY GLDVWGQGTLVTVSSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPWGVSNRFSGSKF GNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGTKVTVL	1314
H2/L2-20	QAQLQSSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTVSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY TGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDYY GLDVWGQGTLVTVSSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRLRGVSNRFSGSKFG NTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALYVFGSGTKVTVL	1315
H2/L2-80	QVQLQSSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY TGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDYY GLDVWGQGTLVTVSSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRAWGVSNRFSGSKF GNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALYVFGSGTKVTVL	1316
H2/L2-83	QAQLQGSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY KGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDYY GLDVWGQGTLVTVSSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSNRLRGVSNRFSGSKFG NTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGTKVTVL	1317

[0697] 表15A-1至15B-2列出了衍生自实例1所述的示例性BCMA结合分子的CDR序列的CDR共有序列。所述CDR共有序列包括基于以下的序列:示例性BCMA结合分子的卡巴特CDR序列、示例性BCMA结合分子的乔西亚CDR序列、示例性BCMA结合分子的IMGT CDR序列、示例性BCMA结合分子的卡巴特和乔西亚CDR序列的组合、示例性BCMA结合分子的卡巴特和IMGT CDR序列的组合、以及示例性BCMA结合分子的乔西亚和IMGT CDR序列的组合。实例中所述的示例性BCMA结合分子的具体CDR序列列于表15C1-15N-2中。示例性VL和VH序列分别列于表15O-1和15O-2中。示例性scFv序列列于表15P中。

[0698] 在一些实施例中,BCMA ABM(例如ABM2或ABM5)包含具有表15A-1或表15B-1中所列的任一CDR共有序列的氨基酸序列的轻链CDR。在具体的实施例中,本披露提供了包含选自表15A-1或表15B-1所述的轻链CDR的一个、两个、三个或更多个轻链CDR(或替代性地,由其组成)的MBM。

[0699] 在一些实施例中,BCMA ABM包含具有表15A-2或表15B-2中所列的任一种重链CDR

的氨基酸序列的重链CDR。在具体的实施例中，本披露提供了包含选自表15A-2或表15B-2所述的重链CDR的一个、两个、三个或更多个重链CDR(或替代性地，由其组成)的BCMA ABM。

[0700] 在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15A-1和15A-2所示的BCMA C1的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15A-1和15A-2所示的BCMA C2的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15A-1和15A-2所示的BCMA C3的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15A-1和15A-2所示的BCMA C4的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15A-1和15A-2所示的BCMA C5的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15A-1和15A-2所示的BCMA C6的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15A-1和15A-2所示的BCMA C7的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15A-1和15A-2所示的BCMA C8的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15A-1和15A-2所示的BCMA C9的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15A-1和15A-2所示的BCMA C10的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15A-1和15A-2所示的BCMA C11的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15A-1和15A-2所示的BCMA C12的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0701] 在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15B-1和15B-2所示的BCMA C13的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15B-1和15B-2所示的BCMA C14的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15B-1和15B-2所示的BCMA C15的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15B-1和15B-2所示的BCMA C16的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15B-1和15B-2所示的BCMA C17的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15B-1和15B-2所示的BCMA C18的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15B-1和15B-2所示的BCMA C19的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15B-1和15B-2所示的BCMA C20的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15B-1和15B-2所示的BCMA C21的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15B-1和15B-2所示的BCMA C22的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15B-1和15B-2所示的BCMA C23的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15B-1和15B-2所示的BCMA C24的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15B-1和15B-2所示的BCMA C25的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15B-1和15B-2所示的BCMA C26的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA

ABM包含如表15B-1和15B-2所示的BCMA C27的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15B-1和15B-2所示的BCMA C28的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0702] 在一些实施例中，BCMA ABM包含具有表15C-1、表15D-1、表15E-1、表15F-1、表15G-1、表15H-1、表15I-1、表15J-1、表15K-1(a)、表15K-1(b)、表15L-1、表15M-1、表15N-1(a)或表15N-1(b)中所列的任一CDR的氨基酸序列的轻链CDR。在具体的实施例中，本披露提供了包含选自表15C-1、表15D-1、表15E-1、表15F-1、表15G-1、表15H-1、表15I-1、表15J-1、表15K-1(a)、表15K-1(b)、表15L-1、表15M-1、表15N-1(a)和表15N-1(b)所述的轻链CDR的一个、两个、三个或更多个轻链CDR(或替代性地，由其组成)的BCMA ABM。

[0703] 在一些实施例中，BCMA ABM包含具有表15C-2、表15D-2、表15E-2、表15F-2、表15G-2、表15H-2、表15I-2、表15J-2、表15K-2、表15L-2、表15M-2或表15N-2中所列的任一重链CDR的氨基酸序列的重链CDR。在具体的实施例中，本披露提供了包含选自表15C-2、表15D-2、表15E-2、表15F-2、表15G-2、表15H-2、表15I-2、表15J-2、表15K-2、表15L-2、表15M-2和表15N-2所述的重链CDR的一个、两个、三个或更多个重链CDR(或替代性地，由其组成)的BCMA ABM。

[0704] 在一些实施例中，BCMA ABM包含具有表15O-1所述的任何VL结构域的氨基酸序列的VL结构域。其他BCMA ABM结合分子可包括已突变的氨基酸，但其VL结构域与表15O-1中所述的序列中所描述的VL结构域仍然具有至少80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、或99％同一性。

[0705] 在一些实施例中，BCMA ABM包含具有表15O-2所述的任何VH结构域的氨基酸序列的VH结构域。其他BCMA ABM结合分子可包括已突变的氨基酸，但其VH结构域与表15O-2中所述的序列中所描述的VH结构域仍然具有至少80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、或99％同一性。

[0706] 其他BCMA ABM包括已突变的氨基酸，但其CDR区与表15中所述的CDR序列仍然具有至少80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、或99％同一性。在一些实施例中，此类BCMA ABM包括突变型氨基酸序列，其中当与表15中所述的CDR序列相比时，CDR区中不超过1、2、3、4或5个氨基酸已突变。

[0707] 其他BCMA ABM包括VH和/或VL结构域，所述结构域包含与表15中所述的VH和/或VL序列具有至少80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、或99％同一性的氨基酸序列。在一些实施例中，BCMA ABM包括VH和/或VL结构域，其中当与表15中所述的序列中所描述的VH和/或VL结构域相比时，不超过1、2、3、4或5个氨基酸已突变，同时保留了基本上相同的治疗活性。

[0708] VH和VL序列(氨基酸序列和编码所述氨基酸序列的核苷酸序列)可以“混合并匹配”以产生其他的BCMA ABM。可以使用已知的结合测定(例如，ELISA，即实例中所述的测定)来测试此类“混合并匹配的”BCMA ABM。当链被混合且匹配时，来自特定VH/VL配对的VH序列应当用结构上相似的VH序列替代。来自特定VH/VL配对的VL序列应当用结构上相似的VL序列替代。

[0709] 因此，在一个实施例中，本披露提供了BCMA ABM，其具有：包含选自表15-O2中所述的任一VH序列的氨基酸序列的重链可变区(VH)；和包含表15-O1中所述的氨基酸序列的轻链可变区(VL)。

[0710] 在另一个实施例中，本披露提供了BCMA ABM，其包含如表15中所述的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、和CDR-L3，或其任何组合。

[0711] 在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15C-1和15C-2所示的AB1的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15D-1和15D-2所示的AB1的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15E-1和15E-2所示的AB1的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15F-1和15F-2所示的AB1的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15G-1和15G-2所示的AB1的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15H-1和15H-2所示的AB1的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0712] 在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15C-1和15C-2所示的AB2的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15D-1和15D-2所示的AB2的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15E-1和15E-2所示的AB2的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15F-1和15F-2所示的AB2的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15G-1和15G-2所示的AB2的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15H-1和15H-2所示的AB2的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0713] 在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15C-1和15C-2所示的R1F2的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15D-1和15D-2所示的R1F2的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15E-1和15E-2所示的R1F2的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15F-1和15F-2所示的R1F2的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15G-1和15G-2所示的R1F2的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15H-1和15H-2所示的R1F2的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0714] 在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15C-1和15C-2所示的PALF03的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15D-1和15D-2所示的PALF03的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15E-1和15E-2所示的PALF03的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15F-1和15F-2所示的PALF03的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15G-1和15G-2所示的PALF03的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15H-1和15H-2所示的PALF03的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0715] 在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15C-1和15C-2所示的PALF04的CDR-L1、CDR-

L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15D-1和15D-2所示的PALF04的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15E-1和15E-2所示的PALF04的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15F-1和15F-2所示的PALF04的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15G-1和15G-2所示的PALF04的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15H-1和15H-2所示的PALF04的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0716] 在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15C-1和15C-2所示的PALF05的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15D-1和15D-2所示的PALF05的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15E-1和15E-2所示的PALF05的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15F-1和15F-2所示的PALF05的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15G-1和15G-2所示的PALF05的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15H-1和15H-2所示的PALF05的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0717] 在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15C-1和15C-2所示的PALF06的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15D-1和15D-2所示的PALF06的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15E-1和15E-2所示的PALF06的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15F-1和15F-2所示的PALF06的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15G-1和15G-2所示的PALF06的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15H-1和15H-2所示的PALF06的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0718] 在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15C-1和15C-2所示的PALF07的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15D-1和15D-2所示的PALF07的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15E-1和15E-2所示的PALF07的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15F-1和15F-2所示的PALF07的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15G-1和15G-2所示的PALF07的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15H-1和15H-2所示的PALF07的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0719] 在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15C-1和15C-2所示的PALF08的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15D-1和15D-2所示的PALF08的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15E-1和15E-2所示的PALF08的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、

CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15F-1和15F-2所示的PALF08的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15G-1和15G-2所示的PALF08的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15H-1和15H-2所示的PALF08的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0720] 在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15C-1和15C-2所示的PALF09的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15D-1和15D-2所示的PALF09的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15E-1和15E-2所示的PALF09的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15F-1和15F-2所示的PALF09的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15G-1和15G-2所示的PALF09的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15H-1和15H-2所示的PALF09的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0721] 在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15C-1和15C-2所示的PALF12的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15D-1和15D-2所示的PALF12的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15E-1和15E-2所示的PALF12的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15F-1和15F-2所示的PALF12的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15G-1和15G-2所示的PALF12的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15H-1和15H-2所示的PALF12的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0722] 在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15C-1和15C-2所示的PALF13的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15D-1和15D-2所示的PALF13的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15E-1和15E-2所示的PALF13的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15F-1和15F-2所示的PALF13的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15G-1和15G-2所示的PALF13的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15H-1和15H-2所示的PALF13的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0723] 在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15C-1和15C-2所示的PALF14的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15D-1和15D-2所示的PALF14的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15E-1和15E-2所示的PALF14的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15F-1和15F-2所示的PALF14的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15G-1和15G-2所示的PALF14的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在

一些实施例中，BCMA ABM包含如表15H-1和15H-2所示的PALF14的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0724] 在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15C-1和15C-2所示的PALF15的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15D-1和15D-2所示的PALF15的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15E-1和15E-2所示的PALF15的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15F-1和15F-2所示的PALF15的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15G-1和15G-2所示的PALF15的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15H-1和15H-2所示的PALF15的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0725] 在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15C-1和15C-2所示的PALF16的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15D-1和15D-2所示的PALF16的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15E-1和15E-2所示的PALF16的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15F-1和15F-2所示的PALF16的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15G-1和15G-2所示的PALF16的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15H-1和15H-2所示的PALF16的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0726] 在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15C-1和15C-2所示的PALF17的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15D-1和15D-2所示的PALF17的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15E-1和15E-2所示的PALF17的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15F-1和15F-2所示的PALF17的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15G-1和15G-2所示的PALF17的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15H-1和15H-2所示的PALF17的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0727] 在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15C-1和15C-2所示的PALF18的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15D-1和15D-2所示的PALF18的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15E-1和15E-2所示的PALF18的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15F-1和15F-2所示的PALF18的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15G-1和15G-2所示的PALF18的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15H-1和15H-2所示的PALF18的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0728] 在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15C-1和15C-2所示的PALF19的CDR-L1、CDR-

L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15D-1和15D-2所示的PALF19的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15E-1和15E-2所示的PALF19的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15F-1和15F-2所示的PALF19的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15G-1和15G-2所示的PALF19的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15H-1和15H-2所示的PALF19的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0729] 在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15C-1和15C-2所示的PALF20的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15D-1和15D-2所示的PALF20的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15E-1和15E-2所示的PALF20的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15F-1和15F-2所示的PALF20的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15G-1和15G-2所示的PALF20的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15H-1和15H-2所示的PALF20的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0730] 在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15-1和15I-2所示的AB3的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15J-1和15J-2所示的AB3的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15K-1和15K-2所示的AB3的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15L-1和15L-2所示的AB3的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15M-1和15M-2所示的AB3的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15N-1和15N-2所示的AB3的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0731] 在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15-1和15I-2所示的PI-61的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15J-1和15J-2所示的PI-61的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15K-1和15K-2所示的PI-61的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15L-1和15L-2所示的PI-61的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15M-1和15M-2所示的PI-61的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15N-1和15N-2所示的PI-61的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0732] 在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15-1和15I-2所示的H2/L2-22的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15J-1和15J-2所示的H2/L2-22的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15K-1和15K-2所示的H2/L2-22的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-

H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15L-1和15L-2所示的H2/L2-22的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15M-1和15M-2所示的H2/L2-22的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15N-1和15N-2所示的H2/L2-22的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0733] 在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15-1和15I-2所示的H2/L2-88的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15J-1和15J-2所示的H2/L2-88的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15K-1和15K-2所示的H2/L2-88的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15L-1和15L-2所示的H2/L2-88的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15M-1和15M-2所示的H2/L2-88的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15N-1和15N-2所示的H2/L2-88的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0734] 在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15-1和15I-2所示的H2/L2-36的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15J-1和15J-2所示的H2/L2-36的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15K-1和15K-2所示的H2/L2-36的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15L-1和15L-2所示的H2/L2-36的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15M-1和15M-2所示的H2/L2-36的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15N-1和15N-2所示的H2/L2-36的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0735] 在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15-1和15I-2所示的H2/L2-34的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15J-1和15J-2所示的H2/L2-34的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15K-1和15K-2所示的H2/L2-34的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15L-1和15L-2所示的H2/L2-34的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15M-1和15M-2所示的H2/L2-34的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15N-1和15N-2所示的H2/L2-34的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0736] 在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15-1和15I-2所示的H2/L2-68的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15J-1和15J-2所示的H2/L2-68的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15K-1和15K-2所示的H2/L2-68的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15L-1和15L-2所示的H2/L2-68的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15M-1和15M-2所示的H2/L2-68的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3

序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15N-1和15N-2所示的H2/L2-68的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0737] 在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15-1和15I-2所示的H2/L2-18的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15J-1和15J-2所示的H2/L2-18的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15K-1和15K-2所示的H2/L2-18的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15L-1和15L-2所示的H2/L2-18的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15M-1和15M-2所示的H2/L2-18的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15N-1和15N-2所示的H2/L2-18的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0738] 在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15-1和15I-2所示的H2/L2-47的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15J-1和15J-2所示的H2/L2-47的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15K-1和15K-2所示的H2/L2-47的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15L-1和15L-2所示的H2/L2-47的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15M-1和15M-2所示的H2/L2-47的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15N-1和15N-2所示的H2/L2-47的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0739] 在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15-1和15I-2所示的H2/L2-20的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15J-1和15J-2所示的H2/L2-20的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15K-1和15K-2所示的H2/L2-20的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15L-1和15L-2所示的H2/L2-20的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15M-1和15M-2所示的H2/L2-20的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15N-1和15N-2所示的H2/L2-20的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0740] 在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15-1和15I-2所示的H2/L2-80的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15J-1和15J-2所示的H2/L2-80的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15K-1和15K-2所示的H2/L2-80的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15L-1和15L-2所示的H2/L2-80的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15M-1和15M-2所示的H2/L2-80的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15N-1和15N-2所示的H2/L2-80的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0741] 在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15-1和15I-2所示的H2/L2-83的CDR-L1、CDR-

L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15J-1和15J-2所示的H2/L2-83的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15K-1和15K-2所示的H2/L2-83的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15L-1和15L-2所示的H2/L2-83的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15M-1和15M-2所示的H2/L2-83的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15N-1和15N-2所示的H2/L2-83的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0742] 在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15-1和15I-2所示的H3-1的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15J-1和15J-2所示的H3-1的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15K-1和15K-2所示的H3-1的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15L-1和15L-2所示的H3-1的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15M-1和15M-2所示的H3-1的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15N-1和15N-2所示的H3-1的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0743] 在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15-1和15I-2所示的H3-2的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15J-1和15J-2所示的H3-2的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15K-1和15K-2所示的H3-2的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15L-1和15L-2所示的H3-2的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15M-1和15M-2所示的H3-2的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15N-1和15N-2所示的H3-2的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0744] 在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15-1和15I-2所示的H3-3的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15J-1和15J-2所示的H3-3的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15K-1和15K-2所示的H3-3的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15L-1和15L-2所示的H3-3的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15M-1和15M-2所示的H3-3的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15N-1和15N-2所示的H3-3的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0745] 在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15-1和15I-2所示的H3-4的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15J-1和15J-2所示的H3-4的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15K-1和15K-2所示的H3-4的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和

CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15L-1和15L-2所示的H3-4的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15M-1和15M-2所示的H3-4的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15N-1和15N-2所示的H3-4的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0746] 在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15-1和15I-2所示的H3-5的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15J-1和15J-2所示的H3-5的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15K-1和15K-2所示的H3-5的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15L-1和15L-2所示的H3-5的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15M-1和15M-2所示的H3-5的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15N-1和15N-2所示的H3-5的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0747] 在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15-1和15I-2所示的H3-6的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15J-1和15J-2所示的H3-6的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15K-1和15K-2所示的H3-6的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15L-1和15L-2所示的H3-6的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15M-1和15M-2所示的H3-6的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15N-1和15N-2所示的H3-6的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0748] 在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15-1和15I-2所示的H3-7的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15J-1和15J-2所示的H3-7的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15K-1和15K-2所示的H3-7的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15L-1和15L-2所示的H3-7的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15M-1和15M-2所示的H3-7的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15N-1和15N-2所示的H3-7的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0749] 在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15-1和15I-2所示的H3-8的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15J-1和15J-2所示的H3-8的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15K-1和15K-2所示的H3-8的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15L-1和15L-2所示的H3-8的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15M-1和15M-2所示的H3-8的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例

中,BCMA ABM包含如表15N-1和15N-2所示的H3-8的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0750] 在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15-1和15I-2所示的H3-9的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15J-1和15J-2所示的H3-9的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15K-1和15K-2所示的H3-9的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15L-1和15L-2所示的H3-9的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15M-1和15M-2所示的H3-9的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15N-1和15N-2所示的H3-9的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0751] 在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15-1和15I-2所示的H3-10的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15J-1和15J-2所示的H3-10的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15K-1和15K-2所示的H3-10的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15L-1和15L-2所示的H3-10的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15M-1和15M-2所示的H3-10的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15N-1和15N-2所示的H3-10的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0752] 在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15-1和15I-2所示的H3-11的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15J-1和15J-2所示的H3-11的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15K-1和15K-2所示的H3-11的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15L-1和15L-2所示的H3-11的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15M-1和15M-2所示的H3-11的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15N-1和15N-2所示的H3-11的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0753] 在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15-1和15I-2所示的H3-12的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15J-1和15J-2所示的H3-12的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15K-1和15K-2所示的H3-12的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15L-1和15L-2所示的H3-12的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15M-1和15M-2所示的H3-12的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15N-1和15N-2所示的H3-12的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0754] 在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15-1和15I-2所示的H3-13的CDR-L1、CDR-L2、

CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15J-1和15J-2所示的H3-13的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15K-1和15K-2所示的H3-13的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15L-1和15L-2所示的H3-13的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15M-1和15M-2所示的H3-13的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15N-1和15N-2所示的H3-13的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0755] 在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15-1和15I-2所示的H3-14的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15J-1和15J-2所示的H3-14的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15K-1和15K-2所示的H3-14的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15L-1和15L-2所示的H3-14的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15M-1和15M-2所示的H3-14的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15N-1和15N-2所示的H3-14的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0756] 在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15-1和15I-2所示的H3-15的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15J-1和15J-2所示的H3-15的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15K-1和15K-2所示的H3-15的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15L-1和15L-2所示的H3-15的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15M-1和15M-2所示的H3-15的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表15N-1和15N-2所示的H3-15的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[0757] 在一些实施例中，BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的AB1的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的AB2的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的R1F2的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的PALF03的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的PALF04的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的PALF05的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的PALF06的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的PALF07的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的PALF08的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的PALF09的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中，BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的PALF12的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例

中,BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的PALF13的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的PALF14的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的PALF15的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的PALF16的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的PALF17的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的PALF18的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的PALF19的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的PALF20的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的AB3的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的PI-61的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的H3-1的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的H3-2的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的H3-3的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的H3-4的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的H3-5的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的H3-6的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的H3-7的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的H3-8的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的H3-9的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的H3-10的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的H3-11的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的H3-12的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的H3-13的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的H3-14的轻链可变序列和/或重链可变序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表150-1和表150-2所示的H3-15的轻链可变序列和/或重链可变序列。

[0758] 在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15P所示的H2/L2-88的scFv序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15P所示的H2/L2-36的scFv序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15P所示的H2/L2-34的scFv序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15P所示的H2/L2-68的scFv序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15P所示的H2/L2-18的scFv序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15P所示的H2/L2-47的scFv序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15P所示的H2/L2-20的scFv序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15P所示的H2/L2-80的scFv序列。在一些实施例中,BCMA ABM包含如表15P所示的H2/L2-83的scFv序列。

[0759] 鉴于每个BCMA ABM结合BCMA以及抗原结合特异性主要由CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、和CDR-L3区提供,所述CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、和CDR-L3

序列可以“混合并匹配”。此类“混合并匹配的”BCMA ABM可以使用已知的结合测定和实例中所述的那些(例如,ELISA)来测试。当混合并匹配VH CDR序列时,来自特定VH序列的CDR-H1、CDR-H2和/或CDR-H3序列应当置换为一种或多种结构上相似的CDR序列。同样,当混合并匹配VL CDR序列时,来自特定VL序列的CDR-L1、CDR-L2和/或CDR-L3序列应当置换为一种或多种结构上相似的CDR序列。对于普通技术人员来说容易清楚的是,可以通过取代来自对于本披露单克隆抗体或其他的BCMA ABM的本文所示CDR序列的具有结构相似序列的一个或多个VH和/或VL CDR区序列来产生新的VH和VL序列。

[0760] 在一些实施例中,BCMA ABM包含VL序列(选自如表15O-1所示的VL序列)和VH序列(选自如表15O-2所示的VH序列)。在一些实施例中,BCMA ABM包含选自表15A-2、表15B-2、表15C-2、表15D-2、表15E-2、表15F-2、表15G-2、表15H-2、表15I-2、表15J-2、表15K-2、表15L-2、表15M-2和表15N-2所示的CDR-H1序列的CDR-H1序列;选自表15A-2、表15B-2、表15C-2、表15D-2、表15E-2、表15F-2、表15G-2、表15H-2、表15I-2、表15J-2、表15K-2、表15L-2、表15M-2和表15N-2所示的CDR-H2序列的CDR-H2序列;选自表15A-2、表15B-2、表15C-2、表15D-2、表15E-2、表15F-2、表15G-2、表15H-2、表15I-2、表15J-2、表15K-2、表15L-2、表15M-2和表15N-2所示的CDR-H3序列的CDR-H3序列;选自表15A-1、表15B-1、表15C-1、表15D-1、表15E-1、表15F-1、表15G-1、表15H-1、表15I-1、表15J-1、表15K-1(a)、表15K-1(b)、表15L-1、表15M-1、表15N-1(a)和表15N-1(b)所示的CDR-L1序列的CDR-L1序列;选自表15A-1、表15B-1、表15C-1、表15D-1、表15E-1、表15F-1、表15G-1、表15H-1、表15I-1、表15J-1、表15K-1(a)、表15K-1(b)、表15L-1、表15M-1、表15N-1(a)和表15N-1(b)所示的CDR-L2序列的CDR-L2序列;以及选自表15A-1、表15B-1、表15C-1、表15D-1、表15E-1、表15F-1、表15G-1、表15H-1、表15I-1、表15J-1、表15K-1(a)、表15K-1(b)、表15L-1、表15M-1、表15N-1(a)和表15N-1(b)所示的CDR-L3序列的CDR-L3序列。

[0761] 7.7.2.CD19

[0762] 在某些方面,本披露提供了MBM、和MBM的组合,其中ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19。CD19存在于成熟B细胞上,但不存在于浆细胞上。CD19在早期前B细胞发育过程中表达,并持续直到浆细胞分化。CD19在正常B细胞和其异常生长可能导致B细胞淋巴瘤的恶性B细胞两者上表达。例如,CD19在B细胞系恶性肿瘤上表达,包括但不限于非霍奇金氏淋巴瘤(B-NHL)、慢性淋巴细胞性白血病和急性淋巴细胞性白血病。

[0763] 下表16示出了可以掺入特异性结合至CD19的ABM中的示例性CDR和可变结构域序列。

[0764]

表 16

CD19 结合物

名称	结构域	序列	SEQ ID NO:
CD19-H1	CDR-H1	DYGVS	1341
CD19-H2A	CDR-H2	VIWGSETTYYNSALKS	1342
CD19-H2B	CDR-H2	VIWGSETTYYSSSLKS	1343
CD19-H2C	CDR-H2	VIWGSETTYYQSSLKS	1344
CD19-H2D	CDR-H2	VIWGSETTYYNSSLKS	1345

[0765]

表 16

CD19 结合物

名称	结构域	序列	SEQ ID NO:
CD19-H3	CDR-H3	HYYYGGSYAMDY	1346
CD19-L1	CDR-L1	RASQDISKYLN	1347
CD19-L2	CDR-L2	HTSRLHS	1348
CD19-L3	CDR-L3	QQGNTLPYT	1349
CD19-VHA	VH	EVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSK SQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTSVTVSS	1350
CD19-VHB	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTLVTVSS	1351
CD19-VHC	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTLVTVSS	1352
CD19-VHD	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTLVTVSS	1353
CD19-VHE	VH	QVQLLESGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNW VKQRPGQGLEWIGQIYPGDGDTNYNGKFKGQATLTAD KSSSTAYMQLSGLTSEDSAVYSCARKTISSVVDFYFDY WGQGTTVT	1354
CD19-VLA	VL	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQ KPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTIS NLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEIT	1355
CD19-VLB	VL	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQ KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISS LQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	1356
CD19-VLE	VL	ELVLTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWY	1357

[0766]

表 16

CD19 结合物

名称	结构域	序列	SEQ ID NO:
		QQKPGQSPKPLIYSATYRNSGVPDRFTGSGSGTDFTL TITNVQSKDLADYFYFCQYNRYPYTSGGGTKLEIKRRS	
CD19-scFv1	scFv	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQ KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISS LQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGG GGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVS LPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKS RVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGG SYAMDYWGQGTLVTVSS	1358
CD19-scFv2	scFv	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQ KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISS LQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGG GGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVS LPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKS RVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGG SYAMDYWGQGTLVTVSS	1359
CD19-scFv3	scFv	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLS LSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYH TSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFC QQGNTLPYTFGQGTKLEIK	1360
CD19-scFv4	scFv	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLS LSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYH TSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFC QQGNTLPYTFGQGTKLEIK	1361
CD19-scFv5	scFv	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQ	1362

[0767]

表 16

CD19 结合物

名称	结构域	序列	SEQ ID NO:
		KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISS LQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCT VSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYS SSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKH YYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSS	
CD19-scFv6	scFv	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQ KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISS LQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCT VSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQ SSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKH YYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSS	1363
CD19-scFv7	scFv	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQ SPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQA PRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPED FAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	1364
CD19-scFv8	scFv	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQ SPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQA PRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPED FAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	1365
CD19-scFv9	scFv	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQ KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISS LQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCT	1366

[0768]

表 16

CD19 结合物

名称	结构域	序列	SEQ ID NO:
		VSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYN SSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKH YYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSS	
CD19-scFv10	scFv	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQ SPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQA PRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPED FAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	1367
CD19-scFv11	scFv	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQ KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISS LQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGG GGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVS LPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKS RVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGG SYAMDYWGQGTLVTVSS	1368
CD19-scFv12	scFv	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLS LSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYH TSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFC QQGNTLPYTFGQGTKLEIK	1369
CD19-scFv13	scFv	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQ KPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTIS NLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSG GGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALK SRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYG GSYAMDYWGQGTSVTVSS	1370

[0769]

表 16

CD19 结合物

名称	结构域	序列	SEQ ID NO:
CD19-scFv14	scFv	QVQLLESGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNW VKQRPGQGLEWIGQIYPGDGDTNYNGKFKGQATLTAD KSSSTAYMQLSGLTSEDSAVYSCARKTISSVVDFYFDY WGQGTTVTGGGSGGGSGGGSGGGSELVLTQSPKFM STSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSPKPL IYSATYRNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNVQSKDLAD YFCQYNRYPYTSFFFTKLEIKRRS	1371
CD19-scFv15	scFv	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQ KPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTIS NLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSG KPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSG VSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSAL KSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYG GSYAMDYWGQGTSVTVSSE	1372
CD19-scFv16	scFv	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQ KPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTIS NLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSG KPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSG VSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSAL KSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYG GSYAMDYWGQGTSVTVSS	1373

[0770] 在某些方面,所述CD19 ABM(例如ABM2或ABM5)包含重链CDR,其具有如表16所示的CD19-H1、CD19-H2A、和CD19-H3的氨基酸序列;和轻链CDR,其具有如表16所示的CD19-L1、CD19-L2、和CD19-L3的氨基酸序列。在具体的实施例中,所述ABM包含重链可变区,其具有如表16所示的VHA的氨基酸序列;和轻链可变区,其具有如表16所示的VLA的氨基酸序列。

[0771] 在其他方面,所述ABM包含重链CDR,其具有如表16所示的CD19-H1、CD19-H2B、和CD19-H3的氨基酸序列;和轻链CDR,其具有如表16所示的CD19-L1、CD19-L2、和CD19-L3的氨基酸序列。在具体的实施例中,所述ABM包含重链可变区,其具有如表16所示的VHB的氨基酸序列;和轻链可变区,其具有如表16所示的VLB的氨基酸序列。

[0772] 在另外的方面,所述ABM包含重链CDR,其具有如表16所示的CD19-H1、CD19-H2C、和CD19-H3的氨基酸序列;和轻链CDR,其具有如表16所示的CD19-L1、CD19-L2、和CD19-L3的氨基酸序列。在具体的实施例中,ABM包含重链可变区,其具有如表16所示的VHC的氨基酸序列;和轻链可变区,其具有如表16所示的VLB的氨基酸序列。

[0773] 在另外的方面,所述ABM包含重链CDR,其具有如表16所示的CD19-H1、CD19-H2D、和CD19-H3的氨基酸序列;和轻链CDR,其具有如表16所示的CD19-L1、CD19-L2、和CD19-L3的氨

基酸序列。在具体的实施例中，所述ABM包含重链可变区，其具有如表16所示的VHD的氨基酸序列；和轻链可变区，其具有如表16所示的VLB的氨基酸序列。

[0774] 在其他方面，ABM包含具有如表16所示的VHE的氨基酸序列的重链可变区和具有如表16所示的VLE的氨基酸序列的轻链可变区。

[0775] 在又其他方面，所述ABM呈scFV的形式。示例性抗CD19 scFv包含如表16所示的CD19-scFv1至CD19-scFv16中任一种的氨基酸序列。

[0776] 表17A和17B(统称为“表17”)列出了可包括在CD19 ABM中的另外的示例性CD19结合序列的序列。表17A所示的序列基于CD19抗体NEG258。

[0777]

表 17A

基于 NEG258 的结合物序列

链	部分	序列	SEQ ID NO:
NEG258_VH	CDR-H1（组合）	GYTFTTYWIQ	1
	CDR-H2（组合）	AVYPGDADTRYTQKFQG	2

[0778]

表 17A

基于 NEG258 的结合物序列

链	部分	序列	SEQ ID NO:
	CDR-H3（组合）	DAGLEYYALDY	3
	CDR-H1（卡巴特）	TYWIQ	4
	CDR-H2（卡巴特）	AVYPGDADTRYTQKFQG	5
	CDR-H3（卡巴特）	DAGLEYYALDY	6
	CDR-H1（乔西亚）	GYTFTTY	7
	CDR-H2（乔西亚）	YPGDAD	8
	CDR-H3（乔西亚）	DAGLEYYALDY	9
	CDR-H1（IMGT）	GYTFTTYW	10
	CDR-H2（IMGT）	VYPGDADT	11
	CDR-H3（IMGT）	GRDAGLEYYALDY	12
	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQ WVRQAPGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVT LTADRSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYY ALDYWGQGTLVTVSS	13
NEG258_VL	CDR-L1（组合）	RASQDVGTAVA	14
	CDR-L2（组合）	WASTRHT	15
	CDR-L3（组合）	QQYANFPLYT	16
	CDR-L1（卡巴特）	RASQDVGTAVA	17
	CDR-L2（卡巴特）	WASTRHT	18
	CDR-L3（卡巴特）	QQYANFPLYT	19
	CDR-L1（乔西亚）	SQDVGTA	20
	CDR-L2（乔西亚）	WAS	21
	CDR-L3（乔西亚）	YANFPLY	22
	CDR-L1（IMGT）	QDVGTA	23
	CDR-L2（IMGT）	WAS	24
	CDR-L3（IMGT）	QQYANFPLYT	25
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFT LTISSLQSEDFAVYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIK	26

[0779] 在一些实施例中，CD19 ABM包含如表17A所示的NEG258的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列可以如由卡巴特、乔西亚或IMGT或组合的乔西亚和卡巴特CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列定义。CD19 ABM还可以包含如表17A所示的抗CD19抗体NEG258的轻链可变序列和/或重链可变序列。

[0780] 表17B所示的序列基于CD19抗体NEG218。

[0781]

表 17B

基于 NEG218 的序列

链	部分	序列	SEQ ID NO:
NEG218_VH	CDR-H1（组合）	GYSFTNYWMN	27
	CDR-H2（组合）	MIHPSDSEIRLNQKFQG	28
	CDR-H3（组合）	WYYLSSPMDY	29
	CDR-H1（卡巴特）	NYWMN	30
	CDR-H2（卡巴特）	MIHPSDSEIRLNQKFQG	31
	CDR-H3（卡巴特）	WYYLSSPMDY	32
	CDR-H1（乔西亚）	GYSFTNY	33
	CDR-H2（乔西亚）	HPSDSE	34
	CDR-H3（乔西亚）	WYYLSSPMDY	35
	CDR-H1（IMGT）	GYSFTNYW	36
	CDR-H2（IMGT）	IHPSDSEI	37
	CDR-H3（IMGT）	SRWYYLSSPMDY	38
	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYSFTNYWMN WVRQMPGKGLEWMGMIHPSDSEIRLNQKFQGQVTL SVDKSIGTAYMQWSSLKASDTAMYYCSRWYYLSSP MDYWGQGTTVTVSS	39
NEG218_VL	CDR-L1（组合）	RASQDVGTAVA	40
	CDR-L2（组合）	WASTRHT	41
	CDR-L3（组合）	QQYSSYPYT	42
	CDR-L1（卡巴特）	RASQDVGTAVA	43
	CDR-L2（卡巴特）	WASTRHT	44
	CDR-L3（卡巴特）	QQYSSYPYT	45
	CDR-L1（乔西亚）	SQDVGTA	46

[0782]

表 17B

基于 NEG218 的序列

链	部分	序列	SEQ ID NO:
	CDR-L2（乔西亚）	WAS	47
	CDR-L3（乔西亚）	YSSYPY	48
	CDR-L1（IMGT）	QDVGTA	49
	CDR-L2（IMGT）	WAS	50
	CDR-L3（IMGT）	QQYSSYPYT	51
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFT LTISSLQSEDFAVYFCQQYSSYPYTFGQGTKLEIK	52

[0783] 在一些实施例中，CD19 ABM(例如ABM2或ABM5)包含如表17B所示的NEG218的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2

和CDR-H3序列可以如由卡巴特、乔西亚或IMGT或组合的乔西亚和卡巴特CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列定义。CD19 ABM还可以包含如表17B所示的抗CD19抗体NEG218的轻链可变序列和/或重链可变序列。

[0784] 其他CD19 ABM包括已突变的氨基酸，但其CDR区与表17中所述的CDR序列仍然具有至少80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、或99％同一性。在一些实施例中，此类CD19 ABM包括突变型氨基酸序列，其中当与表17中所述的CDR序列相比时，CDR区中不超过1、2、3、4或5个氨基酸已突变。

[0785] 其他CD19 ABM包括VH和/或VL结构域，所述结构域包含与表17中所述的VH和/或VL序列具有至少80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、或99％同一性的氨基酸序列。在一些实施例中，CD19结合分子包括VH和/或VL结构域，其中当与表17中所述的序列中所描述的VH和/或VL结构域相比时，不超过1、2、3、4或5个氨基酸已突变，同时保留了基本上相同的治疗活性。

[0786] 7.7.1.CD20

[0787] 在某些方面，本披露提供了MBM、和MBM的组合，其中ABM2和/或ABM5特异性结合至CD20。CD20表达与B细胞淋巴瘤、毛细胞白血病、B细胞慢性淋巴细胞性白血病和黑色素瘤相关。

[0788] CD20 ABM(例如ABM2和/或ABM5)可包含例如抗CD20抗体或其抗原结合结构域。抗CD20抗体或其抗原结合结构域可包含例如表18所示的CDR或VH和/或VL序列。

[0789]

表 18

CD20 结合物

结合物	结构域	序列	SEQ ID NO:
CD20_1	CDR-H1（组合的卡巴特+乔西亚）	GYTFTSYNMH	1374
	CDR-H2（组合的卡巴特+乔西亚）	AIYPGNGDTSYNQKFKG	1375
	CDR-H3（组合的卡巴特+乔西亚）	STYYGGDWYFNV	1376
	CDR-H1（卡巴特）	SYNMH	1377
	CDR-H2（卡巴特）	AIYPGNGDTSYNQKFKG	1375
	CDR-H3（卡巴特）	STYYGGDWYFNV	1376
	CDR-H1（乔西亚）	GYTFTSY	265
	CDR-H2（乔西亚）	YPGNGD	1378
	CDR-H3（乔西亚）	STYYGGDWYFNV	1376
	CDR-H1（IMGT）	GYTFTSYN	1379
	CDR-H2（IMGT）	IYPGNGDT	1380
	CDR-H3（IMGT）	ARSTYYGGDWYFNV	1381
	VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTS YNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYN QKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAV YYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSA	1382
	CDR-L1(组合的卡巴特+乔西亚）	RASSSVSYIH	1383

[0790]

表 18

CD20 结合物

结合物	结构域	序列	SEQ ID NO:
	CDR-L2(组合的卡巴特+乔西亚)	ATSNLAS	217
	CDR-L3(组合的卡巴特+乔西亚)	QQWTSNPPT	1384
	CDR-L1（卡巴特）	RASSSVSYIH	1383
	CDR-L2（卡巴特）	ATSNLAS	217
	CDR-L3（卡巴特）	QQWTSNPPT	1384
	CDR-L1（乔西亚）	SSSVSY	262
	CDR-L2（乔西亚）	ATS	279
	CDR-L3（乔西亚）	WTSNPP	1385
	CDR-L1（IMGT）	SSVSY	1386
	CDR-L2（IMGT）	ATS	279
	CDR-L3（IMGT）	QQWTSNPPT	1384
	VL	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIH WFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGS GSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPP TFGGGTKLEIK	1387

[0791] 在一些实施例中，CD20 ABM包含如表18所示的CD20_1的卡巴特CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中，CD20 ABM包含如表18所示的CD20_1的乔西亚CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中，CD20 ABM包含如表18所示的CD20_1的IMGT CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中，CD20 ABM包含如表18所示的CD20_1的组合的卡巴特+乔西亚CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中，CD20 ABM包含如表18所示的CD20_1的VH和/或VL序列。

[0792] 7.7.1.CD22

[0793] 在某些方面，本披露提供了MBM、和MBM的组合，其中ABM2和/或ABM5特异性结合至CD22。CD22在成熟B细胞上发现，并在B细胞白血病和淋巴瘤上广泛表达。

[0794] CD22 ABM(例如，ABM2和/或ABM5)包含例如抗CD22抗体或其抗原结合结构域。抗CD22抗体或其抗原结合结构域可包含例如表19所示的CDR或VH和/或VL序列。

[0795]

表 19

CD22 结合物

结合物	结构域	序列	SEQ ID NO:
CD22_HA22	CDR-H1（组合的卡巴特+乔西亚）	GFAFSIYDMS	1388
	CDR-H2（组合的卡巴特+乔西亚）	YISSGGGTYYPDTVKG	1389
	CDR-H3（组合的卡巴特+乔西亚）	HSGYGTHWGVLFAY	1390
	CDR-H1（卡巴特）	IYDMS	1391
	CDR-H2（卡巴特）	YISSGGGTYYPDTVKG	1389
	CDR-H3（卡巴特）	HSGYGTHWGVLFAY	1390
	CDR-H1（乔西亚）	GFAFSIY	1392
	CDR-H2（乔西亚）	SSGGG	1393
	CDR-H3（乔西亚）	HSGYGTHWGVLFAY	1390
	CDR-H1（IMGT）	GFAFSIYD	1394
	CDR-H2（IMGT）	ISSGGGT	1395
	CDR-H3（IMGT）	ARHSGYGTHWGVLFAY	1396
	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFAFSIY DMSWVRQTPEKRLEWVAYISSGGGTYYPDTV KGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYC ARHSGYGTHWGVLFAYWGQGTLVTVSA	1397
	CDR-L1(组合的卡	RASQDISNYLN	1398

[0796]

表 19

CD22 结合物

结合物	结构域	序列	SEQ ID NO:
	巴特+乔西亚）		
	CDR-L2（组合的卡巴特+乔西亚）	YTSILHS	1399
	CDR-L3（组合的卡巴特+乔西亚）	QQGNTLPWT	253
	CDR-L1（卡巴特）	RASQDISNYLN	1398
	CDR-L2（卡巴特）	YTSILHS	1399
	CDR-L3（卡巴特）	QQGNTLPWT	253
	CDR-L1（乔西亚）	SQDISNY	1400
	CDR-L2（乔西亚）	YTS	285
	CDR-L3（乔西亚）	GNTLPW	294
	CDR-L1（IMGT）	QDISNY	1401
	CDR-L2（IMGT）	YTSILHSGVP	1402
	CDR-L3（IMGT）	QQGNTLPWT	253
	VL	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYL NWYQQKPDGTVKLLIYYTSILHSGVPSRFSGS GSGTDYSLTISNLEQEDFATYFCQQGNTLPW TFGGGTKLEIK	1403
CD22_m971	CDR-H1（组合的卡巴特+乔西亚）	GDSVSSNSAAWN	742
	CDR-H2（组合的卡巴特+乔西亚）	RTYYRSKWYNDYAVSVKS	1404
	CDR-H3（组合的卡巴特+乔西亚）	EVTGDLEDAFDI	1405
	CDR-H1（卡巴特）	SNSAAWN	632
	CDR-H2（卡巴特）	RTYYRSKWYNDYAVSVKS	1404
	CDR-H3（卡巴特）	EVTGDLEDAFDI	1405
	CDR-H1（乔西亚）	GDSVSSNSA	694
	CDR-H2（乔西亚）	YYRSKWY	714

[0797]

表 19

CD22 结合物

结合物	结构域	序列	SEQ ID NO:
	CDR-H3（乔西亚）	EVTGDLEDAFDI	1405
	CDR-H1（IMGT）	GDSVSSNSAA	1406
	CDR-H2（IMGT）	TYYRSKWYN	1407
	CDR-H3（IMGT）	AREVTGDLEDAFDI	1408
	VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSS NSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYN DYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDT AVYYCAREVTGDLEDAFDIWGQGTMVTVSS	1409
	CDR-L1(组合的卡巴特+乔西亚）	RASQTIWSYLN	1410
	CDR-L2(组合的卡巴特+乔西亚）	AASSLQS	482
	CDR-L3(组合的卡巴特+乔西亚）	QQSYSIPQT	1411
	CDR-L1（卡巴特）	RASQTIWSYLN	1410
	CDR-L2（卡巴特）	AASSLQS	482
	CDR-L3（卡巴特）	QQSYSIPQT	1411
	CDR-L1（乔西亚）	SQTIWSY	1412
	CDR-L2（乔西亚）	AAS	577
	CDR-L3（乔西亚）	SYSIPQ	1413
	CDR-L1（IMGT）	QTIWSY	1414
	CDR-L2（IMGT）	AAS	577
	CDR-L3（IMGT）	QQSYSIPQT	1411
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIWSY LNWYQQRPGKAPNLLIYAASSLQSGVPSRFS GRGSGTDFTLTISSLQAEDFATYYCQQSYSIP QTFGQGTKLEIK	1415
CD22_65	CDR-H1（组合的卡巴特+乔西亚）	GDSMLSNSDTWN	1416
	CDR-H2（组合的	RTYHRSTWYDDYASSVRG	1417

[0798]

表 19

CD22 结合物

结合物	结构域	序列	SEQ ID NO:
	卡巴特+乔西亚）		
	CDR-H3（组合的卡巴特+乔西亚）	VRLQDGNSWSDAFDV	1418
	CDR-H1（卡巴特）	CAISGDSMLSNSDTWN	1419
	CDR-H2（卡巴特）	RTYHRSTWYDDYASSVRG	1417
	CDR-H3（卡巴特）	VRLQDGNSWSDAFDV	1418
	CDR-H1（乔西亚）	GDSMLSNSD	1420
	CDR-H2（乔西亚）	YHRSTWY	1421
	CDR-H3（乔西亚）	VRLQDGNSWSDAFDV	1418
	CDR-H1（IMGT）	GDSMLSNSDT	1422
	CDR-H2（IMGT）	TYHRSTWYD	1423
	CDR-H3（IMGT）	ARVRLQDGNSWSDAFDV	1424
	VH	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARVRLQDGNSWSDAFDVWGQGTMVTVSS	1425
	CDR-L1(组合的卡巴特+乔西亚）	TGTSSDVGGYNYVS	1094
	CDR-L2(组合的卡巴特+乔西亚）	DVSNRPS	1166
	CDR-L3(组合的卡巴特+乔西亚）	SSYTSSSTLYV	1174
	CDR-L1（卡巴特）	TGTSSDVGGYNYVS	1094
	CDR-L2（卡巴特）	DVSNRPS	1166
	CDR-L3（卡巴特）	SSYTSSSTLYV	1174
	CDR-L1（乔西亚）	TSSDVGGYNY	1095
	CDR-L2（乔西亚）	DVS	1099
	CDR-L3（乔西亚）	YTSSSTLY	1199

[0799]

表 19

CD22 结合物

结合物	结构域	序列	SEQ ID NO:
	CDR-L1（IMGT）	SSDVGGYNY	1096
	CDR-L2（IMGT）	DVS	1099
	CDR-L3（IMGT）	SSYTSSSTLYV	1174
	VL	QSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGVSN RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYT SSSTLYVFGTGTQLTVL	1433

[0800] 在一些实施例中，CD22 ABM包含如表19所示的CD22_HA22的卡巴特CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中，CD22 ABM包含如表19所示的CD22_HA22的乔西亚CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中，CD22 ABM包含如表19所示的CD22_HA22的IMGT CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中，CD22 ABM包含如表19所示的CD22_HA22的组合的卡巴特+乔西亚CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中，CD22 ABM包含如表19所示的CD22_HA22的VH和/或VL序列。

[0801] 在一些实施例中，CD22 ABM包含如表19所示的CD22_m971的卡巴特CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中，CD22 ABM包含如表19所示的CD22_m971的乔西亚CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中，CD22 ABM包含如表19所示的CD22_m971的IMGT CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中，CD22 ABM包含如表19所示的CD22_m971的组合的卡巴特+乔西亚CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中，CD22 ABM包含如表19所示的CD22_m971的VH和/或VL序列。

[0802] 在一些实施例中，CD22 ABM包含如表19所示的CD22_65的卡巴特CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中，CD22 ABM包含如表19所示的CD22_65的乔西亚CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中，CD22 ABM包含如表19所示的CD22_65的IMGT CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中，CD22 ABM包含如表19所示的CD22_65的组合的卡巴特+乔西亚CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中，CD22 ABM包含如表19所示的CD22_65的VH和/或VL序列。

[0803] 7.7.2.间皮素

[0804] 在某些方面，本披露提供了MBM、和MBM的组合，其中ABM2和/或ABM5特异性结合至间皮素(MSLN)。间皮素在几种癌症中过表达，这些癌症包括间皮瘤、卵巢癌、胰腺癌、肺腺癌和胆管癌。

[0805] 间皮素ABM可包含例如抗间皮素抗体或其抗原结合结构域。抗间皮素抗体或其抗原结合结构域可包含例如表20所示的CDR或VH和/或VL序列。

[0806]

表 20

间皮素结合物

结合物	结构域	序列	SEQ ID NO:
MSLN_SS1	CDR-H1（组合的卡巴特+乔西亚）	GYSFTGYTMN	302
	CDR-H2（组合的卡巴特+乔西亚）	LITPYNGASSYNQKFRG	1434
	CDR-H3（组合的卡巴	GGYDGRGFDY	1435

[0807]

表 20

间皮素结合物

结合物	结构域	序列	SEQ ID NO:
	特+乔西亚）		
	CDR-H1（卡巴特）	GYTMN	205
	CDR-H2（卡巴特）	LITPYNGASSYNQKFRG	1434
	CDR-H3（卡巴特）	GGYDGRGFDY	1435
	CDR-H1（乔西亚）	GYSFTGY	272
	CDR-H2（乔西亚）	TPYNGA	1436
	CDR-H3（乔西亚）	GGYDGRGFDY	1435
	CDR-H1（IMGT）	GYSFTGYT	1437
	CDR-H2（IMGT）	ITPYNGAS	1438
	CDR-H3（IMGT）	ARGGYDGRGFDY	1439
	VH	QVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSFTGYT MNWVKQSHGKSLEWIGLITPYNGASSYNQKFRG KATLTVDKSSSTAYMDLLSLTSEDSAVYFCARGG YDGRGFDYWGQGTTVTVSS	1440
	CDR-L1（组合的卡巴特+乔西亚）	SASSSVSYMH	1441
	CDR-L2（组合的卡巴特+乔西亚）	DTSKLAS	213
	CDR-L3（组合的卡巴特+乔西亚）	QQWSGYPLT	1442
	CDR-L1（卡巴特）	SASSSVSYMH	1441
	CDR-L2（卡巴特）	DTSKLAS	213
	CDR-L3（卡巴特）	QQWSGYPLT	1442
	CDR-L1（乔西亚）	SSSVSY	262
	CDR-L2（乔西亚）	DTS	275
	CDR-L3（乔西亚）	WSGYPL	1443
	CDR-L1（IMGT）	SSVSY	1386
	CDR-L2（IMGT）	DTS	275
	CDR-L3（IMGT）	QQWSGYPLT	1442

[0808]

表 20

间皮素结合物

结合物	结构域	序列	SEQ ID NO:
	VL	DIELTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMH WYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPGRFSGSG SGNSYSLTISSVEAEDDATYYCQQWSGYPLTFG AGTKLEIK	1444
MSLN_M5	CDR-H1（组合的卡巴特+乔西亚）	GYTFTDYYMH	1445
	CDR-H2（组合的卡巴特+乔西亚）	WINPNSGGTNYAQKFQG	1446
	CDR-H3（组合的卡巴特+乔西亚）	GWDFDY	1447
	CDR-H1（卡巴特）	DYYMH	1448
	CDR-H2（卡巴特）	WINPNSGGTNYAQKFQG	1446
	CDR-H3（卡巴特）	GWDFDY	1447
	CDR-H1（乔西亚）	GYTFTDY	698
	CDR-H2（乔西亚）	NPNSGG	1449
	CDR-H3（乔西亚）	GWDFDY	1447
	CDR-H1（IMGT）	GYTFTDYY	1450
	CDR-H2（IMGT）	INPNSGGT	1451
	CDR-H3（IMGT）	ASGWDFDY	1452
	VH	QVQLVQSGAEVEKPGASVKVSCKASGYTFTDYY MHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKF QGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCA SGWDFDYWGQGTLVTVSS	1453
	CDR-L1（组合的卡巴特+乔西亚）	RASQSIRYYLS	1454
	CDR-L2（组合的卡巴特+乔西亚）	TASILQN	1455
	CDR-L3（组合的卡巴特+乔西亚）	LQTYTTPD	1456
	CDR-L1（卡巴特）	RASQSIRYYLS	1454

[0809]

表 20
间皮素结合物

结合物	结构域	序列	SEQ ID NO:
	CDR-L2（卡巴特）	TASILQN	1455
	CDR-L3（卡巴特）	LQTYTTPD	1456
	CDR-L1（乔西亚）	SQSIRYY	1457
	CDR-L2（乔西亚）	TAS	1458
	CDR-L3（乔西亚）	TYTTP	1459
	CDR-L1（IMGT）	QSIRYY	1460
	CDR-L2（IMGT）	TASILQNGVP	1461
	CDR-L3（IMGT）	LQTYTTPD	1456
	VL	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRYYLS WYQQKPGKAPKLLIYTASILQNGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCLQTYTTPDFGPGTKV EIK	1462

[0810] 在一些实施例中，MSLN ABM包含表20所示的MSLN_SS1的卡巴特CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中，MSLN ABM包含如表20所示的MSLN_SS1的乔西亚CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中，MSLN ABM包含如表20所示的MSLN_SS1的IMGT CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中，MSLN ABM包含如表20所示的MSLN_SS1的组合的卡巴特+乔西亚CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中，MSLN ABM包含如表20所示的MSLN_SS1的VH和/或VL序列。

[0811] 在一些实施例中，MSLN ABM包含如表20所示的MSLN_M5的卡巴特CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中，MSLN ABM包含如表20所示的MSLN_M5的乔西亚CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中，MSLN ABM包含如表20所示的MSLN_M5的IMGT CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中，MSLN ABM包含如表20所示的MSLN_M5的组合的卡巴特+乔西亚CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中，MSLN ABM包含如表20所示的MSLN_M5的VH和/或VL序列。

[0812] 7.8.肿瘤微环境抗原ABM

[0813] 本披露的第一MBM的ABM3和第二MBM的ABM6当存在时特异性结合至肿瘤微环境抗原(TMEA)(分别为“TMEA 1”和“TMEA 2”)。在一些组合中，第一和第二MBM中仅有一个具有结合至TMEA的ABM。在其他组合中，第一和第二MBM都具有结合至TMEA的ABM。在第一和第二MBM的这些组合的一些中，TMEA 1和TMEA 2是相同的。在两种MBM都具有结合至TMEA的ABM的第一和第二MBM的其他组合中，TMEA 1和TMEA 2是不同的。当TMEA 1和TMEA 2相同时，ABM3和ABM6优选地结合至TMEA上的不同表位(例如，非重叠表位)，使得第一MBM和第二MBM能够同

时特异性结合至TMEA。在一些实施例中，选择ABM3和ABM6，使得在竞争测定诸如ELISA测定、Biacore测定、FACS测定或本领域的另一种竞争测定中，第一MBM与TMEA的结合将第二MBM与TMEA的结合减少不超过并且在一些实施例中小于50％(例如，小于40％、小于30％、小于20％或小于20％)。

[0814] 优选地，TMEA 1和/或TMEA 2是人TMEA。TMEA 1和/或TMEA 2可以存在或不存在于正常细胞上。在某些实施例中，与正常细胞相比，TMEA 1和/或TMEA 2在肿瘤细胞上优先表达或上调。预期任何类型的肿瘤和任何类型的TMEA都可以被本披露的MBM靶向。可以被靶向的癌症的示例性类型包括急性淋巴细胞性白血病、急性髓性白血病、胆管癌、B细胞白血病、B细胞淋巴瘤、胆管癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、三阴性乳腺癌、宫颈癌、伯基特淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、结肠直肠癌、子宫内膜癌、食管癌、胆囊癌、胃癌、胃肠道癌、神经胶质瘤、毛细胞白血病、头颈癌、霍奇金氏淋巴瘤、肝癌、肺癌、甲状腺髓癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、卵巢癌、非霍奇金氏淋巴瘤、胰腺癌、前列腺癌、肺道癌(pulmonary tract cancer)、肾癌、肉瘤、皮肤癌、睾丸癌、尿路上皮癌、和其他膀胱癌。然而，本领域技术人员将认识到实际上任何类型癌症的TMEA是已知的。

[0815] 可以由本披露的MBM靶向的示例性TMEA包括APRIL、FAP、BAFF、IL-1R、VEGF-A、VEGFR、CSF1R、αvβ3和α5β1。

[0816] 在一些实施例中，由本披露的MBM靶向的TMEA(例如，TMEA 1和/或TMEA 2)是APRIL。在其他实施例中，由本披露的MBM靶向的TMEA(例如，TMEA 1和/或TMEA 2)是FAP。在其他实施例中，由本披露的MBM靶向的TMEA(例如，TMEA 1和/或TMEA 2)是BAFF。在其他实施例中，由本披露的MBM靶向的TMEA(例如，TMEA 1和/或TMEA 2)是IL-1R。在其他实施例中，由本披露的MBM靶向的TMEA(例如，TMEA 1和/或TMEA 2)是VEGF-A。在其他实施例中，由本披露的MBM靶向的TMEA(例如，TMEA 1和/或TMEA 2)是VEGFR。在其他实施例中，由本披露的MBM靶向的TMEA(例如，TMEA 1和/或TMEA 2)是CSF1R。在其他实施例中，由本披露的MBM靶向的TMEA(例如，TMEA 1和/或TMEA 2)是αvβ3。在其他实施例中，由本披露的MBM靶向的TMEA(例如，TMEA 1和/或TMEA 2)是α5β1。

[0817] 在第一和第二MBM的一些组合中，TMEA 1和TMEA 2是相同的，并且TMEA是APRIL。在第一和第二MBM的一些组合中，TMEA 1和TMEA 2是相同的，并且TMEA是FAP。在第一和第二MBM的一些组合中，TMEA 1和TMEA 2是相同的，并且TMEA是BAFF。在第一和第二MBM的一些组合中，TMEA 1和TMEA 2是相同的，并且TMEA是IL-1R。在第一和第二MBM的一些组合中，TMEA 1和TMEA 2是相同的，并且TMEA是VEGF-A。在第一和第二MBM的一些组合中，TMEA 1和TMEA 2是相同的，并且TMEA是VEGFR。在第一和第二MBM的一些组合中，TMEA 1和TMEA 2是相同的，并且TMEA是CSF1R。在第一和第二MBM的一些组合中，TMEA 1和TMEA 2是相同的，并且TMEA是αvβ3。在第一和第二MBM的一些组合中，TMEA 1和TMEA 2是相同的，并且TMEA是α5β1。在第一和第二MBM的一些组合中，TMEA 1和TMEA 2是不同的。在一些实施例中，TMEA 1是APRIL并且TMEA 2是FAP(或反之亦然)。在一些实施例中，TMEA 1是APRIL并且TMEA 2是BAFF(或反之亦然)。在一些实施例中，TMEA 1是APRIL并且TMEA 2是IL-1R(或反之亦然)。在一些实施例中，TMEA 1是APRIL并且TMEA 2是VEGF-A(或反之亦然)。在一些实施例中，TMEA 1是APRIL并且TMEA 2是VEGFR(或反之亦然)。在一些实施例中，TMEA 1是APRIL并且TMEA 2是CSF1R(或反之亦然)。在一些实施例中，TMEA 1是APRIL并且TMEA 2是αvβ3(或反之亦然)。在一些实施例

中,TMEA 1是APRIL并且TMEA 2是α5β1(或反之亦然)。在一些实施例中,TMEA 1是FAP并且TMEA 2是BAFF(或反之亦然)。在一些实施例中,TMEA 1是FAP并且TMEA 2是IL-1R(或反之亦然)。在一些实施例中,TMEA 1是FAP并且TMEA 2是VEGF-A(或反之亦然)。在一些实施例中,TMEA 1是FAP并且TMEA 2是VEGFR(或反之亦然)。在一些实施例中,TMEA 1是FAP并且TMEA 2是CSF1R(或反之亦然)。在一些实施例中,TMEA 1是FAP并且TMEA 2是αvβ3(或反之亦然)。在一些实施例中,TMEA 1是FAP并且TMEA 2是α5β1(或反之亦然)。在一些实施例中,TMEA 1是BAFF并且TMEA 2是IL-1R(或反之亦然)。在一些实施例中,TMEA 1是BAFF并且TMEA 2是VEGF-A(或反之亦然)。在一些实施例中,TMEA 1是BAFF并且TMEA 2是VEGFR(或反之亦然)。在一些实施例中,TMEA 1是BAFF并且TMEA 2是CSF1R(或反之亦然)。在一些实施例中,TMEA 1是BAFF并且TMEA 2是αvβ3(或反之亦然)。在一些实施例中,TMEA 1是BAFF并且TMEA 2是α5β1(或反之亦然)。在一些实施例中,TMEA 1是IL-1R并且TMEA 2是VEGF-A(或反之亦然)。在一些实施例中,TMEA 1是IL-1R并且TMEA 2是VEGFR(或反之亦然)。在一些实施例中,TMEA 1是IL-1R并且TMEA 2是CSF1R(或反之亦然)。在一些实施例中,TMEA 1是IL-1R并且TMEA 2是αvβ3(或反之亦然)。在一些实施例中,TMEA 1是IL-1R并且TMEA 2是α5β1(或反之亦然)。在一些实施例中,TMEA 1是VEGF-A并且TMEA 2是VEGFR(或反之亦然)。在一些实施例中,TMEA 1是VEGF-A并且TMEA 2是CSF1R(或反之亦然)。在一些实施例中,TMEA 1是VEGF-A并且TMEA 2是αvβ3(或反之亦然)。在一些实施例中,TMEA 1是VEGF-A并且TMEA 2是α5β1(或反之亦然)。在一些实施例中,TMEA 1是VEGFR并且TMEA 2是CSF1R(或反之亦然)。在一些实施例中,TMEA 1是VEGFR并且TMEA 2是αvβ3(或反之亦然)。在一些实施例中,TMEA 1是VEGFR并且TMEA 2是α5β1(或反之亦然)。在一些实施例中,TMEA 1是CSF1R并且TMEA 2是αvβ3(或反之亦然)。在一些实施例中,TMEA 1是CSF1R并且TMEA 2是α5β1(或反之亦然)。在一些实施例中,TMEA 1是αvβ3并且TMEA 2是α5β1(或反之亦然)。

[0818] TMEA ABM可以包含例如基于配体或抗体的部分。结合至TMEA的配体和抗体是本领域熟知的。在基于抗体的部分的情况下,所述抗TMEA抗体或抗原结合片段可以包含例如表21所示的抗体的CDR序列。在一些实施例中,所述抗TMEA抗体或其抗原结合结构域具有表21所示的抗体的重链和轻链可变区序列。

[0819]

表 21

示例性抗肿瘤微环境抗原抗体

靶标	**抗体名称和/或一个或多个参考和/或来源的实例**
APRIL	BION-1301；WO/2017/091683、WO/2016/113368、WO/2010/100056、WO/2007/039489 所述的任何抗 APRIL 抗体
FAP	Ostermann 等人, 2008, Clinical Cancer Research [临床癌症研究] 14:4584-4592 (FAP5), 美国专利公开号 2009/0304718；西罗珠单抗（参见例如, Hofheinz 等人, 2003, Oncology Research and Treatment [肿瘤学研究和治疗] 26(1):44-48）；

[0820]

表 21 示例性抗肿瘤微环境抗原抗体	
靶标	**抗体名称和/或一个或多个参考和/或来源的实例**
	和 Tran 等人, 2013, J Exp Med [实验医学杂志] 210(6):1125-1135。
BAFF	WO/2016/160476、WO/2016/039801、WO/2013/158577、WO/2006/025345 所述的任何抗 BAFF 抗体
IL-1R	ab106278（艾博抗公司（Abcam））；D1f3（艾博抗公司（Abcam））；ch2D8（创新生物实验室（Creative Biolabs））
VEGF-A	贝伐珠单抗；WO/2018/037001、WO/2018/037000、WO/2007/140534、WO/2015/166112 中所述的任何抗 VEGF-A 抗体
VEGFR	雷莫芦单抗 WO/2019/075270、WO/2017/117384、WO/2019/009879 所述的任何抗 VEFR 抗体
CSF1R	吉妥珠单抗；卡比利珠单抗；SNDX-6352；WO/2011/140249、WO/2014/036357、WO/2013/169264、WO/2011/070024、WO/2015/200089 中所述的任何抗 CSF1R 抗体
αvβ3	维他星（Vitaxin）；埃达组单抗；LM609；WO/1998/033919 中所述的任何抗 αvβ3 抗体
α5β1	伏洛昔单抗；WO/2009/100110 中所述的任何抗 α5β1 抗体

[0821] 7.9.TCR ABM

[0822] 本披露的第二MBM(例如BBM)可包含特异性结合至TCR复合物的组分的ABM4。所述TCR是二硫键连接的膜锚定异二聚体蛋白，其通常由作为与不变CD3链分子的复合物的部分表达的高可变α和β链组成。表达这一受体的T细胞被称为α:β(或αβ)T细胞，尽管少数T细胞(称为γδT细胞)表达替代的受体(由可变γ和δ链形成)。

[0823] 在一个实施例中，第二MBM包含特异性结合至CD3的ABM4。

[0824] 7.9.1.CD3 ABM

[0825] 第二MBM(例如BBM)可以包含特异性结合至CD3的ABM4。术语“CD3”是指T细胞受体的分化簇3共受体(或共受体复合物、或共受体复合物的多肽链)。NCBI登录P04234、P07766和P09693中提供了人CD3的多肽链的氨基酸序列。CD3蛋白质还可包括变体。CD3蛋白质还可包括片段。CD3蛋白质还包括CD3氨基酸序列的翻译后修饰。翻译后修饰包括但不限于N-连接的和O-连接的糖基化。

[0826] 在一些实施例中，第二MBM(例如BBM)可以包含ABM4，其为抗CD3抗体(例如，如在US 2016/0355600、WO 2014/110601、和WO 2014/145806中所述的)或其抗原结合结构域。表22A中提供了可以在MBM(例如BBM)中使用的示例性抗CD3 VH、VL和scFV序列。

[0827]

表 22A

CD3 结合物 – 可变结构域序列

结合结构域	链	序列	SEQ ID NO:
CD3-1	VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS	136
	VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEIN	137
CD3-2	VH	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSA	138
	VL	QAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	139
CD3-3	VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTSYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSSGYTKYNQKFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARWQDYDVYFDYWGQGTTLTVSS	140
	VL	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSSNPPTFGGGTKLETK	141
CD3-4	VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS	136
	VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWYQQKSGTSPKR	142

[0828]

表 22A

CD3 结合物 – 可变结构域序列

结合结构域	链	序列	SEQ ID NO:
		WIYDTSKVASGVPYRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQW SSNPLTFGSGTKLEIN	
CD3-5	VH	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGK GLEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNSKNTAFLQMDSLRPE DTGVYFCARYYDDHYCLDYWGQGTPVTVSS	143
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKAPKR WIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQWS SNPFTFGQGTKLQIT	144
CD3-6	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFKFSGYGMHWVRQAPGK GLEWVAVIWYDGSKKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARQMGYWHFDLWGRGTLVTVSS	145
	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPR LLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRS NWPPLTFGGGTKVEIK	146
CD3-7	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFISRDDSKNSLYLQMNSLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	147
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQ APRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALIGAQAEDEADYYCA LWYSNLWVFGGGTKLTVL	148
CD3-8	VH	DIKLQQSGAELARPGASVKMSCKTSGYTFTRYTMHWVKQRPGQG LEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSED SAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS	149
	VL	DIQLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWYQQKSGTSPKR WIYDTSKVASGVPYRFSGSGSGTSYSLISSMEAEDAATYYCQQWS SNPLTFGAGTKLELK	150
CD3-9	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFISRDDSKNSLYLQMNSLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	151
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQ APRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALIGAQAEDEADYYCA	148

[0829]

表 22A

CD3 结合物 – 可变结构域序列

结合结构域	链	序列	SEQ ID NO:
		LWYSNLWVFGGGTKLTVL	
CD3-10	VH	EVKLLESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKT EDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSA	152
	VL	QAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHL FTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCAL WYSNLWVFGGGTKLTVL	139
CD3-11	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKT EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLVTVSS	153
	VL	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQ APRGLIGGTKFLAPGTPQRFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYC VLWYSNRWVFGGGTKLTVL	154
CD3-12	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKT EDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS	155
	VL	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQ APRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYC VLWYSNRWVFGGGTKLTVL	156
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKT EDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL	157
CD3-13	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGQ GLEWMGYINPSRGYTNYNQKFKDRVTMTTDTSISTAYMELSRLRS DDTAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLVTVSS	158
	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMNWYQQKPGQAPRL LIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQWS SNPFTFGQGTKVEIK	159

[0830]

表 22A

CD3 结合物 – 可变结构域序列

结合结构域	链	序列	SEQ ID NO:
CD3-14	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVSRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARHGNFGNSYVSWFAYWGQGTMVTVSS	160
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQ APRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYY CALWYSNLWVFGGGTKLTVL	161
CD3-15	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKT EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	162
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQ APRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALTITGAQAEDEADYY CALWYSNLWVFGGGTKLTVL	163
CD3-16	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	164
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQ APRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYY CALWYSNLWVFGGGTKLTVL	165
CD3-17	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	166
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGK SPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYC ALWYSNHWVFGGGTKLTVL	167
CD3-18	VH	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGK GLEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNSKNTAFLQMDSLRPE DTGVYFCARYYDDHYCLDYWGQGTPVTVSS	143
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKAPKR WIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQWS SNPFTFGQGT	168
CD3-19	VH	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGK	169

[0831]

表 22A

CD3 结合物 – 可变结构域序列

结合结构域	链	序列	SEQ ID NO:
		GLEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNSKNTAFLQMDSLRPEDTGVYFCARYYDDHYSLDYWGQGTPVTVSS	
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKAPKRWIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQWSSNPFTFGQGT	168
CD3-20	VH	EVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNWVKQSHGKNLEWMGLINPYKGVSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSEDSAVYYCARSGYYGDSDWYFDVWGQGTTLTVFS	170
	VL	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIRNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSKFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFAGGTKLEIK	171
CD3-21	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	172
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	173
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	174
CD3-22	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	166
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	167
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA	175

[0832]

表 22A

CD3 结合物 – 可变结构域序列

结合结构域	链	序列	SEQ ID NO:
		EDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKP GSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSN YANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	
CD3-23	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	176
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGK SPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYC ALWYSNHWVFGGGTKLTVL	167
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKP GSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSN YANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	177
CD3-24	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFAYWGQGTLVTVSS	178
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGK SPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYC ALWYSNHWVFGGGTKLTVL	167
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKP GSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSN YANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	179
CD3-25	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFAYWGQGTLVTVSS	180

[0833]

表 22A

CD3 结合物 – 可变结构域序列

结合结构域	链	序列	SEQ ID NO:
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGK SPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYC ALWYSNHWVFGGGTKLTVL	167
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKP GSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSN YANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	181
CD3-26	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSS	182
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGK SPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYC ALWYSNHWVFGGGTKLTVL	167
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSSGKPGSGKP GSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSN YANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	183
CD3-27	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	184
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGK SPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYC ALWYSNHWVFGGGTKLTVL	167
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKP GSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSN	185

[0834]

表 22A

CD3 结合物 – 可变结构域序列

结合结构域	链	序列	SEQ ID NO:
		YANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	
CD3-28	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	164
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQ APRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYY CALWYSNLWVFGGGTKLTVL	165
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANW VQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTLSGAQP EDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH	186
CD3-129	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKT EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAHWGQGTLVTVSS	187
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSSNYANWVQQKPGQ APRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYY CALWYSNLWVFGGGTKLTVL	188
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKT EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAHWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSS NYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	189
CD3-130	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTAYLQMNSLKT EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	190
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQ APRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYF	173

[0835]

表 22A CD3 结合物 – 可变结构域序列			
结合结构域	链	序列	SEQ ID NO:
		CALWYSNLWVFGGGTKLTVL	
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTAYLQMNSLKT EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTS NYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALT LSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	191

[0836] 如由卡巴特编号方案(卡巴特等人,1991,Sequences of Proteins of Immunological Interest[具有免疫学重要性的蛋白质序列],第5版,公共卫生事业部,美国国立卫生研究院,马里兰州贝塞斯达市)、乔西亚编号方案(Al-Lazikani等人,1997,J.Mol.Biol[分子生物学杂志]273:927-948),以及卡巴特和乔西亚编号的组合定义的许多CD3结合物的CDR序列分别在表22B-22D中提供。

[0837]

表 22B CD3 结合物 – CDR 序列(根据卡巴特编号方案)							
结合结构域	链	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
CD3-1	VH	RYTMH	192	YINPSRGYTNYNQKFKD	212	YYDDHYCLDY	236
	VL	SASSSVSYMN	193	DTSKLAS	213	QQWSSNPFT	237
CD3-2	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKD	214	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-3	VH	SYTMH	196	YINPSSGYTKYNQKFKD	216	WQDYDVYFDY	240
	VL	RASSSVSYM	197	ATSNLAS	217	QQWSSNPPT	241

[0838]

表 22B

CD3 结合物 – CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

结合结构域	链	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
		H					
CD3-4	VH	RYTMH	192	YINPSRGYTNYNQKFKD	212	YYDDHYCLDY	236
	VL	RASSSVSYMN	198	DTSKVAS	218	QQWSSNPLT	242
CD3-5	VH	RYTMH	192	YINPSRGYTNYNQKVKD	219	YYDDHYCLDY	236
	VL	SASSSVSYMN	193	DTSKLAS	213	QQWSSNPFT	237
CD3-6	VH	GYGMH	199	VIWYDGSKKYYVDSVKG	220	QMGYWHFDL	243
	VL	RASQSVSSYLA	200	DASNRAT	221	QQRSNWPPLT	244
CD3-7	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYAD	222	VRHGNFGNSYVSWFAY	245
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-8	VH	RYTMH	192	YINPSRGYTNYNQKFKD	212	YYDDHYCLDY	236
	VL	RASSSVSYMN	198	DTSKVAS	218	QQWSSNPLT	242
CD3-9	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYAD	222	VRHGNFGNSYVSWFAY	245
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-10	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKD	214	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-11	VH	SYAMN	201	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWWAY	246

[0839]

表 22B

CD3 结合物 –CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

结合结构域	链	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
	VL	GSSTGAVTSGNYPN	202	GTKFLAP	224	VLWYSNRWV	247
CD3-12	VH	KYAMN	203	RIRSKYNNYATYYADSVKD	214	HGNFGNSYISYWAY	248
	VL	GSSTGAVTSGNYPN	202	GTKFLAP	224	VLWYSNRWV	247
CD3-13	VH	RYTMH	192	YINPSRGYTNYNQKFKD	212	YYDDHYCLDY	236
	VL	SASSSVSYMN	193	DTSKLAS	213	QQWSSNPFT	237
CD3-14	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKD	214	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-15	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKD	214	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-16	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-17	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGDSYVSWFAY	249
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-18	VH	RYTMH	192	YINPSRGYTNYNQKVKD	219	YYDDHYCLDY	236
	VL	SASSSVSYMN	193	DTSKLAS	213	QQWSSNPFT	237
CD3-19	VH	RYTMH	192	YINPSRGYTNYNQKV	219	YYDDHYSLDY	251

[0840]

表 22B

CD3 结合物 – CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

结合结构域	链	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
				KD			
	VL	SASSSVSYMN	193	DTSKLAS	213	QQWSSNPFT	237
CD3-20	VH	GYTMN	205	LINPYKGVSTYNQKFKD	225	SGYYGDSDWYFDV	252
	VL	RASQDIRNYLN	206	YTSRLH	226	QQGNTLPWT	253
CD3-21	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKD	214	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-22	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGDSYVSWFAY	249
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-23	VH	TYAMN	194	RIRSKANNYATYYADSVKG	227	HGNFGDSYVSWFAY	249
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-24	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGDEYVSWFAY	254
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-25	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGDPYVSWFAY	255
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-26	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGDSYVSWFDY	256
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250

[0841]

表 22B

CD3 结合物 – CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

结合结构域	链	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
CD3-27	VH	TYAMS	207	RIRSKYNNYATYYAD SVKG	223	HGNFGDSYVS WFAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-28	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYAD SVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-29	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYAD SVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-30	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYAD SVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-31	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYAD SVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-32	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYAD SVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-33	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYAD SVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-34	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYAD SVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239

[0842]

表 22B

CD3 结合物 – CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

结合结构域	链	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
		SNYAN					
CD3-35	VH	TYAMH	208	RIRSKYNNYATYYAD SVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-36	VH	TYAMS	207	RIRSKYNNYATYYAD SVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-37	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYAD SVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-38	VH	TYAMN	194	RIRSKANNYYATYYA DSVKG	228	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-39	VH	TYAMN	194	RIRSKANSYATYYAD SVKG	229	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-40	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATAYAD SVKG	230	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-41	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYAD SVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-42	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYAD SVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238

[0843]

表 22B

CD3 结合物 – CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

结合结构域	链	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-43	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-44	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-45	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-46	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-47	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-48	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-49	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-50	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYAD	223	HGNFGDSYVS	249

[0844]

表 22B

CD3 结合物 –CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

结合结构域	链	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
				SVKG		WFAY	
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-51	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGQSYVSWFAY	257
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-52	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-53	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFDY	258
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-54	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-55	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-56	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-57	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239

[0845]

表 22B

CD3 结合物 – CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

结合结构域	链	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
CD3-58	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-59	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-60	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTSSNYAN	209	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-61	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTSGHYAN	210	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-62	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	DTNKRAP	231	ALWYSNLWV	239
CD3-63	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNNRAP	232	ALWYSNLWV	239
CD3-64	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAS	233	ALWYSNLWV	239
CD3-65	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTT	204	GTSNKHS	234	ALWYSNLWV	239

[0846]

表 22B

CD3 结合物 – CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

结合结构域	链	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
		SNYAN					
CD3-66	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYAD SVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-67	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYAD SVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-68	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYAD SVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-69	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYAD SVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-70	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYAD SVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-71	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYAD SVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-72	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYAD SVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-73	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYAD SVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238

[0847]

表 22B

CD3 结合物 –CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

结合结构域	链	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	LLWYSNLWV	259
CD3-74	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-75	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-76	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-77	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	KSSTGAVTTSNYAN	211	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-78	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-79	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-80	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-81	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYAD	223	HGNFGNSYVS	238

[0848]

表 22B

CD3 结合物 – CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

结合结构域	链	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
				SVKG		WFAY	
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-82	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-83	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-84	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-85	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-86	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-87	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGDSYVSWFAY	249
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-88	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGDSYVSWFAY	249
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239

[0849]

表 22B

CD3 结合物 – CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

结合结构域	链	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
CD3-89	VH	TYAMN	194	RIRSKANNYATYYADSVKG	227	HGNFGDSYVSWFAY	249
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-90	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGDSYVSWFDY	256
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-91	VH	TYAMS	207	RIRSKANNYATYYADSVKG	227	HGNFGDSYVSWFDY	256
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-92	VH	TYAMN	194	RIRSNGGYSTYYADSVKG	235	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-93	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-94	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-95	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-96	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTT	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250

[0850]

表 22B

CD3 结合物 – CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

结合结构域	链	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
		SNYAN					
CD3-97	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYAD SVKG	223	HGNFGDSYVS WFAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-98	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYAD SVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-99	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYAD SVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-100	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYAD SVKG	223	HGNFGDSYVS WFAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-101	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYAD SVKG	223	HGNFGDSYVS WFAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-102	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYAD SVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-103	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYAD SVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-104	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYAD SVKG	223	HGNFGDSYVS WFAY	249

[0851]

表 22B

CD3 结合物 – CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

结合结构域	链	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-105	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGDSYVSWFAY	249
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-106	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-107	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-108	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGDSYVSWFAY	249
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-109	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGDSYVSWFAY	249
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-110	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-111	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-112	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYAD	223	HGNFGDSYVS	249

[0852]

表 22B

CD3 结合物 – CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

结合结构域	链	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
				SVKG		WFAY	
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-113	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGDSYVSWFAY	249
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-114	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-115	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-116	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGDSYVSWFAY	249
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-117	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGDSYVSWFAY	249
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-118	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-119	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250

[0853]

表 22B

CD3 结合物 – CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

结合结构域	链	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
CD3-120	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGDSYVSWFAY	249
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-121	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGDSYVSWFAY	249
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-122	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-123	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-124	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGDSYVSWFAY	249
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-125	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGDSYVSWFAY	249
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-126	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-127	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTT	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250

[0854]

表 22B

CD3 结合物 – CDR 序列（根据卡巴特编号方案）

结合结构域	链	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
		SNYAN					
CD3-128	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGDSYVSWFAY	249
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-129	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKD	214	HGNFGNSYVSWFAH	260
	VL	GSSTGAVTSSNYAN	209	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-130	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKD	214	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239

[0855]

表 22C

CD3 结合物 – CDR 序列（根据乔西亚编号方案）

结合结构域	链	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
CD3-1	VH	GYTFTRY	261	NPSRGY	274	YYDDHYCLDY	236
	VL	SSSVSY	262	DTS	275	WSSNPF	286
CD3-2	VH	GFTFNTY	263	RSKYNNYA	276	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	STGAVTTSNY	264	GTN	277	WYSNLW	287
CD3-3	VH	GYTFTSY	265	NPSSGY	278	WQDYDVYFDY	240
	VL	SSSVSY	262	ATS	279	WSSNPP	288
CD3-4	VH	GYTFTRY	261	NPSRGY	274	YYDDHYCLDY	236
	VL	SSSVSY	262	DTS	275	WSSNPL	289
CD3-5	VH	GYTFTRY	261	NPSRGY	274	YYDDHYCLDY	236
	VL	SSSVSY	262	DTS	275	WSSNPF	286

[0856]

表 22C

CD3 结合物 – CDR 序列（根据乔西亚编号方案）

结合结构域	链	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
CD3-6	VH	GFKFSGY	266	WYDGSK	280	QMGYWHFDL	243
	VL	SQSVSSY	267	DAS	281	RSNWPPL	290
CD3-7	VH	GFTFSTY	268	RSKYNNYAT	282	HGNFGNSYVSWFA	291
	VL	STGAVTTSNY	264	GTN	277	WYSNLW	287
CD3-8	VH	GYTFTRY	261	NPSRGY	274	YYDDHYCLDY	236
	VL	SSSVSY	262	DTS	275	WSSNPL	289
CD3-9	VH	GFTFNTY	263	RSKYNNYAT	282	HGNFGNSYVSWFA	291
	VL	STGAVTTSNY	264	GTN	277	WYSNLW	287
CD3-10	VH	GFTFNTY	263	RSKYNNYA	276	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	STGAVTTSNY	264	GTN	277	WYSNLW	287
CD3-11	VH	GFTFNSY	269	RSKYNNYA	276	HGNFGNSYVSWWAY	246
	VL	STGAVTSGNY	270	GTK	283	WYSNRW	292
CD3-12	VH	GFTFNKY	271	RSKYNNYA	276	HGNFGNSYISYWAY	248
	VL	STGAVTSGNY	270	GTK	283	WYSNRW	292
CD3-13	VH	GYTFTRY	261	NPSRGY	274	YYDDHYCLDY	236
	VL	SSSVSY	262	DTS	275	WSSNPF	286
CD3-14	VH	GFTFSTY	268	RSKYNNYA	276	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	STGAVTTSNY	264	GTN	277	WYSNLW	287
CD3-15	VH	GFTFNTY	263	RSKYNN	276	HGNFGNSYVS	238

[0857]

表 22C

CD3 结合物 – CDR 序列（根据乔西亚编号方案）

结合结构域	链	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
				YA		WFAY	
	VL	STGAVTTSNY	264	GTN	277	WYSNLW	287
CD3-16	VH	GFTFNTY	263	RSKYNNYA	276	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	STGAVTTSNY	264	GTN	277	WYSNLW	287
CD3-17	VH	GFTFSTY	268	RSKYNNYA	276	HGNFGDSYVSWFAY	249
	VL	STGAVTTSNY	264	GTN	277	WYSNHW	293
CD3-18	VH	GYTFTRY	261	NPSRGY	274	YYDDHYCLDY	236
	VL	SSSVSY	262	DTS	275	WSSNPF	286
CD3-19	VH	GYTFTRY	261	NPSRGY	274	YYDDHYSLDY	251
	VL	SSSVSY	262	DTS	275	WSSNPF	286
CD3-20	VH	GYSFTGY	272	NPYKGV	284	SGYYGDSDWYFDV	252
	VL	SQDIRNY	273	YTS	285	GNTLPW	294
CD3-21	VH	GFTFNTY	263	RSKYNNYA	276	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239

[0858]

表 22D

CD3 结合物 – CDR 序列（根据卡巴特和乔西亚编号方案的组合）

结合结构域	链	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
CD3-1	VH	GYTFTRYTMH	295	YINPSRGYTNYNQKFKD	212	YYDDHYCLDY	236
	VL	SASSSVS	193	DTSKLAS	213	QQWSSNPFT	237

[0859]

表 22D

CD3 结合物 –CDR 序列（根据卡巴特和乔西亚编号方案的组合）

结合结构域	链	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
		YMN					
CD3-2	VH	GFTFNTYAMN	296	RIRSKYNNYATYYADSVKD	214	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-3	VH	GYTFTSYTMH	297	YINPSSGYTKYNQKFKD	216	WQDYDVYFDY	240
	VL	RASSSVSYMH	197	ATSNLAS	217	QQWSSNPPT	241
CD3-4	VH	GYTFTRYTMH	295	YINPSRGYTNYNQKFKD	212	YYDDHYCLDY	236
	VL	RASSSVSYMN	198	DTSKVAS	218	QQWSSNPLT	242
CD3-5	VH	GYTFTRYTMH	295	YINPSRGYTNYNQKVKD	219	YYDDHYCLDY	236
	VL	SASSSVSYMN	193	DTSKLAS	213	QQWSSNPFT	237
CD3-6	VH	GFKFSGYGMH	298	VIWYDGSKKYYVDSVKG	220	QMGYWHFDL	243
	VL	RASQSVSSYLA	200	DASNRAT	221	QQRSNWPPLT	244
CD3-7	VH	GFTFSTYAMN	299	RIRSKYNNYATYYADSVK	303	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-8	VH	GYTFTRYTMH	295	YINPSRGYTNYNQKFKD	212	YYDDHYCLDY	236
	VL	RASSSVSYMN	198	DTSKVAS	218	QQWSSNPLT	242
CD3-9	VH	GFTFNTYAMN	296	RIRSKYNNYATYYADSVK	303	HGNFGNSYVSWFAY	238

[0860]

表 22D

CD3 结合物 –CDR 序列（根据卡巴特和乔西亚编号方案的组合）

结合结构域	链	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-10	VH	GFTFNTYAMN	296	RIRSKYNNYATYYADSVKD	214	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-11	VH	GFTFNSYAMN	300	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWWAY	246
	VL	GSSTGAVTSGNYPN	202	GTKFLAP	224	VLWYSNRWV	247
CD3-12	VH	GFTFNKYAMN	301	RIRSKYNNYATYYADSVKD	214	HGNFGNSYISYWAY	248
	VL	GSSTGAVTSGNYPN	202	GTKFLAP	224	VLWYSNRWV	247
CD3-13	VH	GYTFTRYTMH	295	YINPSRGYTNYNQKFKD	212	YYDDHYCLDY	236
	VL	SASSSVSYMN	193	DTSKLAS	213	QQWSSNPFT	237
CD3-14	VH	GFTFSTYAMN	299	RIRSKYNNYATYYADSVKD	214	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-15	VH	GFTFNTYAMN	296	RIRSKYNNYATYYADSVKD	214	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-16	VH	GFTFNTYAMN	296	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-17	VH	GFTFSTY	299	RIRSKYNNYATYY	223	HGNFGDSYV	249

[0861]

表 22D

CD3 结合物 –CDR 序列（根据卡巴特和乔西亚编号方案的组合）

结合结构域	链	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
		AMN		ADSVKG		SWFAY	
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-18	VH	GYTFTRY TMH	295	YINPSRGYTNYN QKVKD	219	YYDDHYCLDY	236
	VL	SASSSVS YMN	193	DTSKLAS	213	QQWSSNPFT	237
CD3-19	VH	GYTFTRY TMH	295	YINPSRGYTNYN QKVKD	219	YYDDHYSLDY	251
	VL	SASSSVS YMN	193	DTSKLAS	213	QQWSSNPFT	237
CD3-20	VH	GYSFTGY TMN	302	LINPYKGVSTYNQ KFKD	225	SGYYGDSDW YFDV	252
	VL	RASQDIR NYLN	206	YTSRLHS	304	QQGNTLPWT	253

[0862] 在一些实施例中,MBM(例如BBM)可以包含CD3 ABM,所述CD3 ABM包含如由卡巴特编号定义的CD3-1至CD3-130中任一项的CDR(例如,如表22B所示)。在其他实施例中,MBM(例如BBM)可以包含CD3 ABM,所述CD3 ABM包含如由乔西亚编号定义的CD3-1至CD3-130中任一项的CDR(例如,如表22C所示)。在又其他实施例中,MBM(例如BBM)可以包含CD3 ABM,所述CD3 ABM包含如由卡巴特和乔西亚编号的组合定义的CD3-1至CD3-130中任一项的CDR(例如,如表22D所示)。

[0863] 在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-1的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-2的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-3的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-4的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-5的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-6的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-7的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-8的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-9的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-10的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-11的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-12的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-13的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-14的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-15的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-16的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-17的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-18的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-19的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-20的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-21的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-22的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-23的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包

含CD3-24的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-25的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-26的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-27的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-28的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-29的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-30的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-31的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-32的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-33的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-34的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-35的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-36的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-37的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-38的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-39的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-40的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-41的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-42的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-43的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-44的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-45的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-46的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-47的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-48的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-49的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-50的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-51的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-52的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-53的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-54的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-55的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-56的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-57的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-58的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-59的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-60的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-61的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-62的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-63的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-64的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-65的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-66的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-67的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-68的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-69的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-70的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-71的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-72的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-73的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-74的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-75的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-76的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-77的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-78的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-79的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-80的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-81的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-82的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-83的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-84的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-85的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-86的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-87的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-88的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-89的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-90的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-91的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-92的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-93的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-94的CDR序列。在一些实施例中,CD3

ABM包含CD3-95的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-96的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-97的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-98的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-99的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-100的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-101的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-102的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-103的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-104的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-105的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-106的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-107的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-108的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-109的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-110的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-111的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-112的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-113的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-114的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-115的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-116的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-117的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-118的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-119的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-120的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-121的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-122的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-123的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-124的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-125的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-126的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-127的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-128的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-129的CDR序列。在一些实施例中,CD3 ABM包含CD3-130的CDR序列。

[0864] MBM(例如,BBM)可包含CD3-1至CD3-130中任一项的完整重和轻可变序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含CD3-1的VH和VL序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含CD3-1的VH和VL序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含CD3-2的VH和VL序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含CD3-3的VH和VL序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含CD3-4的VH和VL序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含CD3-5的VH和VL序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含CD3-6的VH和VL序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含CD3-7的VH和VL序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含CD3-8的VH和VL序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含CD3-9的VH和VL序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含CD3-10的VH和VL序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含CD3-11的VH和VL序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含CD3-12的VH和VL序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含CD3-13的VH和VL序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含CD3-14的VH和VL序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含CD3-15的VH和VL序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含CD3-16的VH和VL序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含CD3-17的VH和VL序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含CD3-18的VH和VL序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含CD3-19的VH和VL序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含CD3-20的VH和VL序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含CD3-21的VH和VL序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含CD3-22的VH和VL序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含CD3-23的VH和VL序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含CD3-24的VH和VL序列。在一些实施例中,

MBM包含CD3 ABM,其包含CD3-25的VH和VL序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含CD3-26的VH和VL序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含CD3-27的VH和VL序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含CD3-28的VH和VL序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含CD3-129的VH和VL序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含CD3-130的VH和VL序列。

[0865] 除了表22B-22D中所述的CDR组(即,针对CD3-1至CD3-130中每个的六个CDR的组),本披露提供了变体CDR组。在一个实施例中,只要所述CD3 ABM仍然能够结合至所述靶抗原,一组6个CDR与表22B-22D中所述的CDR组可以具有1、2、3、4或5个氨基酸变化,如通过Biacore、表面等离子体共振(SPR)和/或BLI(生物膜层干涉技术,例如,Octet测定)测定中的至少一种所测量的。

[0866] 除了披露于表22A中的可变重和可变轻结构域(其形成了针对CD3的ABM),本披露提供了变体VH和VL结构域。在一个实施例中,只要所述ABM仍然能够结合至靶抗原,则变体VH和VL结构域各自与表22A所示的VH和VL结构域可以具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸的变化,如通过Biacore、表面等离子体共振(SPR)和/或BLI(生物膜层干涉技术,例如,Octet测定)测定中的至少一种所测量的。在另一个实施例中,只要所述ABM仍然能够结合至所述靶抗原,则变体VH和VL与披露于表22A中的各个VH或VL是至少90%、95%、97%、98%或99%同一的,如通过Biacore、表面等离子体共振(SPR)和/或BLI(生物膜层干涉技术,例如,Octet测定)测定中的至少一种所测量的。

[0867] 在一些实施例中,第二MBM(例如BBM)可以包含ABM4,其是CD3结合分子或其抗原结合结构域,如WO 2020/052692中所述,其内容通过引用以其全文并入本文中。WO 2020/052692(通过引用以其全文并入本文中)的表1A-1J-2列出了可用于本披露的MBM中的CD3结合分子的示例性序列。

[0868] 在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含选自WO 2020/052692的表1A所示的那些的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含选自WO 2020/052692的表1B所示的那些的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含选自WO 2020/052692的表1C所示的那些的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含WO 2020/052692的表1D-1所示的任一结合物的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列以及WO 2020/052692的表1D-2所示的相应CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含WO 2020/052692的表1E-1所示的任一结合物的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列以及WO 2020/052692的表1E-2所示的相应CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含WO 2020/052692的表1F-1所示的任一结合物的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列以及WO 2020/052692的表1F-2所示的相应CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含WO 2020/052692的表1G-1所示的任一结合物的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列以及WO 2020/052692的表1G-2所示的相应CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含WO 2020/052692的表1H-1所示的任一结合物的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列以及WO 2020/052692的表1H-2所示的相应CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含WO 2020/052692的表1I-1所示的任一结合物的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列以及WO

2020/052692的表1I-2所示的相应CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。在一些实施例中,MBM包含CD3 ABM,其包含WO 2020/052692的表1J-1和1J-2所示的任一结合物的VH和/或VL序列。

[0869] 在一些实施例中,特异性结合至人CD3的所述抗原结合结构域是基于非免疫球蛋白的并且相反地,衍生自非抗体支架蛋白,例如第7.2.2节所述的非抗体支架蛋白之一。在实施例中,特异性结合至人CD3的抗原结合结构域包含WO 2017/013136中所述的Affilin-144160。Affilin-144160具有以下氨基酸序列:

[0870] MQIFVKTLTGKTITLEVEPSDTIENVKAKIQDKEGIPPDQQWLWFAGKQLEDGRTLSDYNIQKESTLKLWLVDKAAMQIFVYTRTGKTITLEVEPSDTIENVKAKIQDKEGIPPDQQRLIWAGKQLEDGRTLSDYNIALESGLHLVLRLRAA(SEQ ID NO:1319)。

[0871] 7.9.2.TCR-α/βABM

[0872] 本披露的MBM(例如,BBM)可以包含特异性结合至TCR-α链、TCR-β链或TCR-αβ二聚体的ABM4。示例性抗TCR-α/β抗体是已知的(参见例如,US 2012/0034221;Borst等人,1990,Hum Immunol.[人类免疫学]29(3):175-88(描述了抗体BMA031))。表23中提供了抗体BMA031的VH、VL、和卡巴特CDR序列。

[0873]

表 23

BMA031 序列

结构域	序列	SEQ ID NO:
BMA031 CDR-H1	KASGYKFTSYVMH	306
BMA031 CDR-H2	YINPYNDVTKYNEKFK	307
BMA031 CDR-H3	GSYYDYDGFVY	308
BMA031 CDR-L1	SATSSVSYMH	309
BMA031 CDR-L2	DTSKLAS	213
BMA031 CDR-L3	QQWSSNPLT	242
BMA031 VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDVTKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVHYCARGSYYDYDGFVYWGQGTLVTVSA	310
BMA031 VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSATSSVSYMHWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGAGTKLELK	311

[0874] 在实施例中,ABM4可以包含抗体BMA031的CDR序列。在其他实施例中,ABM4可以包含抗体BMA031的VH和VL序列。

[0875] 7.9.3.TCR-γ/δABM

[0876] MBM(例如BBM)可以包含特异性结合至TCR-γ链、TCR-δ链、或TCR-γδ二聚体的ABM4。示例性抗TCR-γ/δ抗体是已知的(参见例如,美国专利号5,980,892(描述了δTCS1,其通过以登录号HB 9578保藏于ATCC的杂交瘤产生))。

[0877] 7.10.次级T细胞信号传导分子ABM

[0878] 第二MBM(例如,BBMs)可以包含特异性结合至次级T细胞信号传导分子的ABM4。示

例性次级T细胞信号传导分子包括CD27、CD28、CD30、CD40L、CD150、CD160、CD226、CD244、BTLA、BTN3A1、B7-1、CTLA4、DR3、GITR、HVEM、ICOS、LAG3、LAIR1、LIGHT、OX40、PD1、PDL1、PDL2、TIGIT、TIM1、TIM2、TIM3、VISTA、CD70和4-1BB。

[0879] ABM4可包含例如表24中鉴定的抗体的CDR或VH和/或VL序列。

[0880]

表 24

示例性次级 T 细胞信号传导分子抗体

靶标	抗体名称和/或一个或多个参考和/或来源的实例
CD27	WO/2012/004367、WO/2014/140374、WO/2011/130434 所述的任何 CD27 抗体
CD28	WO/2004/041866、US 6,987,171、WO/2002/030459、WO/2016/054218 所述的任何 CD28 抗体
CD30	WO/2003/059282、WO/2006/089232、WO/2007/040653、WO/2007/084672 所述的任何 CD30 抗体；达雷木单抗（百时美施贵宝公司（BMS））；本妥昔单抗（西雅图遗传学公司（Seattle Genetics））；
CD40L	美国专利号 9,228,018、US 2003/0099642、WO/2013/056068、US 2003/0099642、WO/2016/040571 中所述的任何 CD40L 抗体；24-31（博奇公司（BioLegend））；ab52750（艾博抗公司（Abcam））；ab47204（艾博抗公司（Abcam））；CDP7657（UCB 制药公司（UCB Pharma））；卢普利珠单抗（ruplizumab）（百健公司（Biogen））；
CD150	ab82228（艾博抗公司（Abcam））；ab130423（艾博抗公司（Abcam））；MA5-29571（英杰公司（Invitrogen））；A12 (7D4)（英杰公司（Invitrogen））；IPO-3（英杰公司（Invitrogen））
CD160	WO/2018/077926 中所述的任何 CD160 抗体；BY55（博奇公司（BioLegend））；RB01（R&D 系统公司（R&D Systems））
CD226	ab33397（艾博抗公司（Abcam））；DX11（伯乐公司（Bio-Rad））
CD244	2B4.69（英杰公司（Invitrogen））；AB_1279194（博奇公司（BioLegend））；
BTLA	WO/2011/014438、WO/2010/106051、WO/2018/213113、WO/2008/076560、WO/2017/144668 中所述的任何 BTLA 抗体
BTN3A1	MAB7136（R&D 系统公司（R&D Systems））；BT3.1（诺维斯生物公司（Novus Biologicals））；4E1B9（艾博抗公司（Abcam））
B7-1	WO/2001/030377、WO/2017/105091 中所述的任何 B7-1 抗体
CTLA4	WO/2007/113648、WO/2016/130986、WO/2018/165895、WO/2017/198212、WO/2001/054732、WO/2017/106372、WO/2018/202649、US 7,034,121 中所述

[0881]

表 24 示例性次级 T 细胞信号传导分子抗体	
靶标	**抗体名称和/或一个或多个参考和/或来源的实例**
	的任何 CTLA4 抗体；伊匹单抗（百时美施贵宝公司（BMS））
DR3	US 7,708,996、WO/2011/106707、US 8,105,589 中所述的任何 DR3 抗体
GITR	US 7,812,135、WO/2011/028683、WO/2017/156058、WO/2017/214548、WO/2007/133822、WO/2018/089628、WO/2017/096189、WO/2018/158658 中所述的任何 GITR 抗体；MK-1248（默克公司（Merck））；MK-4166（默克公司（Merck））；AMG 228（安进公司（Amgen））；INCAGN01876（因赛特公司（Incyte））；BMS-986156（百时美施贵宝公司（BMS））；TRX518（飞跃制药公司(Leap Therapeutics)）；MEDI1873（米迪缪尼公司(MedImmune)）；MEDI6469（米迪缪尼公司(MedImmune)）；GWN323（诺华公司(Novartis)）；
HVEM	MAB3561（R&D 系统公司（R&D Systems））；HMHV-1B18（绝对抗体公司（Absolute Antibody））；
ICOS	WO/2019/122884、WO/2016/154177、WO/2018/029474、WO/2016/154177、WO/2019/122882、WO/2012/131004、WO/2018/187613、WO/2012/131004、WO/2018/025221 中所述的任何 ICOS 抗体；JTX-2011（Jounce 制药公司(Jounce Therapeutics)）；GSK3359609（葛兰素史克公司（GSK））；MEDI-570（米迪缪尼公司（MedImmune））；
LAG3	WO/2017/015560、WO/2018/185043、WO/2018/208868、US 9,902,772 中所述的任何 LAG3 抗体；LAG525（诺华公司（Novartis））、Sym022（Symphogen 公司）、瑞拉利单抗（relatlimab）（百时美施贵宝公司（BMS））、TSR-033（特萨罗公司（Tesaro））
LAIR1	AF2664（R&D 系统公司（R&D Systems））；MAB2664（R&D 系统公司（R&D Systems））
LIGHT	WO/2008/027338、WO/2010/111180、WO/2015/107331、US 8,058,402、US 10,259,880、US 2012/0100074、US 9,771,419 中所述的任何 LIGHT 抗体 AEVI 002（Aevi 基因组医学公司（Aevi Genomic Medicine））
OX40	WO/2010/096418、WO/2013/038191、WO/2018/089628、WO/2018/202649、WO/2013/068563、WO/2016/196228、WO/2014/148895、WO/2013/008171、WO/2018/002339 中所述的任何 OX40 抗体；MEDI6469（米迪缪尼公司（MedImmune））、PF-04518600（辉瑞公司（Pfizer））、BMS 986178（百

[0882]

表 24 示例性次级 T 细胞信号传导分子抗体	
靶标	**抗体名称和/或一个或多个参考和/或来源的实例**
	时美施贵宝公司（BMS））；MOXR0916（基因泰克公司（Genentech））；MEDI6383（米迪缪尼公司（MedImmune））；MEDI0562（米迪缪尼公司（MedImmune））；INCAGN01949（因赛特公司（Incyte））；GSK3174998（葛兰素史克公司（GSK））；
PD1	WO/2018/025221、WO/2018/185043、WO/2017/125815、WO/2011/110604、WO/2017/133540、WO/2018/068336、WO/2017/025016、WO/2017/132827、WO/2017/024465、WO/2017/055404、WO/2016/014688、WO/2016/106159、WO/2018/020476、WO/2018/028383、WO/2018/053106、WO/2015/112800、WO/2018/034226、WO/2017/166804、WO/2017/025051、WO/2016/068801、WO/2017/058115、WO/2018/091661、WO/2017/055547、WO/2014/179664、WO/2010/029435、WO/2010/029434 中所述的任何 PD1 抗体；派姆单抗（pembrolizumab）（默克公司（Merck））、纳武单抗（nivolumab）（百时美施贵宝公司(BMS))、西米普利单抗(cemiplimab)(再生元公司(Regeneron))、多塔利单抗（dostarlimab）（葛兰素史克公司（GSK））；TSR-042（特萨罗公司(Tesaro))；信迪利单抗(sintilimab)(礼来公司(Eli Lilly))；MEDI0680（米迪缪尼公司（MedImmune））；斯巴达珠单抗（spartalizumab）（诺华公司（Novartis））
PDL1	WO/2019/122882、WO/2019/114235、WO/2018/162749、WO/2017/020858、WO/2016/111645、WO/2017/020291、WO/2017/220990、WO/2015/112805、WO/2016/022630、WO/2018/034225、WO/2017/196867、WO/2017/161976、WO/2016/197367、WO/2018/181064、WO/2015/181342、WO/2018/080812、WO/2015/195163、WO/2019/129211 中所述的任何 PDL1 抗体；阿替利珠单抗（atezolizumab）（基因泰克公司（Genentech））；阿维鲁单抗（avelumab）（辉瑞公司（Pfizer））；度伐利尤单抗（durvalumab）（米迪缪尼公司（MedImmune））；LY3300054（礼来公司（Eli Lilly））；
PDL2	WO/2010/036959、WO/2014/022758、WO/2017/053250 中所述的任何 PDL2 抗体
TIGIT	WO/2018/160704、WO/2016/028656、WO/2017/152088、WO/2019/023504、WO/2016/106302、WO/2018/033798、WO/2018/204363、WO/2019/129221、

[0883]

表 24 示例性次级 T 细胞信号传导分子抗体	
靶标	**抗体名称和/或一个或多个参考和/或来源的实例**
	WO/2019/062832、WO/2019/129261、WO/2017/037707 中所述的任何 TIGIT 抗体；艾替利单抗（etigilimab）（安科医疗公司（OncoMed））、替瑞利尤单抗（tiragolumab）（基因泰克公司（Genentech））、AB154（阿库斯生物科学公司（Arcus Biosciences））
TIM1	WO/2013/078089、WO/2004/084823、WO/2007/059082 中所述的任何 TIM1 抗体
TIM2	RMT2-14（绝对抗体公司（Absolute Antibody））；RM0134-5B23（诺维斯生物公司（Novus Biologicals））；ab86480（艾博抗公司（Abcam））
TIM3	WO/2017/055404、WO/2016/144803、WO/2019/009727 WO/2018/039020、WO/2011/155607 WO/2016/068802、WO/2016/068803、WO/2013/006490、WO/2018/013818、WO/2017/178493、WO/2018/036561、WO/2018/036561、WO/2015/117002、WO/2017/079115、WO/2019/023410、WO/2018/126233、WO/2017/205721 中所述的任何 TIM3 抗体；TSR-022（特萨罗公司（Tesaro））；LY3321367（礼来公司（Eli Lilly））；MBG453（诺华公司（Novartis））
VISTA	WO/2017/137830、WO/2016/207717、WO/2015/097536、WO/2019/078699、WO/2017/181109、WO/2017/181139、WO/2018/237287、WO/2017/175058 中所述的任何 VISTA 抗体；HMBD-002（蜂鸟生物科学公司（Hummingbird Bioscience））
CD70	WO/2007/038637、WO/2008/074004、WO/2012/123586、WO/2014/158821、WO/2017/138471、WO/2018/15218、WO/2019/152705 中所述的任何 CD70 抗体；ARGX-110（阿根思公司（Argenx））；SGN-CD70A（西雅图遗传学公司（Seattle Genetics））；MDX-1203（Medarex 公司）
4-1BB	WO/2019/072274、WO/2004/010947、WO/2005/035584、WO/2019/091436、WO/1996/029348、WO/2000/029445、WO/1996/032495、WO/2017/130076、WO/2015/179236 中所述的任何 4-1BB 抗体；乌托鲁单抗（utomilumab）（辉瑞公司（Pfizer））；乌瑞芦单抗（urelumab）（百时美施贵宝公司（BMS））

[0884] 在一些实施例中，ABM4特异性结合至CD27。在一些实施例中，ABM4特异性结合至CD28。在一些实施例中，ABM4特异性结合至CD30。在一些实施例中，ABM4特异性结合至CD40L。在一些实施例中，ABM4特异性结合至CD150。在一些实施例中，ABM4特异性结合至CD160。在一些实施例中，ABM4特异性结合至CD226。在一些实施例中，ABM4特异性结合至CD244。在一些实施例中，ABM4特异性结合至BTLA。在一些实施例中，ABM4特异性结合至BTN3A1。在一些实施例中，ABM4特异性结合至B7-1。在一些实施例中，ABM4特异性结合至CTLA4。在一些实施例中，ABM4特异性结合至DR3。在一些实施例中，ABM4特异性结合至GITR。

在一些实施例中,ABM4特异性结合至HVEM。在一些实施例中,ABM4特异性结合至ICOS。在一些实施例中,ABM4特异性结合至LAG3。在一些实施例中,ABM4特异性结合至LAIR1。在一些实施例中,ABM4特异性结合至LIGHT。在一些实施例中,ABM4特异性结合至OX40。在一些实施例中,ABM4特异性结合至PD1。在一些实施例中,ABM4特异性结合至PDL1。在一些实施例中,ABM4特异性结合至PDL2。在一些实施例中,ABM4特异性结合至TIGIT。在一些实施例中,ABM4特异性结合至TIM1。在一些实施例中,ABM4特异性结合至TIM2。在一些实施例中,ABM4特异性结合至TIM3。在一些实施例中,ABM4特异性结合至VISTA。在一些实施例中,ABM4特异性结合至CD70。在一些实施例中,ABM4特异性结合至4-1BB。

[0885] 7.11.核酸和宿主细胞

[0886] 在另一方面,本披露提供了编码本披露的MBM(例如BBM)的核酸(即,多核苷酸)。在一些实施例中,所述MBM由单个核酸编码。在其他实施例中,所述MBM由多个(例如两个、三个、四个或更多个)核酸编码。

[0887] 单个核酸可以编码包含单一多肽链的MBM、包含两条或更多条多肽链的MBM、或包含多于两条多肽链的MBM的一部分(例如,单个核酸可以编码包含三条、四条或更多条多肽链的BBM的两条多肽链,或包含四条或更多条多肽链的BBM的三条多肽链)。对于表达的单独控制,编码两条或更多条多肽链的可以读框可以在单独的转录调节元件(例如,启动子和/或增强子)的控制下。编码两个或更多个多肽的可以读框还可以通过相同的转录调节元件控制,并且通过内部核糖体进入位点(IRES)序列分离,以允许翻译进不同多肽中。

[0888] 在一些实施例中,包含两条或更多条多肽链的MBM由两种或更多种核酸编码。编码MBM的核酸的数量可以等于或小于MBM中多肽链的数量(例如,当多于一条多肽链被单个核酸编码时)。

[0889] 所述核酸可以是DNA或RNA(例如,mRNA)。

[0890] 在另一方面,本披露提供了宿主细胞和含有本披露的核酸的载体。所述核酸可存在于单一载体或不同载体中,所述载体存在于相同宿主细胞或不同宿主细胞中,如下文中更详细地所述的。

[0891] 7.11.1.载体

[0892] 本披露提供了包含核苷酸序列的载体,所述核苷酸序列编码本文所述的MBM(例如BBM)或MBM组分。在一个实施例中,所述载体包含编码本文所述的基于免疫球蛋白的ABM的核苷酸。在一个实施例中,所述载体包含编码本文所述的Fc结构域的核苷酸。在一个实施例中,所述载体包含编码本文所述的基于重组非免疫球蛋白的ABM的核苷酸。载体可以编码一个或多个ABM、一个或多个Fc结构域、一个或多个基于非免疫球蛋白的ABM、或其任何组合(例如,当多种组分或子组分被编码为单一多肽链时)。在一个实施例中,载体包含本文所述的核苷酸序列。所述载体包括但不限于病毒、质粒、粘粒、λ噬菌体或酵母人工染色体(YAC)。

[0893] 可以使用多种载体系统。例如,一类载体利用衍生自动物病毒的DNA元件,例如牛乳头瘤病毒,多瘤病毒、腺病毒、牛痘病毒、杆状病毒、逆转录酶病毒(劳氏肉瘤病毒,MMTV或MOMLV)或SV40病毒。另一类载体利用衍生自RNA病毒的RNA元件,例如塞姆利基森林病毒(Semliki Forest virus)、东部马脑炎病毒(Eastern Equine Encephalitis virus)和黄病毒。

[0894] 另外,将DNA稳定地整合进其染色体中的细胞可通过引入一个或多个标记物(其允

许对转染的宿主细胞进行选择)进行选择。所述标记物可以向例如营养缺陷型宿主提供质子移变,可以提供杀微生物剂抗性(例如,抗生素)、或对重金属如铜等的抗性。所述可以选择的标记物基因可以直接连接至待表达的DNA序列,或通过共转化引入相同的细胞。mRNA的最佳合成也可能需要另外的元件。这些元件可包括拼接信号,以及转录启动子、增强子、和终止信号。

[0895] 一旦含有构建体的表达载体或DNA序列被制备用于表达,所述表达载体可以被转染或引入适宜的宿主细胞中。可以使用多种技术,例如像,原生质体融合、磷酸钙沉淀、电穿孔、逆转录病毒转导、病毒转染、基因枪、基于脂质的转染或其他的常规技术,来实现这一目标。用于培养所得的转染细胞和回收表达的多肽的方法和条件是本领域技术人员已知的,并且可以根据基于本说明书中所用的特定表达载体和哺乳动物宿主细胞进行改变或优化。

[0896] 7.11.2.细胞

[0897] 本披露还提供了包含本披露的核酸的宿主细胞。

[0898] 在一个实施例中,所述宿主细胞被基因工程化以包含本文所述的一个或多个核酸。

[0899] 在一个实施例中,通过使用表达盒使宿主细胞基因工程化。短语“表达盒”是指核苷酸序列,其能够影响在与此类序列相容的宿主中的基因的表达。此类盒可以包括启动子,具有或不具有内含子的可读框和终止信号。还可以使用在实现表达中必需或有帮助的其他因子,例如诱导型启动子。

[0900] 本披露还提供了包含本文所述的载体的宿主细胞。

[0901] 所述细胞可以是但不限于真核细胞、细菌细胞、昆虫细胞、或人细胞。适合的真核细胞包括,但不限于Vero细胞、HeLa细胞、COS细胞、CHO细胞、HEK293细胞、BHK细胞、和MDCKII细胞。合适的昆虫细胞包括,但不限于Sf9细胞。

[0902] 7.12.抗体-药物缀合物

[0903] MBM(例如BBM)可以例如经由接头与药物部分缀合。为了方便起见,此类缀合物在本文中被称为抗体-药物缀合物(或“ADC”),尽管事实是所述ABM中的一种或多种(或全部)可能基于非免疫球蛋白支架。

[0904] 在某些方面,所述药物部分发挥细胞毒性或细胞抑制活性。在一个实施例中,所述药物部分选自美登木素生物碱、驱动蛋白样蛋白KIF11抑制剂、V-ATP酶(液泡型H+-ATP酶)抑制剂、促凋亡剂、Bcl2(B细胞淋巴瘤2)抑制剂、MCL1(髓细胞白血病1)抑制剂、HSP90(热休克蛋白90)抑制剂、IAP(细胞凋亡抑制剂)抑制剂、mTOR(雷帕霉素机制性靶标)抑制剂、微管稳定剂、微管去稳定剂、奥瑞斯他汀、多拉司他汀、MetAP(甲硫氨酸氨基肽酶)、CRM1(染色体维持1)抑制剂、DPPIV(二肽基肽酶IV)抑制剂、蛋白酶体抑制剂、线粒体中磷酰基转移反应的抑制剂、蛋白质合成抑制剂、激酶抑制剂、CDK2(细胞周期蛋白依赖性激酶2)抑制剂、CDK9(细胞周期蛋白依赖性激酶9)抑制剂、驱动蛋白抑制剂、HDAC(组蛋白脱乙酰酶)抑制剂、DNA损伤剂、DNA烷基化剂、DNA嵌入剂、DNA小沟结合物、RNA聚合酶抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、或DHFR(二氢叶酸还原酶)抑制剂。

[0905] 在一个实施例中,所述接头选自可切割接头、不可切割接头、亲水接头、原带电荷(procharged)接头、或基于二羧酸的接头。

[0906] 在一些实施例中,所述ADC是根据结构式(I)的化合物:

[0907] $[D-L-XY]_n-Ab$

[0908] 或其盐，其中每个“D”彼此独立地代表细胞毒性剂和/或细胞抑制剂(“药物”)；每个“L”彼此独立地代表接头；“Ab”代表本文所述的MBM；每个“XY”代表在接头上的官能团R^x和在抗体上的“互补性”官能团R^y之间形成的连接，并且n代表与ADC连接的药物的数量，或ADC的药物与抗体的比率(DAR)。

[0909] 可以包含ADC的各种抗体(Ab)的一些实施例包括上述MBM的各种实施例。

[0910] 在结构式(I)的ADC和/或盐的一些实施例中，每个D是相同的和/或每个L是相同的。

[0911] 可包含本披露的ADC的细胞毒性剂和/或细胞抑制剂(D)和接头(L)的一些实施例，以及与ADC连接的细胞毒性剂和/或细胞抑制剂的数量，在下面更详细地描述。

[0912] 7.12.1.细胞毒性剂和/或细胞抑制剂

[0913] 所述细胞毒性剂和/或细胞抑制剂可以是已知抑制细胞生长和/或细胞复制和/或杀死细胞的任何药剂，特别是癌和/或肿瘤细胞。许多具有细胞毒性和/或细胞抑制特性的药剂在文献中是已知的。多种类型的细胞毒性剂和/或细胞抑制剂的非限制性实例包括，例如但不限于，放射性核素、烷基化剂、拓扑异构酶I抑制剂、拓扑异构酶II抑制剂、DNA嵌入剂(例如，沟结合剂，如小沟结合物)、RNA/DNA抗代谢物、细胞周期调节剂、激酶抑制剂、蛋白质合成抑制剂、组蛋白脱乙酰酶抑制剂、线粒体抑制剂、和抗有丝分裂剂。

[0914] 以下提供这些多种类型中的某些内的药剂的具体非限制性实例。

[0915] 烷基化剂：亮氨酸溶肉瘤素((L-亮氨酸，N-[N-乙酰基-4-[双-(2-氯乙基)氨基]-DL-苯基丙氨酰基]-，乙基酯；NSC 167780；CAS注册号3577897))；AZQ((1,4-环己二烯-1,4-二氨基甲酸，2,5-双(1-吖丙啶基)-3,6-二氧代-，二乙基酯；NSC 182986；CAS注册号57998682))；BCNU((N,N’-双(2-氯乙基)-N-亚硝基脲；NSC 409962；CAS注册号154938))；白消安(1,4-丁二醇二甲磺酸酯；NSC 750；CAS注册号55981)；(羧基邻苯二甲酸)铂(NSC 27164；CAS注册号65296813)；CBDCA((顺式-(1,1-环丁烷二羧酸根)二氨铂(II))；NSC 241240；CAS注册号41575944))；CCNU((N-(2-氯乙基)-N’-环己基-N-亚硝基脲；NSC 79037；CAS注册号13010474))；CHIP(异丙铂；NSC 256927)；苯丁酸氮芥(NSC 3088；CAS注册号305033)；氯脲霉素((2-[[[(2-氯乙基)亚硝基氨基]羰基]氨基]-2-脱氧-D-吡喃葡萄糖；NSC 178248；CAS注册号54749905))；顺铂(cisplatin；NSC 119875；CAS注册号15663271)；氯乙砜(clomesone)(NSC 338947；CAS注册号88343720)；氰基吗啉多柔比星(cyanomorpholinodoxorubicin)(NCS 357704；CAS注册号88254073)；甲基二磺酸乙二醇脂(NSC 348948；CAS注册号99591738)；去水卫矛醇(5,6-二脱水半乳糖醇；NSC 132313；CAS注册号23261203)；氟多潘(fluorodopan)(5-[(2-氯乙基)-(2-氟乙基)氨基]-6-甲基-尿嘧啶；NSC 73754；CAS注册号834913)；海沙梵(hepsulfam)(NSC 329680；CAS注册号96892578)；海苷宋(hycanthone)(NSC 142982；CAS注册号23255938)；美法仑(melphalan)(NSC 8806；CAS注册号3223072)；甲基CCNU(1-(2-氯乙基)-3-(反式-4-甲基环己烷)-1-亚硝基脲；NSC 95441；13909096)；丝裂霉素C(NSC 26980；CAS注册号50077)；米托唑酰(mitozolamide)(NSC 353451；CAS注册号85622953)；氮芥(双(2-氯乙基)甲基胺盐酸盐；NSC 762；CAS注册号55867)；PCNU((1-(2-氯乙基)-3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-亚硝基脲；NSC 95466；CAS注册号13909029))；哌嗪烷基化剂((1-(2-氯乙基)-4-(3-氯丙基)-哌嗪

二盐酸盐;NSC 344007));哌嗪二酮(NSC 135758;CAS注册号41109802);哌泊溴烷(pipobroman)((N,N-双(3-溴丙酰基)哌嗪;NSC 25154;CAS注册号54911));泊非霉素(N-甲基丝裂霉素C;NSC 56410;CAS注册号801525);螺海因芥(spirohydantoin mustard)(NSC 172112;CAS注册号56605164);替罗昔隆(异氰脲酸三缩水甘油酯;NSC 296934;CAS注册号2451629);四铂(NSC 363812;CAS注册号62816982);噻替派(thio-tepa)(N,N',N"-三-1,2-乙二基巯基磷酰胺基;NSC 6396;CAS注册号52244);曲他胺(triethylenemelamine)(NSC 9706;CAS注册号51183);尿嘧啶氮芥(desmethyldopan;NSC 34462;CAS注册号66751);Yoshi-864(双(3-甲磺酰氧基丙基)胺盐酸盐;NSC 102627;CAS注册号3458228)。

[0916] 拓扑异构酶I抑制剂:喜树碱(NSC 94600;CAS注册号7689-03-4);多种喜树碱衍生物和类似物(例如,NSC 100880、NSC 603071、NSC 107124、NSC 643833、NSC 629971、NSC 295500、NSC 249910、NSC 606985、NSC 74028、NSC 176323、NSC 295501、NSC 606172、NSC 606173、NSC 610458、NSC 618939、NSC 610457、NSC 610459、NSC 606499、NSC 610456、NSC 364830、和NSC 606497);吗啉异柔比星(morpholinisoxorubicin)(NSC 354646;CAS注册号89196043);SN-38(NSC 673596;CAS注册号86639-52-3)。

[0917] 拓扑异构酶II抑制剂:多柔比星(NSC 123127;CAS注册号25316409);氨萘非特(苯并异喹啉二酮;NSC 308847;CAS注册号69408817);m-AMSA((4'-(9-吖啶基氨基)-3'-甲氧基甲磺酰基苯胺;NSC 249992;CAS注册号51264143));蒽吡唑(anthrapyrazole)衍生物(NSC 355644);依托泊苷(VP-16;NSC 141540;CAS注册号33419420);甲氧基吡唑啉吖啶(pyrazoloacridine)(吡唑并[3,4,5-kl]吖啶-2(6H)-丙胺,9-甲氧基-N,N-二甲基-5-硝基-,单甲磺酸酯;NSC 366140;CAS注册号99009219);比生群盐酸盐(NSC 337766;CAS注册号71439684);柔红霉素(daunorubicin)(NSC 821151;CAS注册号23541506);脱氧多柔比星(deoxydoxorubicin)(NSC 267469;CAS注册号63950061);米托蒽醌(mitoxantrone)(NSC 301739;CAS注册号70476823);美诺立尔(menogaril)(NSC 269148;CAS注册号71628961);N,N-二苄基道诺霉素(NSC 268242;CAS注册号70878512);噁烷噻唑(NSC 349174;CAS注册号105118125);正定苯酰肼(NSC 164011;CAS注册号36508711);替尼泊苷(VM-26;NSC 122819;CAS注册号29767202)。

[0918] DNA嵌入剂:安曲霉素(anthramycin)(CAS注册号4803274);奇卡霉素A(chicamycin A)(CAS注册号89675376);托马霉素(tomaymycin)(CAS注册号35050556);DC-81(CAS注册号81307246);西伯利亚霉素(sibiromycin)(CAS注册号12684332);吡咯并苯并二氮杂卓(pyrrolobenzodiazepine)衍生物(CAS注册号945490095);SGD-1882((((S)-2-(4-氨基苯基)-7-甲氧基-8-(3-4(S)-7-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)--5-氧代-5,11a-二氢-1H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂卓-8-基)氧基)丙氧基)-1H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂卓-5(11aH)-酮);SG2000(SJG-136;(11aS,11a'S)-8,8'-(丙烷-1,3-二基双(氧基))双(7-甲氧基-2-亚甲基-2,3--二氢-1H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂卓-5(11aH)-酮);NSC 694501;CAS注册号232931576)。

[0919] RNA/DNA抗代谢物:丙氨菌素(L-alanosine)(NSC 153353;CAS注册号59163416);5-氮胞苷(NSC 102816;CAS注册号320672);5-氟尿嘧啶(NSC 19893;CAS注册号51218);阿西维辛(acivicin)(NSC 163501;CAS注册号42228922);氨喋呤衍生物N-[2-氯-5-[[(2,4-二氨基-5-甲基-6-喹唑啉基)甲基]氨基]苯甲酰基-]L-天冬氨酸(NSC 132483);氨喋呤衍

生物N-[4-[[(2,4-二氨基-5-乙基-6-喹唑啉基)甲基]氨基]苯甲酰基]L-天冬氨酸(NSC 184692);氨喋呤衍生物N-[2-氯-4-[[(2,4-二氨基-6-蝶啶基)甲基]氨基]苯甲酰基]L-天冬氨酸一水合物(NSC 134033);叶酸拮抗剂(antifo)((N$^{\alpha}$-(4-氨基-4-脱氧蝶酰基)-N^{7}-半邻苯二甲酰基-L-鸟氨酸;NSC 623017));贝克可溶性叶酸拮抗剂(Baker's soluble antifol)(NSC 139105;CAS注册号41191042);二氯烯丙基羟萘醌(dichlorallyl lawsone)(2-(3,3-二氯烯丙基)-3-羟基-1,4-萘醌;NSC 126771;CAS注册号36417160);布喹那(Brequinar)(NSC 368390;CAS注册号96201886);替加氟(ftorafur)(前药;5-氟-1-(四氢-2-呋喃基)-尿嘧啶;NSC 148958;CAS注册号37076689);5,6-二氢-5-氮胞苷(NSC 264880;CAS注册号62402317);甲氨蝶呤(NSC 740;CAS注册号59052);甲氨蝶呤衍生物(N-[[4-[[(2,4-二氨基-6-蝶啶基)甲基]甲基氨基]-1-萘基]羰基]L-谷氨酸;NSC 174121);PALA(N-(膦酰基乙酰基)-L-天冬氨酸盐;NSC 224131;CAS注册号603425565);吡唑呋喃菌素(pyrazofurin)(NSC 143095;CAS注册号30868305);三甲曲沙(trimetrexate)(NSC 352122;CAS注册号82952645)。

[0920] DNA抗代谢物:3-HP(NSC 95678;CAS注册号3814797);2'-脱氧-5-氟尿嘧啶核苷(NSC 27640;CAS注册号50919);5-HP(NSC 107392;CAS注册号19494894);α-TGDR(α-2'-脱氧-6-硫鸟嘌呤核苷;NSC 71851 CAS注册号2133815);阿非迪霉素甘氨酸盐(NSC 303812;CAS注册号92802822);阿糖胞苷(胞嘧啶阿拉伯糖苷;NSC 63878;CAS注册号69749);5-氮杂-2'-脱氧胞苷(NSC 127716;CAS注册号2353335);β-TGDR(β-2'-脱氧-6-硫鸟嘌呤核苷;NSC 71261;CAS注册号789617);环胞苷(cyclocytidine)(NSC 145668;CAS注册号10212256);胍唑(NSC 1895;CAS注册号1455772);羟基脲(NSC 32065;CAS注册号127071);肌苷二醛(NSC 118994;CAS注册号23590990);macbecin II(NSC 330500;CAS注册号73341738);吡唑并咪唑(pyrazoloimidazole)(NSC 51143;CAS注册号6714290);硫鸟嘌呤(NSC 752;CAS注册号154427);硫嘌呤(NSC 755;CAS注册号50442)。

[0921] 细胞周期调节剂:水飞蓟素(silibinin)(CAS注册号22888-70-6);表没食子儿茶酚没食子酸(epigallocatechin gallate)(EGCG;CAS注册号989515);原花青素衍生物(例如,原花青素A1[CAS注册号103883030]、原花青素B1[CAS注册号20315257]、原花青素B4[CAS注册号29106512]、槟榔鞣质(arecatannin)B1[CAS注册号79763283]);异黄酮类(例如,染料木素[4',5,7-三羟基异黄酮;CAS注册号446720]、大豆苷元[4',7-二羟基异黄酮,CAS注册号486668]);吲哚-3-甲醇(CAS注册号700061);槲皮素(NSC 9219;CAS注册号117395);雌氮芥(NSC 89201;CAS注册号2998574);诺考达唑(nocodazole)(CAS注册号31430189);鬼臼毒素(CAS注册号518285);酒石酸长春瑞滨(NSC 608210;CAS注册号125317397);念珠藻素(NSC 667642;CAS注册号124689652)。

[0922] 激酶抑制剂:阿法替尼(CAS注册号850140726);阿昔替尼(CAS注册号319460850);ARRY-438162(比美替尼)(CAS注册号606143899);柏舒替尼(CAS注册号380843754);卡赞替尼(CAS注册号1140909483);色瑞替尼(ceritinib)(CAS注册号1032900256);克佐替尼(CAS注册号877399525);达拉非尼(CAS注册号1195765457);达沙替尼(NSC 732517;CAS注册号302962498);厄洛替尼(NSC 718781;CAS注册号183319699);依维莫司(NSC 733504;CAS注册号159351696);磷玛替尼(NSC 745942;CAS注册号901119355);吉非替尼(gefitinib)(NSC 715055;CAS注册号184475352);依鲁替尼(CAS注册号936563961);伊马替尼(NSC

716051;CAS注册号220127571);拉帕替尼(CAS注册号388082788);仑伐替尼(CAS注册号857890392);莫利替尼(CAS 366017096);尼罗替尼(CAS注册号923288953);宁特达尼(CAS注册号656247175);帕柏西利(CAS注册号571190302);帕佐帕尼(NSC 737754;CAS注册号635702646);培加他尼(CAS注册号222716861);珀那替尼(CAS注册号1114544318);雷帕霉素(NSC 226080;CAS注册号53123889);瑞拉非尼(CAS注册号755037037);AP 23573(地磷莫司(ridaforolimus))(CAS注册号572924540);INCB018424(卢利替尼)(CAS注册号1092939177);ARRY-142886(舍美替尼)(NSC 741078;CAS注册号606143-52-6);西罗莫司(NSC 226080;CAS注册号53123889);索拉非尼(NSC 724772;CAS注册号475207591);舒尼替尼(NSC 736511;CAS注册号341031547);托西替尼(CAS注册号477600752);坦罗莫司(NSC 683864;CAS注册号163635043);曲美替尼(CAS注册号871700173);万迪他尼(CAS注册号443913733);维拉非尼(CAS注册号918504651);SU6656(CAS注册号330161870);CEP-701(来他替尼)(CAS注册号111358884);XL019(CAS注册号945755566);PD-325901(CAS注册号391210109);PD-98059(CAS注册号167869218);ATP竞争性TORC1/TORC2抑制剂,包括PI-103(CAS注册号371935749)、PP242(CAS注册号1092351671)、PP30(CAS注册号1092788094)、Torin 1(CAS注册号1222998368)、LY294002(CAS注册号154447366)、XL-147(CAS注册号934526893)、CAL-120(CAS注册号870281348)、ETP-45658(CAS注册号1198357797)、PX 866(CAS注册号502632668)、GDC-0941(CAS注册号957054307)、BGT226(CAS注册号1245537681)、BEZ235(CAS注册号915019657)、XL-765(CAS注册号934493762)。

[0923] 蛋白质合成抑制剂:吖啶黄(CAS注册号65589700);氨丁卡霉素(NSC 177001;CAS注册号39831555);阿贝卡星(CAS注册号51025855);阿司米星(CAS注册号55779061);阿奇霉素(NSC 643732;CAS注册号83905015);卡那霉素B(CAS注册号4696768);氯四环素(NSC 13252;CAS注册号64722);克拉霉素(NSC 643733;CAS注册号81103119);克林霉素(CAS注册号18323449);氯摩四环素(CAS注册号1181540);放线菌酮(CAS注册号66819);放线菌素D(NSC 3053;CAS注册号50760);达福普汀(CAS注册号112362502);地美环素(CAS注册号127333);地贝卡星(CAS注册号34493986);双氢链霉素(CAS注册号128461);地红霉素(CAS注册号62013041);多西环素(CAS注册号17086281);吐根碱(NSC 33669;CAS注册号483181);红霉素(NSC 55929;CAS注册号114078);氟红霉素(CAS注册号83664208);弗氏菌丝素(新霉素B;CAS注册号119040);庆大霉素(NSC 82261;CAS注册号1403663);甘氨环素类,例如替加环素(CAS注册号220620097);潮霉素B(CAS注册号31282049);异帕米星(CAS注册号67814760);交沙霉素(NSC 122223;CAS注册号16846245);卡那霉素(CAS注册号8063078);酮内酯类,例如泰利霉素(CAS注册号191114484)、喹红霉素(CAS注册号205110481)、和索利霉素(CAS注册号760981837);林可霉素(CAS注册号154212);赖甲环素(CAS注册号992212);甲氯环素(NSC 78502;CAS注册号2013583);甲烯土霉素(他环素;NSC 356463;CAS注册号914001);麦迪霉素(CAS注册号35457808);米诺环素(NSC 141993;CAS注册号10118908);美欧卡霉素(CAS注册号55881077);新霉素(CAS注册号119040);奈替米星(CAS注册号56391561);竹桃霉素(CAS注册号3922905);噁唑烷酮类,例如羟哌噁酮(CAS注册号165800044)、吗啉噁酮(CAS注册号165800033)、珀司唑烷(CAS注册号252260029)、雷迪唑烷(CAS注册号869884786)、冉贝唑烷(ranbezolid)(CAS注册号392659380)、舒替唑烷(CAS注册号168828588)、特迪唑烷(CAS注册号856867555);氧四环素(NSC 9169;CAS注册号

2058460)；巴龙霉素(CAS注册号7542372)；青哌环素(CAS注册号4599604)；肽基转移酶抑制剂，例如氯霉素(NSC 3069；CAS注册号56757)和衍生物(例如叠氮氯霉素(CAS注册号13838089)、氟甲砜霉素(CAS注册号73231342)、和甲砜霉素(CAS注册号15318453))、和截短侧耳素(例如瑞他帕林(CAS注册号224452668)、泰妙菌素(CAS注册号55297955)、沃尼妙林(CAS注册号101312929))；吡利霉素(CAS注册号79548735)；嘌呤霉素(NSC 3055；CAS注册号53792)；奎奴普丁(CAS注册号120138503)；核糖霉素(CAS注册号53797356)；罗他霉素(CAS注册号74014510)；罗利环素(CAS注册号751973)；罗红霉素(CAS注册号80214831)；西梭霉素(CAS注册号32385118)；奇放线菌素(CAS注册号1695778)；螺旋霉素(CAS注册号8025818)；链阳霉素类，例如普那霉素(CAS注册号270076603)、奎奴普丁/达福普丁(CAS注册号126602899)、和维吉尼霉素(CAS注册号11006761)；链霉素(CAS注册号57921)；四环素(NSC 108579；CAS注册号60548)；托普霉素(CAS注册号32986564)；三乙酰夹竹桃霉素(CAS注册号2751099)；泰乐菌素(CAS注册号1401690)；威大霉素(CAS注册号49863481)。

[0924] 组蛋白脱乙酰酶抑制剂：阿诺司他(CAS注册号783355602)；贝诺司他(NSC 726630；CAS注册号414864009)；西达本胺(CAS注册号743420022)；恩诺司他(CAS注册号209783802)；吉诺司他(CAS注册号732302997)；莫诺司他(CAS注册号726169739)；帕比司他(CAS注册号404950807)；奎诺司他(CAS注册号875320299)；瑞诺司他(CAS注册号864814880)；洛米迪星(CAS注册号128517077)；萝卜硫素(CAS注册号4478937)；硫脲基丁腈(Kevetrin™；CAS注册号6659890)；丙戊酸(NSC 93819；CAS注册号99661)；沃诺司他(NSC 701852；CAS注册号149647789)；ACY-1215(罗诺司他(rocilinostat)；CAS注册号1316214524)；CUDC-101(CAS注册号1012054599)；CHR-2845(特诺司他；CAS注册号914382608)；CHR-3996(CAS注册号1235859138)；4SC-202(CAS注册号910462430)；CG200745(CAS注册号936221339)；SB939(普诺司他；CAS注册号929016966)。

[0925] 线粒体抑制剂：水鬼蕉碱(pancratistatin)(NSC 349156；CAS注册号96281311)；若丹明-123(CAS注册号63669709)；依地福新(NSC 324368；CAS注册号70641519)；d-α-维生素E琥珀酸酯(NSC 173849；CAS注册号4345033)；化合物11β(CAS注册号865070377)；阿司匹林(NSC 406186；CAS注册号50782)；玫瑰树碱(CAS注册号519233)；小檗碱(CAS注册号633658)；浅蓝菌素(CAS注册号17397896)；GX015-070(Obatoclax®；1H-吲哚,2-(2-((3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亚甲基)-3-甲氧基-2H-吡咯-5-基)-；NSC 729280；CAS注册号803712676)；南蛇藤醇(雷公藤红素；CAS注册号34157830)；二甲双胍(NSC 91485；CAS注册号1115704)；亮绿(NSC 5011；CAS注册号633034)；ME-344(CAS注册号1374524556)。

[0926] 抗有丝分裂剂：别秋水仙碱(NSC 406042)；奥瑞斯他汀，例如MMAE(单甲基奥瑞斯他汀E；CAS注册号474645-27-7)和MMAF(单甲基奥瑞斯他汀F；CAS注册号745017-94-1；软海绵素B(NSC 609395)；秋水仙素(NSC 757；CAS注册号64868)；秋水仙素衍生物(N-苯甲酰基-脱乙酰基苯甲酰胺；NSC 33410；CAS注册号63989753)；多拉司他汀10(NSC 376128；CAS注册号110417-88-4)；美登木素(NSC 153858；CAS注册号35846-53-8)；rhozoxin(NSC 332598；CAS注册号90996546)；紫杉醇(NSC 125973；CAS注册号33069624)；紫杉醇衍生物(2'-N-[3-(二甲基氨基)丙基]谷氨酸酯紫杉醇；NSC 608832)；硫代秋水仙碱(3-脱甲基硫代秋水仙碱；NSC 361792)；三苯甲基半胱氨酸(NSC 49842；CAS注册号2799077)；硫酸长春碱(NSC 49842；CAS注册号143679)；硫酸长春新碱(NSC 67574；CAS注册号2068782)。

[0927] 包括或可以被修饰以包括与MBM的附接位点的任何这些药剂可以包括在本文披露的ADC中。

[0928] 在一些实施例中,所述细胞毒性剂和/或细胞抑制剂是抗有丝分裂剂。

[0929] 在一些实施例中,所述细胞毒性剂和/或细胞抑制剂是奥瑞斯他汀,例如,单甲基奥瑞斯他汀E("MMAE")或单甲基奥瑞斯他汀F("MMAF")。

[0930] 7.12.2.ADC接头

[0931] 在本披露的ADC中,所述细胞毒性剂和/或细胞抑制剂通过ADC接头的方式与MBM连接。将细胞毒性剂和/或细胞抑制剂与ADC的MBM连接的ADC接头可以是短的、长的、疏水的、亲水的、柔性的或刚性的,或者可以由各自独立地具有上述提及特性中的一种或多种的片段组成,使得所述接头可以包括具有不同特性的片段。所述接头可以是多价的,使得它们将多于一种药剂共价连接至MBM上的单个位点,或者所述接头可以是单价的,使得它们将单一药剂共价连接至MBM上的单个位点。

[0932] 如本领域技术人员将理解的,所述ADC接头通过在一个位置处与细胞毒性剂和/或细胞抑制剂形成共价连接并在另一个位置处与MBM形成共价连接将细胞毒性剂和/或细胞抑制剂与MBM连接。通过ADC接头上的官能团与药剂和MBM上的官能团之间的反应形成共价连接。如本文所用,所述表述"ADC接头"旨在包括(i)ADC接头的未缀合形式,其包括能够将ADC接头与细胞毒性剂和/或细胞抑制剂共价连接的官能团和能够将ADC接头与MBM共价连接的官能团;(ii)ADC接头的部分缀合形式,其包括官能团,所述官能团能够将ADC接头与MBM共价连接,并且所述ADC接头与细胞毒性剂和/或细胞抑制剂共价连接,或反之亦然;以及(iii)ADC接头的完全缀合形式,其与细胞毒性剂和/或细胞抑制剂和MBM两者共价连接。在本披露的ADC接头和ADC,以及用于将接头-药剂与MBM缀合的合成子的一些实施例中,包含ADC接头上的官能团的部分和在ADC接头与MBM之间形成的共价连接具体地分别表示为R_x和XY。

[0933] 所述ADC接头是(但不必)对细胞外的条件具有化学稳定性的,并且可以设计成在细胞内裂解、死亡和/或以其他方式特异性降解。替代性地,可以使用不被设计为在细胞内特异性切割或降解的ADC接头。选择稳定与不稳定的8DC接头可取决于细胞毒性剂和/或细胞抑制剂的毒性。对于对正常细胞有毒的药剂,可以使用稳定的接头。可以使用选择性或靶向的且对正常细胞具有较低毒性的药剂,因为ADC接头对细胞外环境的化学稳定性不太重要。多种可用于在ADC的上下文中将药物与MBM连接的ADC接头是已知的。这些ADC接头以及其他ADC接头中的任一个可以用于将细胞毒性剂和/或细胞抑制剂与本披露ADC的MBM连接。

[0934] 可以用于将许多细胞毒性剂和/或细胞抑制剂与单个MBM分子连接的示例性多价ADC接头描述于例如WO 2009/073445;WO 2010/068795;WO 2010/138719;WO 2011/120053;WO 2011/171020;WO 2013/096901;WO 2014/008375;WO 2014/093379;WO 2014/093394;WO 2014/093640。例如,Mersana等人开发的Fleximer接头技术具有使具有良好的物理化学特性的高DAR ADC成为可能的潜力。如下所示,Mersana技术基于经由一系列酯键将药物分子掺入增溶的聚乙缩醛主链中。所述方法可提供高负载的ADC(DAR高达20),同时保持良好的物理化学特性。

[0935] 树突型接头的另外的实例可以在以下文献中找到:US 2006/116422;US 2005/271615;de Groot等人,2003,Angew.Chem.Int.Ed.[应用化学-国际版]42:4490-4494;Amir

等人,2003,Angew.Chem.Int.Ed.[应用化学-国际版]42:4494-4499;Shamis等人,2004,J.Am.Chem.Soc.[美国化学学会杂志]126:1726-1731;Sun等人,2002,Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters[生物有机化学与药物化学通讯]12:2213-2215;Sun等人,2003,Bioorganic&Medicinal Chemistry[生物有机化学和药物化学快报]11:1761-1768;King等人,2002,Tetrahedron Letters[四面体快报]43:1987-1990。

[0936] 可以使用的示例性单价ADC接头描述于,例如,Nolting,2013,Antibody-Drug Conjugates[抗体-药物缀合物],Methods in Molecular Biology[分子生物学中的方法]1045:71-100;Kitson等人,2013,CROs—MOs--Chemica—ggi--Chemistry Today[CROs—MOs--Chemica—ggi--今日化学]31(4):30-38;Ducry等人,2010,Bioconjugate Chem.[生物缀合化学]21:5-13;Zhao等人,2011,J.Med.Chem.[药物化学杂志]54:3606-3623;美国专利号7,223,837;美国专利号8,568,728;美国专利号8,535,678;和WO 2004010957。

[0937] 通过举例但不限制的方式,可以包括在ADC中的一些可切割和不可切割的接头描述如下。

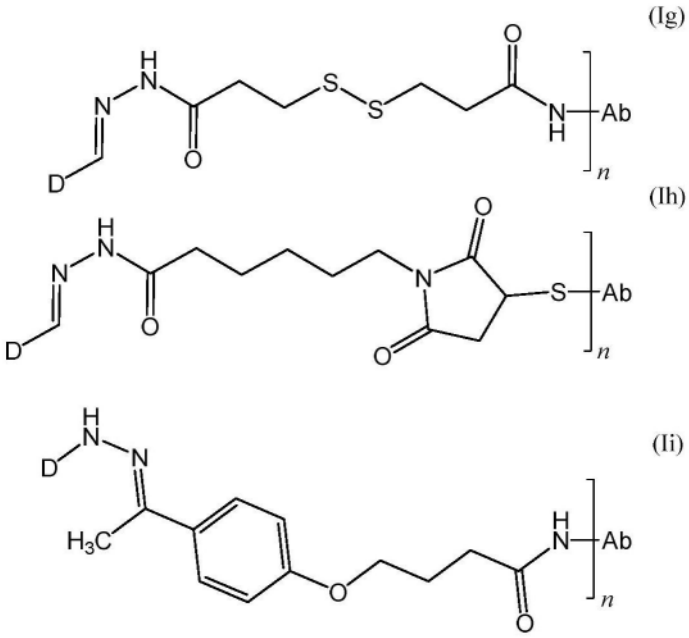
[0938] 7.12.2.1.可切割的ADC接头

[0939] 在某些实施例中,所述选择的ADC接头在体内是可切割的。可切割的ADC接头可包括化学或酶促不稳定的或者可降解的连接。可切割的ADC接头通常依赖于细胞内的过程来释放药物,例如细胞质的减少、暴露于溶酶体中的酸性条件、或通过细胞内特定蛋白酶或其他酶的切割。可切割的ADC接头通常掺入一个或多个化学键,所述化学键是可化学切割的或可酶切的,而ADC接头的其余部分是不可切割的。在某些实施例中,ADC接头包含化学不稳定基团,例如腙和/或二硫化物基团。包含化学不稳定基团的接头利用血浆和一些细胞质区室之间的差异特性。促进含有腙的ADC接头的药物释放的细胞内条件是内体和溶酶体的酸性环境,而含有二硫化物的ADC接头在含有高硫醇浓度的细胞溶质中还原,例如谷胱甘肽。在某些实施例中,通过使用化学不稳定基团附近的取代基引入空间位阻,可以增加包含化学不稳定基团的ADC接头的血浆稳定性。

[0940] 酸性不稳定基团,例如腙,在血液中性pH环境(pH 7.3-7.5)的全身循环过程中保持完整,并且一旦ADC内化为细胞的轻度酸性内体的区室(pH 5.0-6.5)和溶酶体的隔室(pH 4.5-5.0)则进行水解并释放药物。这种pH依赖性释放机制与药物的非特异性释放有关。为了提高ADC接头的腙基团的稳定性,可以通过化学修饰(例如取代)改变ADC接头,从而允许调节以在溶酶体中实现更有效的释放,同时使循环损失最小化。

[0941] 含腙的ADC接头可含有另外的切割位点,例如另外的酸不稳定切割位点和/或酶促不稳定切割位点。包括示例性含腙的ADC接头的ADC包括以下结构:

[0942]



[0943] 其中D和Ab分别代表细胞毒性剂和/或细胞抑制剂(药物)和Ab,并且n代表与MBM连接的药物-ADC接头的数量。在某些ADC接头如接头(Ig)中,所述ADC接头包含两个可切割的基团-二硫化物和腙部分。对于此类ADC接头,未经修饰的游离药物的有效释放需要酸性pH或二硫化物还原和酸性pH。例如(Ih)和(Ii)的接头已经显示出对单个腙切割位点有效。

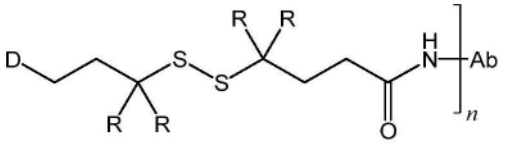
[0944] 当ADC内化到酸性细胞区室中时,在体循环期间保持完整并经历水解并释放药物的另外的ADC接头包括碳酸盐。此类ADC接头可以用于细胞毒性剂和/或细胞抑制剂可以通过氧共价附接的情况。

[0945] 可以包括在ADC接头中的其他酸不稳定基团包括含有顺式-乌头酰基的ADC接头。顺式-乌头酰基化学物质使用与酰胺键并置的羧酸以加速酰胺在酸性条件下的水解。

[0946] 可切割的ADC接头也可包括二硫化物基团。二硫化物在生理pH下是热力学稳定的并且被设计成在细胞内内化时释放药物,其中与细胞外环境相比细胞质提供显著更多的还原环境。二硫键的断裂通常需要细胞质硫醇辅因子的存在,例如(还原的)谷胱甘肽(GSH),使得含二硫化物的ADC接头在循环中相当稳定,选择性地释放细胞溶质中的药物。细胞内酶蛋白二硫化物异构酶或能够切割二硫键的类似酶也可以促进细胞内二硫键的优先切割。据报道,相比于在大约5种肿瘤细胞的循环中的GSH或半胱氨酸(最丰富的低分子量硫醇)的显著更低浓度,GSH以范围为0.5-10mM的浓度存在于细胞中,其中不规律的血流导致缺氧状态,导致还原酶的活性增强,并且因此导致甚至更高的谷胱甘肽浓度。在某些实施例中,含有二硫化物的ADC接头的体内稳定性可以通过ADC接头的化学修饰来增强,例如,使用与二硫键相邻的空间位阻。

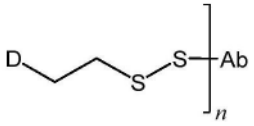
[0947] 包括含有二硫化物的示例性ADC接头的ADC包括以下结构:

(Ij)

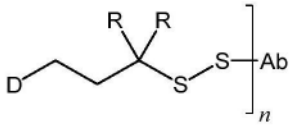


(Ik)

[0948]



(Il)



[0949] 其中D和Ab分别代表药物和MBM，n代表与MBM连接的药物-ADC接头的数量，并且R在每次出现时独立地选自例如氢或烷基。在某些实施例中，增加与二硫键相邻的空间位阻增加了ADC接头的稳定性。当一个或多个R基团选自低级烷基如甲基时，例如(Ij)和(Il)的结构显示出增加的体内稳定性。

[0950] 可以使用的另一种类型的可切割ADC接头是ADC接头，其被酶特异性切割。此类ADC接头通常是基于肽的或包括充当酶的底物的肽区域。与化学不稳定的ADC接头相比，基于肽的ADC接头在血浆和细胞外环境中往往更稳定。肽键通常具有良好的血清稳定性，因为溶酶体蛋白水解酶由于内源性抑制剂而在血液中具有非常低的活性，并且具有与溶酶体相比不利的高血液pH值。从MBM释放药物特别是由于溶酶体蛋白酶(例如组织蛋白酶和纤溶酶)的作用而发生。这些蛋白酶可以在某些肿瘤细胞中以升高的水平存在。

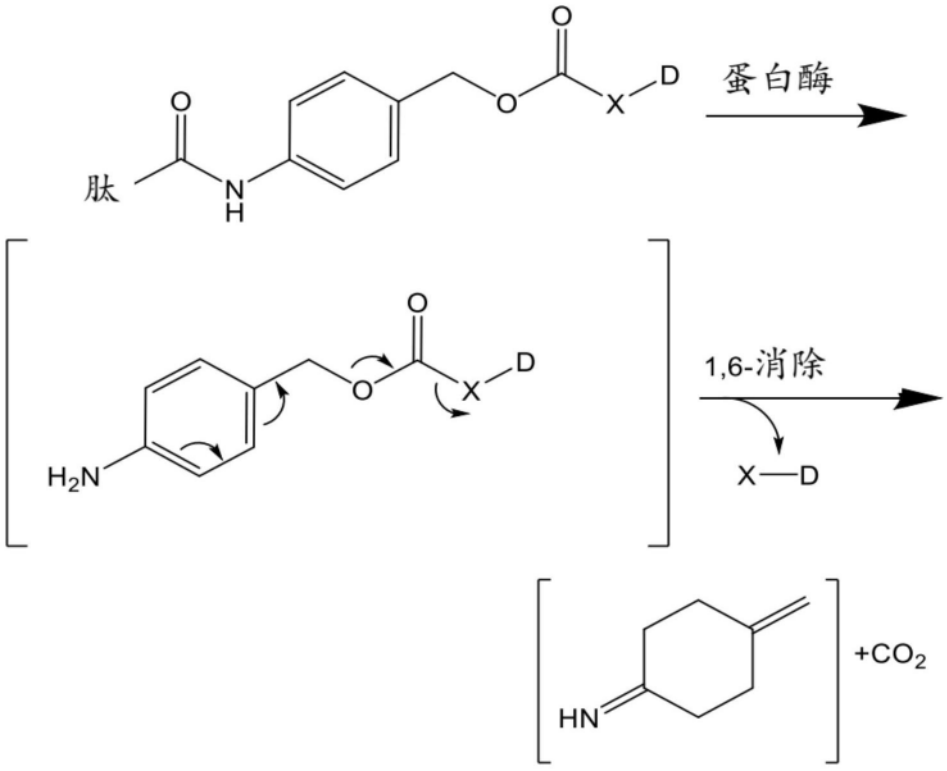
[0951] 在示例性实施例中，所述可切割的肽选自四肽，如Gly-Phe-Leu-Gly(SEQ ID NO:1320)、Ala-Leu-Ala-Leu(SEQ ID NO:1321)；或二肽，如Val-Cit、Val-Ala、Met-(D)Lys、Asn-(D)Lys、Val-(D)Asp、Phe-Lys、Ile-Val、Asp-Val、His-Val、NorVal-(D)Asp、Ala-(D)Asp 5、Met-Lys、Asn-Lys、Ile-Pro、Me3Lys-Pro、苯基Gly-(D)Lys、Met-(D)Lys、Asn-(D)Lys、Pro-(D)Lys、Met-(D)Lys、Asn-(D)Lys、AM Met-(D)Lys、Asn-(D)Lys、AW Met-(D)Lys、和Asn-(D)Lys。在某些实施例中，由于较长肽的疏水性，可以在较长的多肽上选择二肽。

[0952] 已经描述了多种基于二肽的可切割ADC接头，其用于将如多柔比星、丝裂霉素、喜树碱、吡咯并苯并二氮杂卓、他利霉素和奥瑞斯他汀/奥瑞斯他汀家族成员的药物与MBM连接(参见，Dubowchik等人，1998，J.Org.Chem.[生物缀合化学]67:1866-1872；Dubowchik等人，1998，Bioorg.Med.Chem.Lett.[生物有机化学与医药化学通讯]8(21):3341-3346；Walker等人，2002，Bioorg.Med.Chem.Lett.[生物有机化学与医药化学通讯]12:217-219；Walker等人，2004，Bioorg.Med.Chem.Lett.[生物有机化学与医药化学通讯]14:4323-4327；Sutherland等人，2013，Blood[血液]122:1455-1463；和Francisco等人，2003，Blood[血液]102:1458-1465)。所有这些二肽ADC接头或这些二肽ADC接头的修饰形式都可以用于本披露的ADC中。可以使用的其他二肽ADC接头包括在ADC中发现的那些，例如西雅图遗传学公司(Seattle Genetics)的本妥昔单抗SGN-35(Adcetris™)、西雅图遗传学公司SGN-75(抗CD-70、Val-Cit-单甲基奥瑞斯他汀F(MMAF))、西雅图遗传学公司SGN-CD33A(抗CD-33、Val-Ala-(SGD-1882))、塞德斯医疗公司(Celldex Therapeutics)格仑妥木单抗(CDX-011)(抗

NMB、Val-Cit-单甲基奥瑞斯他汀E(MMAE))、和细胞分裂素PSMA-ADC(PSMA-ADC-1301)(抗PSMA,Val-Cit-MMAE)。

[0953] 可酶切的ADC接头可包括自杀式间隔子,以在空间上将药物与酶切位点分开。药物与肽ADC接头的直接附接可以导致药物的氨基酸加合物的蛋白水解释放,从而损害其活性。使用自杀式间隔子允许在酰胺键水解时消除完全活性的未经化学修饰的药物。

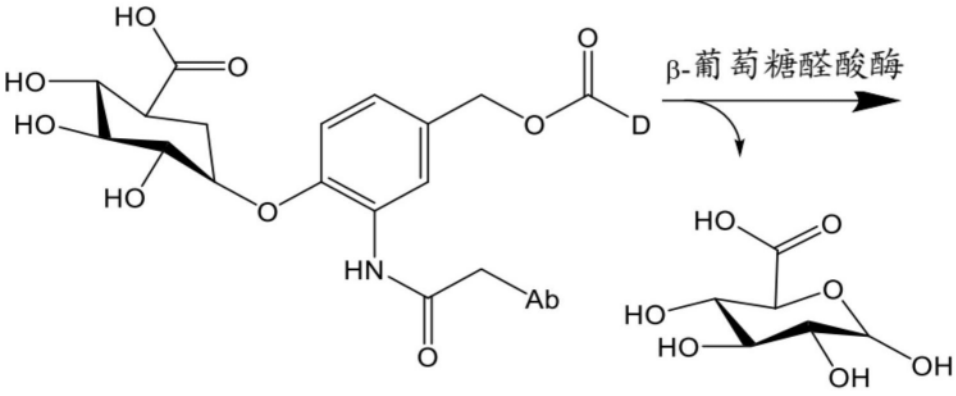
[0954] 一种自杀式间隔子是双功能的对氨基苄醇基团,其通过氨基基团与肽连接,形成酰胺键,而含胺的药物可通过氨基甲酸酯官能团附接至ADC接头的苄羟基基团(PABC)。所得的前药在蛋白酶介导的切割后被活化,导致1,6-消除反应,释放未修饰的药物、二氧化碳和ADC接头基团的残余物。以下方案描述了对氨基苄基醚的片段化和药物的释放:

[0955] 

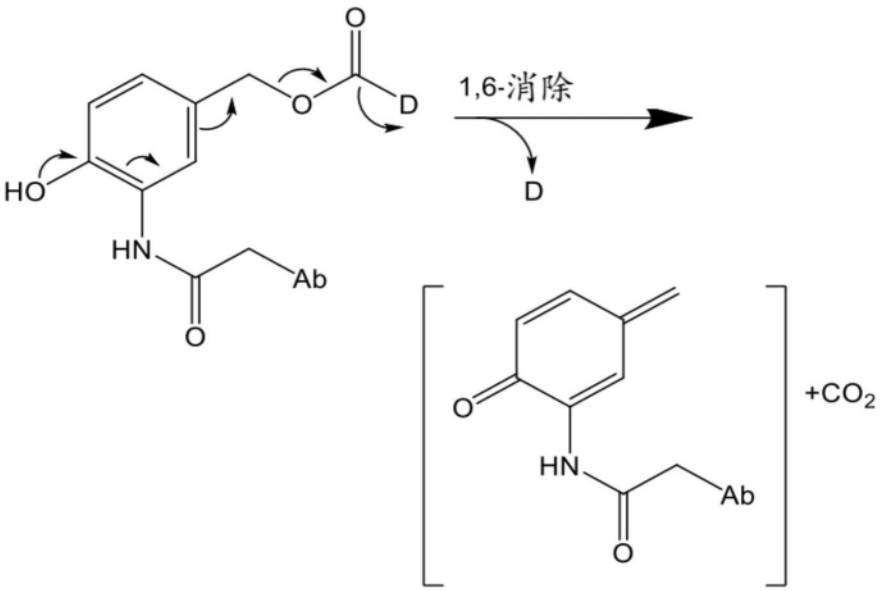
[0956] 其中X-D代表未修饰的药物。

[0957] 还描述了这种自杀式基团的杂环变体。参见例如,美国专利号7,989,434。

[0958] 在一些实施例中,所述可酶切的ADC接头是基于β-葡糖醛酸的ADC接头。通过溶酶体酶β-葡糖醛酸糖苷酶切割β-葡糖苷酸糖苷键可以实现药物的容易释放。该酶大量存在于溶酶体内,并且在一些肿瘤类型中过表达,而细胞外的酶活性低。基于β-葡萄糖醛酸的ADC接头可用于避免由于β-葡糖苷酸的亲水性而导致ADC发生聚集的趋势。在一些实施例中,基于β-葡萄糖醛酸的ADC接头可以用作与疏水性药物连接的ADC的ADC接头。以下方案描述了从含有基于β-葡萄糖醛酸的ADC接头的ADC释放药物:



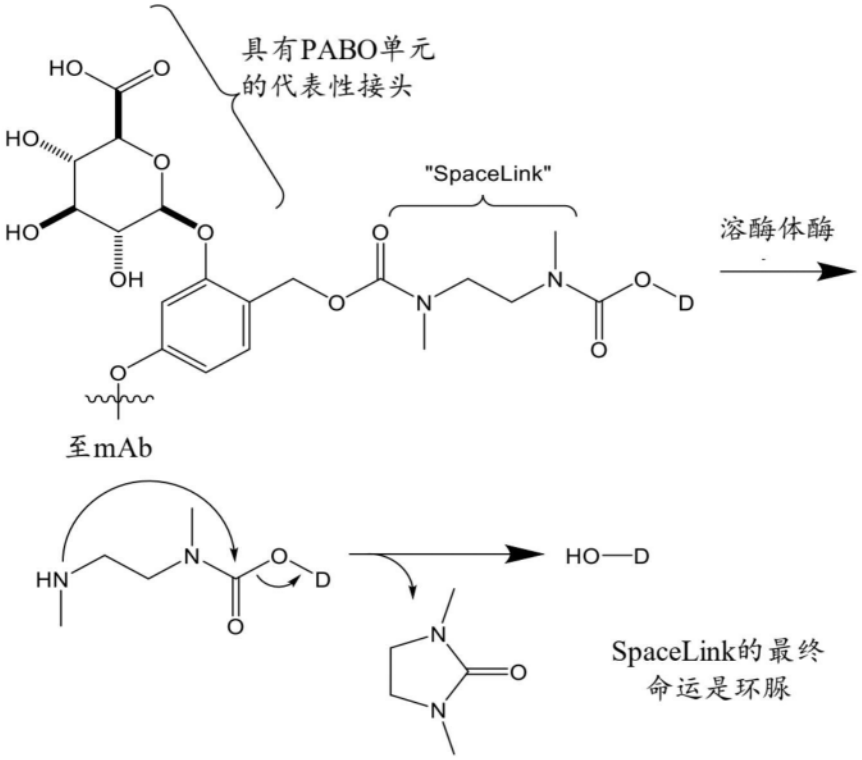
[0959]



[0960] 已经描述了多种基于β-葡萄糖醛酸的可切割的ADC接头,其用于将例如奥瑞斯他汀、喜树碱和多柔比星类似物、CBI小沟结合物、和psymberin等药物连接至MBM(参见Nolting,第5章“Linker Technology in Antibody-Drug Conjugates[抗体-药物缀合物中的接头技术],”于:Antibody-Drug Conjugates:Methods in Molecular Biology[抗体-药物偶联物:分子生物学方法]中,第1045卷,第71-100页,Laurent Ducry(编辑),斯普林格科学与商业医学公司(Springer Science&Business Medica,LLC),2013;Jeffrey等人,2006,Bioconjug.Chem.[生物缀合化学]17:831-840;Jeffrey等人,2007,Bioorg.Med.Chem.Lett.[生物有机化学与医药化学通讯]17:2278-2280;和Jiang等人,2005,J.Am.Chem.Soc.[美国化学学会杂志]127:11254-11255)。所有这些基于β-葡萄糖醛酸的ADC接头均可用于本披露的ADC中。

[0961] 另外,含有苯酚基团的细胞毒性剂和/或细胞抑制剂可以通过苯酚氧与ADC接头共价键合。WO 2007/089149中描述的一种此类ADC接头依赖于如下方法,其中二氨基-乙烷“SpaceLink”与传统的基于“PABO”自杀式基团一起使用以递送苯酚。下文示意性地描绘了ADC接头的切割,其中D代表具有苯酚羟基基团的细胞毒性剂和/或细胞抑制剂。

[0962]

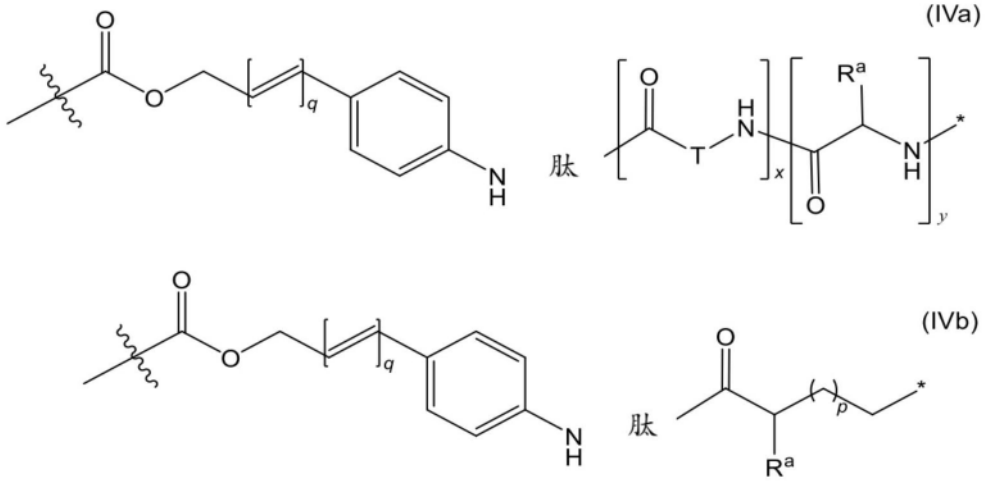


[0963] 可切割的ADC接头可包括不可切割的部分或区段，和/或可切割的区段或部分可包括在另外的不可切割的ADC接头中以使其可切割。仅举例来说，聚乙二醇(PEG)和相关聚合物可包括聚合物主链中的可切割的基团。例如，聚乙二醇或聚合物ADC接头可包括一个或多个可切割的基团，例如二硫化物、腙或二肽。

[0964] 其他可包括在ADC接头中的可降解连接包括通过PEG羧酸或活化的PEG羧酸与生物活性剂上的醇基反应形成的酯键，其中此类酯基通常在生理条件下水解以释放生物活性剂。可水解降解的连接包括但不限于碳酸酯连接；由胺和醛反应得到的亚胺键；通过醇与磷酸基团反应形成的磷酸酯键；作为醛和醇的反应产物的缩醛键；作为甲酸酯和醇的反应产物的原酸酯键；以及由亚磷酰胺基团形成的寡核苷酸键，包括但不限于位于聚合物末端和寡核苷酸的5'羟基基团。

[0965] 在某些实施例中，所述ADC接头包含可酶切肽部分，例如，包含结构式(IVa)或(IVb)的ADC接头：

[0966]

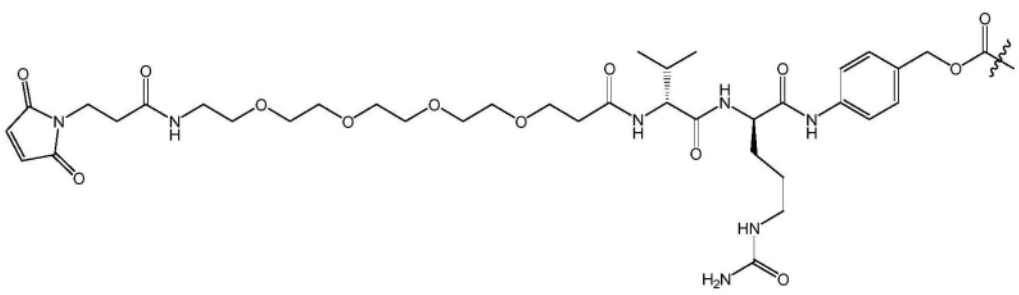


[0967] 或其盐，其中：肽代表可被溶酶体酶切割的肽(图示为C→N且未显示羧基和氨基“末端”)；T代表包含一个或多个乙二醇单元或亚烷基链或其组合的聚合物；R^a选自氢、烷基、磺酸盐和甲基磺酸盐；P是从0至5的范围内的整数；q是0或1；x是0或1；y是0或1；代表ADC接头与细胞毒性剂和/或细胞抑制剂的附接点；以及*代表与ADC接头的其余部分的附接点。

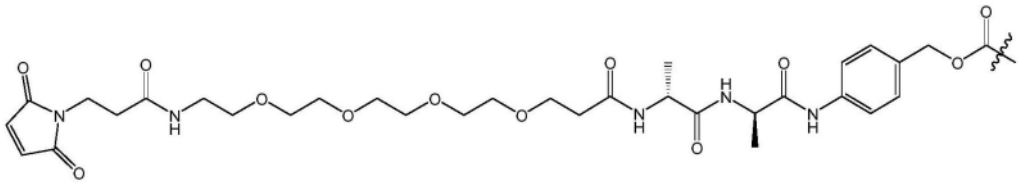
[0968] 在某些实施例中，所述肽选自三肽或二肽。在具体的实施例中，所述二肽选自：Val-Cit；Cit-ValAla-Ala、Ala-Cit、Cit-Ala、Asn-Cit、Cit-Asn、Cit-Cit、Val-Glu、Glu-Val、Ser-Cit、Cit-Ser、Lys-Cit、Cit-Lys、Asp-Cit、Cit-Asp、Ala-Val、Val-Ala、Phe-Lys、Val-Lys、Ala-Lys、Phe-Cit、Leu-Cit、Ile-Cit、Phe-Arg、和Trp-Cit。在某些实施例中，所述二肽选自：Cit-Val和Ala-Val。

[0969] 可以包括在ADC中的根据结构式(IVa)的ADC接头的具体示例性实施例包括下面所示的ADC接头(如图所示，所述ADC接头包括适合于将ADC接头与MBM共价连接的基团)：

(IVa.1)

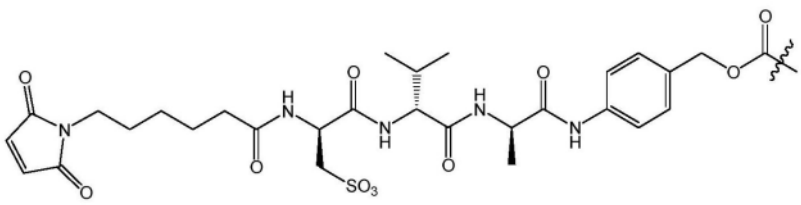


(IVa.2)

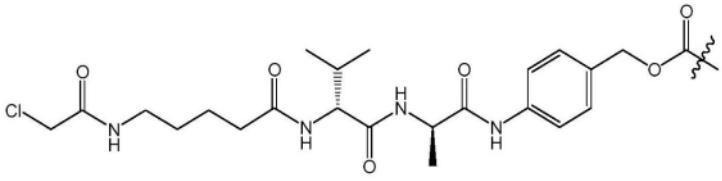


(IVa.3)

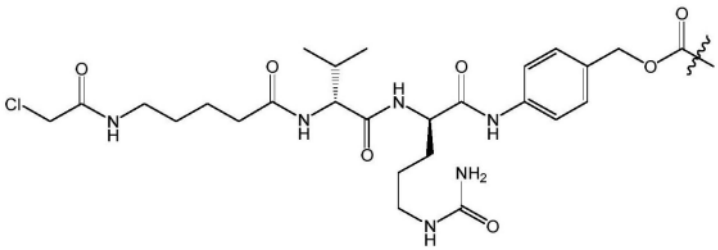
[0970]



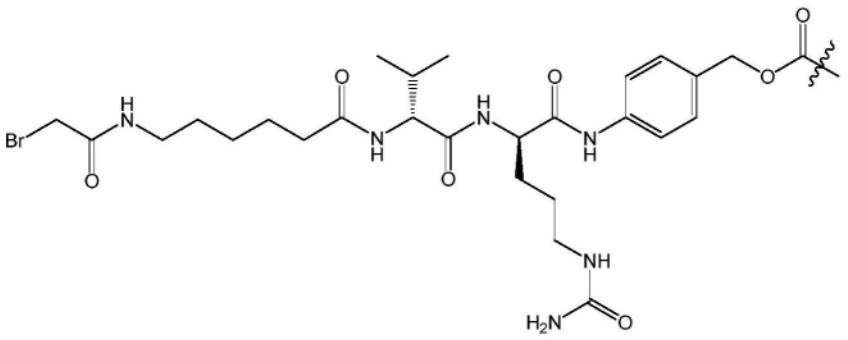
(IVa.4)



(IVa.5)

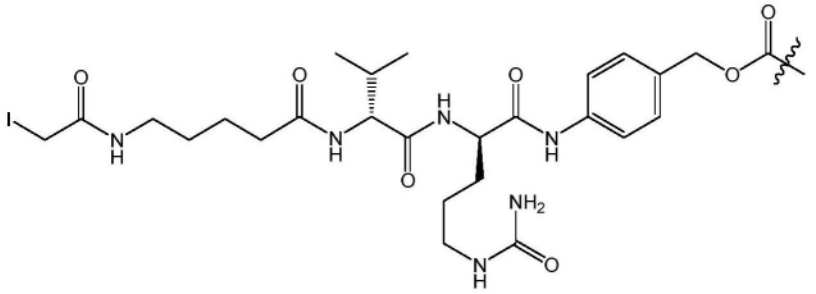


(IVa.6)



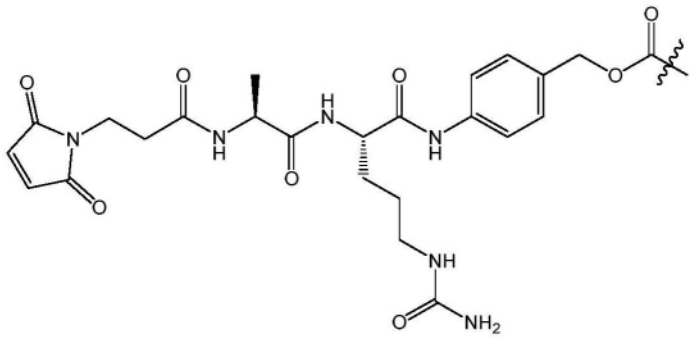
[0971]

(IVa.7)



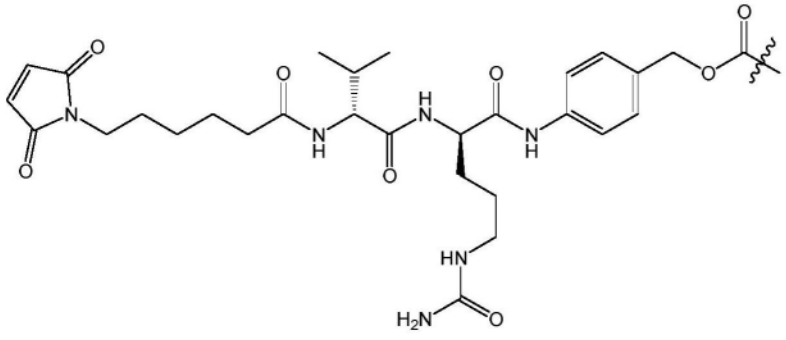
[0972] 可以包括在ADC中的根据结构式(IVb)的ADC接头的具体示例性实施例包括下面所示的ADC接头(如图所示,所述ADC接头包括适合于将ADC接头与MBM共价连接的基团):

(IVb.1)

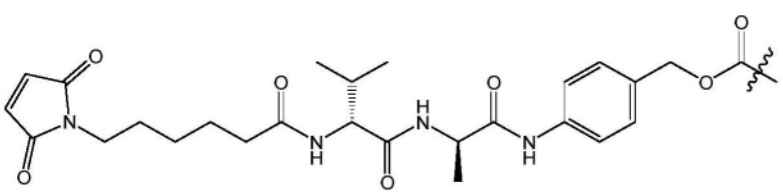


(IVb.2)

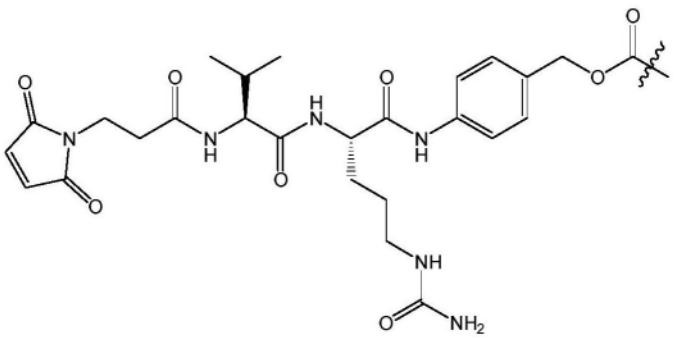
[0973]



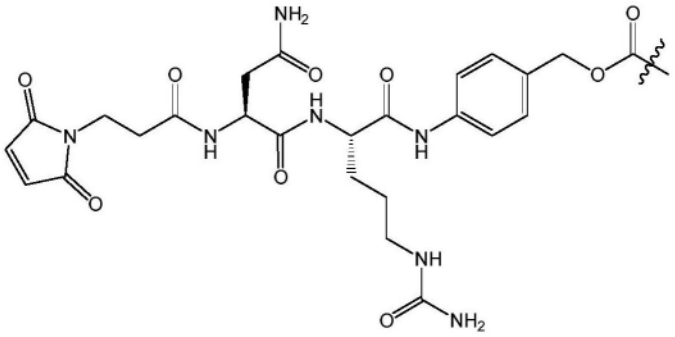
(IVb.3)



(IVb.4)

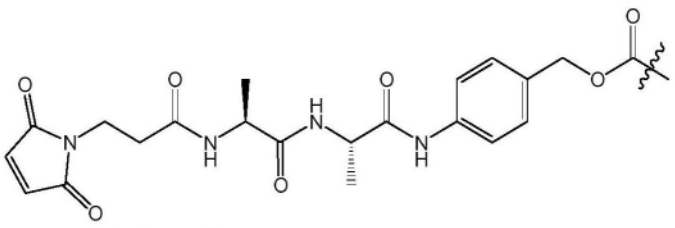


(IVb.5)

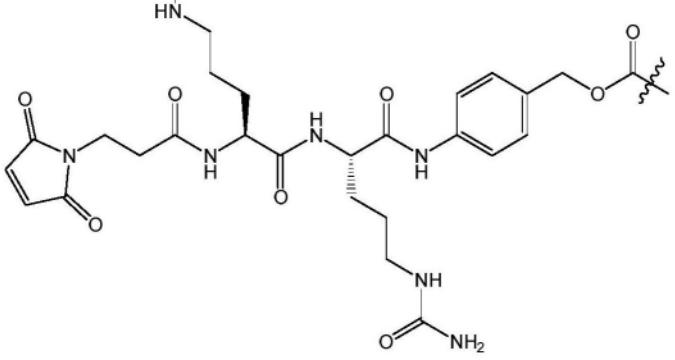


(IVb.6)

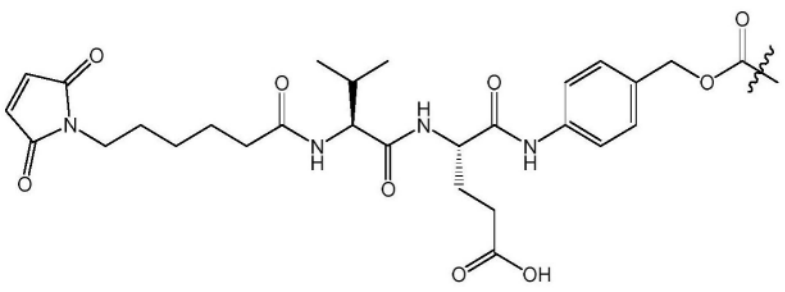
[0974]



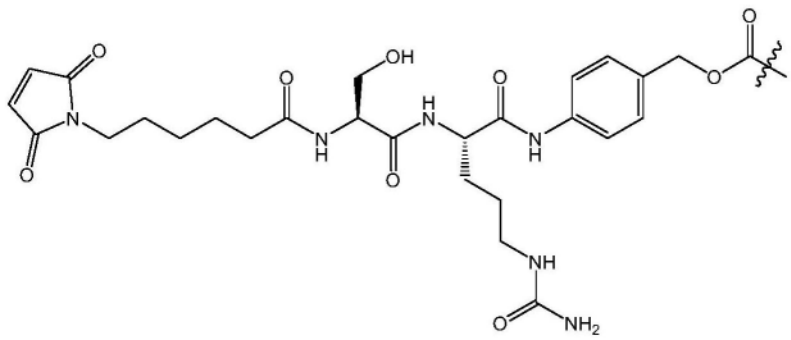
(IVb.7)



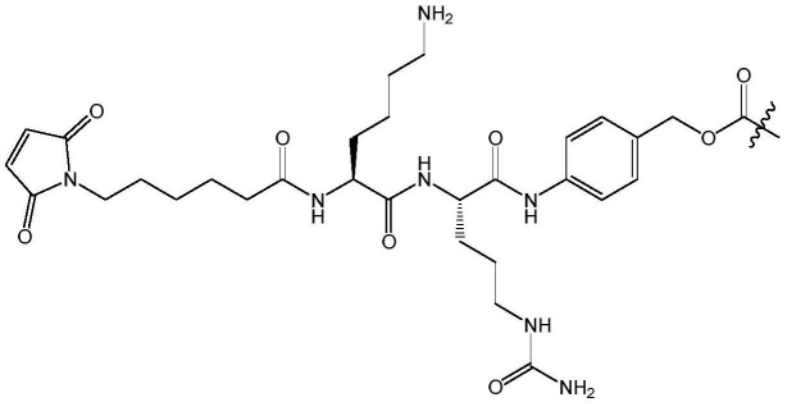
(IVb.8)



(IVb.9)

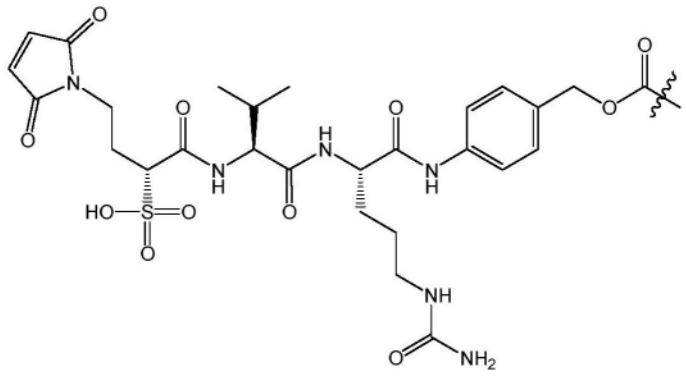


(IVb.10)

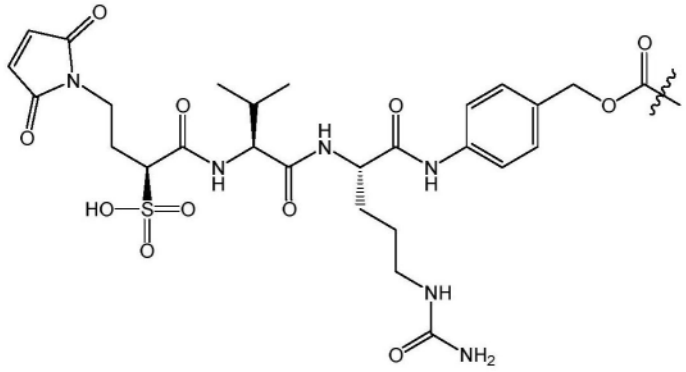


[0975]

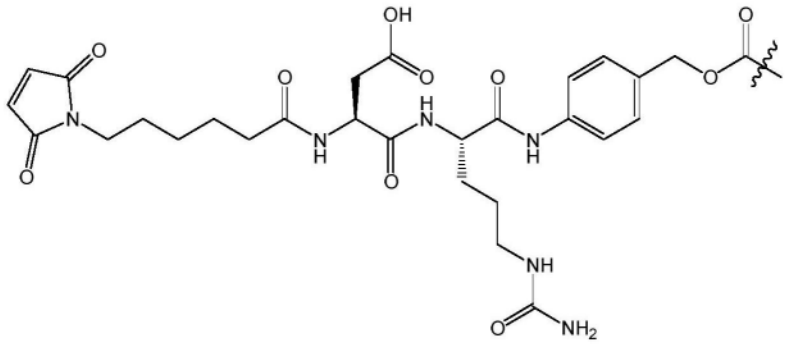
(IVb.11)



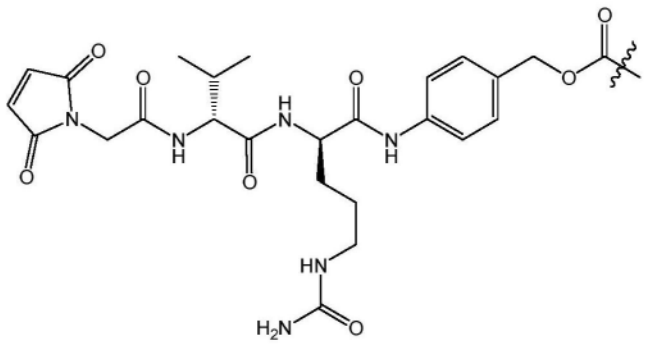
(IVb.12)



(IVb.13)

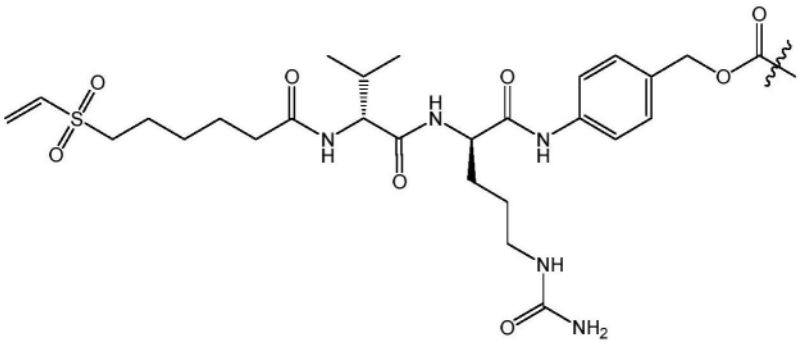


(IVb.14)

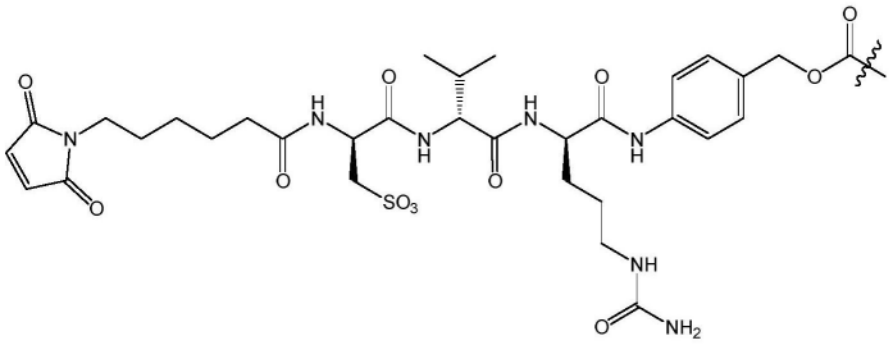


[0976]

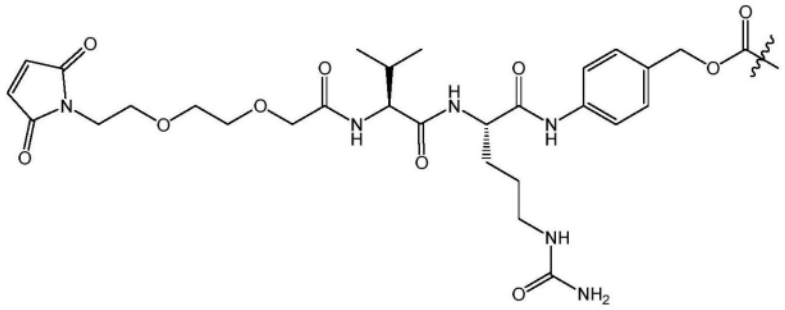
(IVb.15)



(IVb.16)

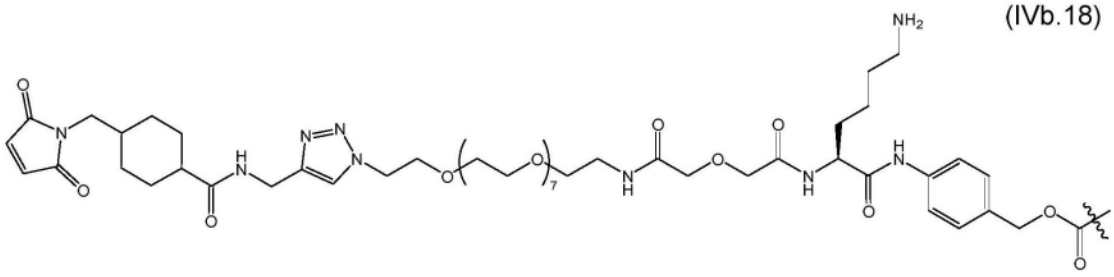


(IVb.17)

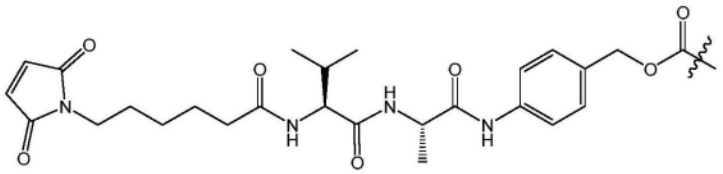


(IVb.18)

[0977]



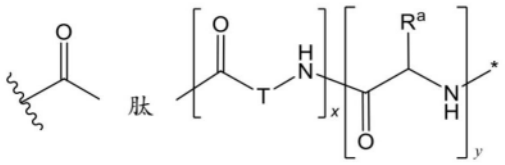
(IVb.19)



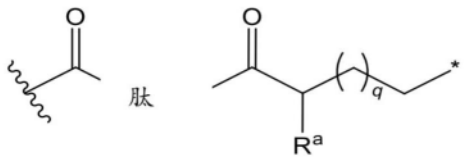
[0978] 在某些实施例中,所述ADC接头包含可酶切肽部分,例如,包含结构式(IVc)或(IVd)的ADC接头:

(IVc)

[0979]



(IVd)

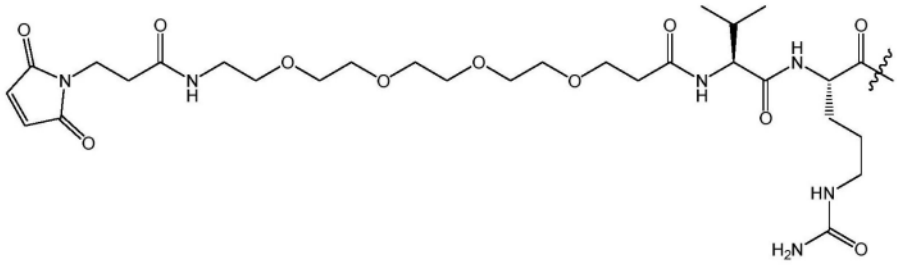


[0980] 或其盐,其中:肽代表可被溶酶体酶切割的肽(图示为C→N且未显示羧基和氨基“末端”);T代表包含一个或多个乙二醇单元或亚烷基链或其组合的聚合物;R^a选自氢、烷基、磺酸盐和甲基磺酸盐;P是从0至5的范围内的整数;q是0或1;x是0或1;y是0或1;X代表ADC接头与细胞毒性剂和/或细胞抑制剂的附接点;以及*代表与ADC接头的其余部分的附接点。

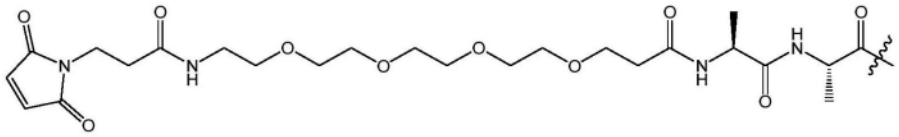
[0981] 可以包括在ADC中的根据结构式(IVc)的ADC接头的具体示例性实施例包括下面所示的ADC接头(如图所示,所述ADC接头包括适合于将ADC接头与MBM共价连接的基团):

[0982]

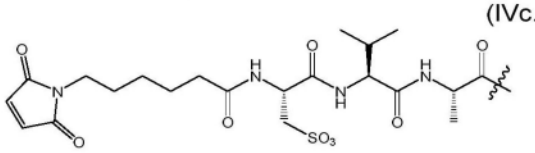
(IVc.1)



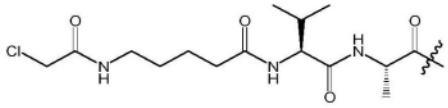
(IVc.2)



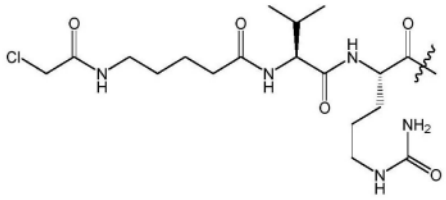
(IVc.3)



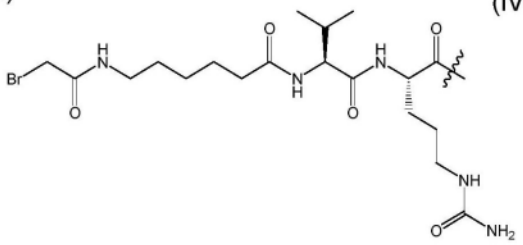
(IVc.4)



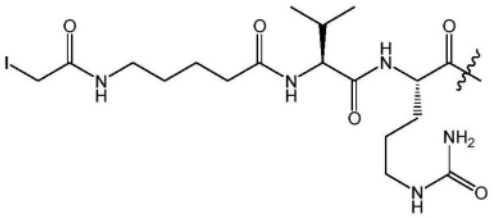
(IVc.5)



(IVc.6)

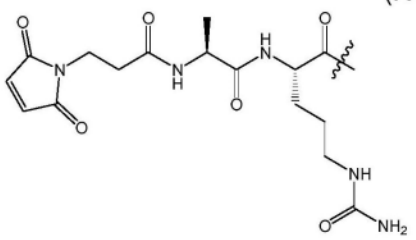


(IVc.7)

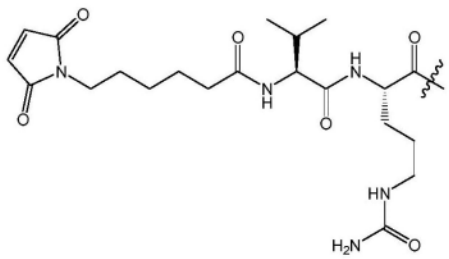


[0983] 可以包括在ADC中的根据结构式(IVd)的ADC接头的具体示例性实施例包括下面所示的ADC接头(如图所示,所述ADC接头包括适合于将ADC接头与MBM共价连接的基团):

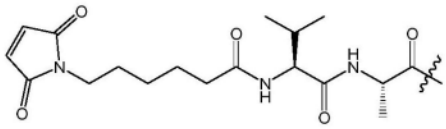
(IVd.1)



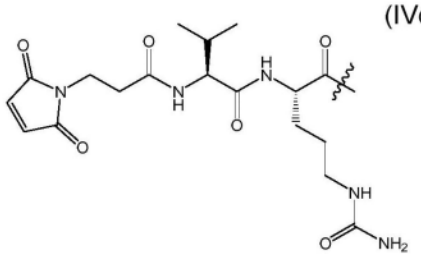
(IVd.2)



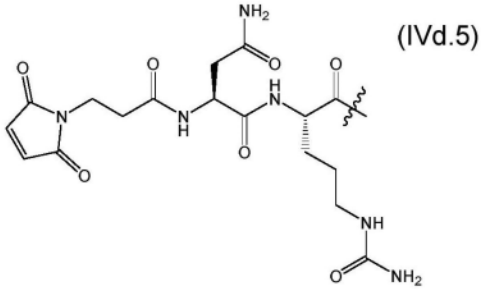
(IVd.3)



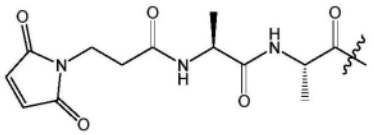
(IVd.4)



(IVd.5)

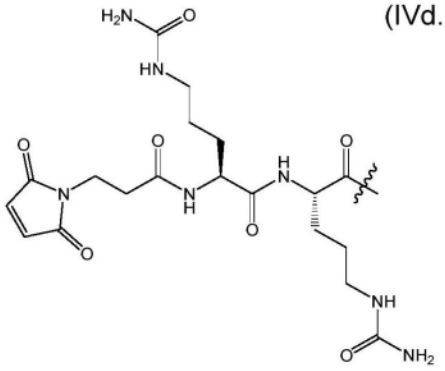


(IVd.6)

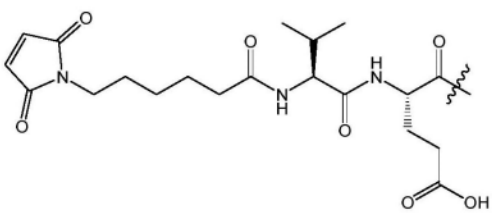


[0984]

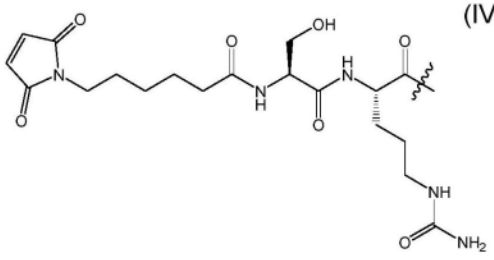
(IVd.7)



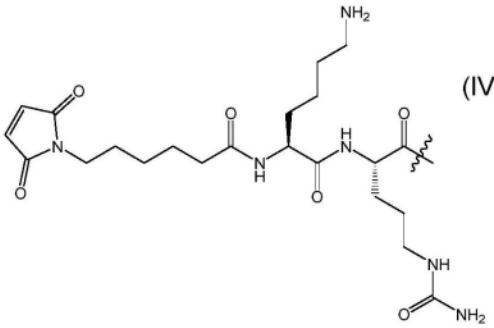
(IVd.8)



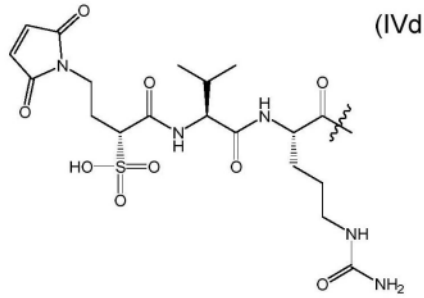
(IVd.9)



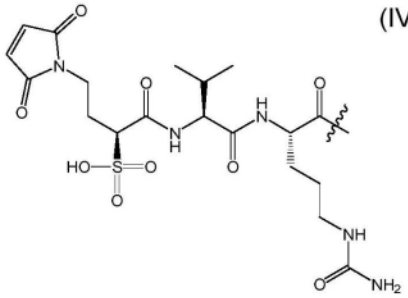
(IVd.10)



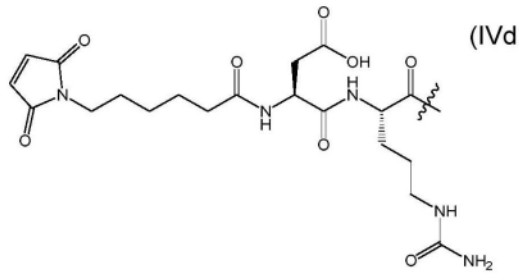
[0985]



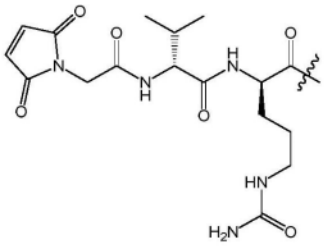
(IVd.11)



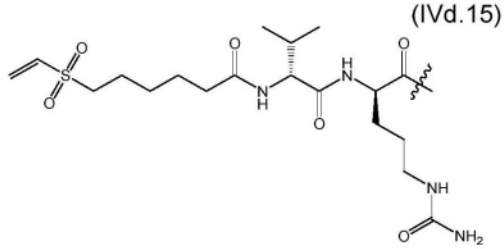
(IVd.12)



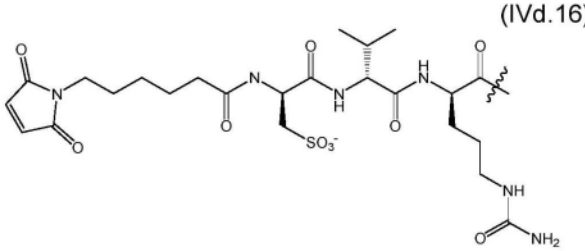
(IVd.13)



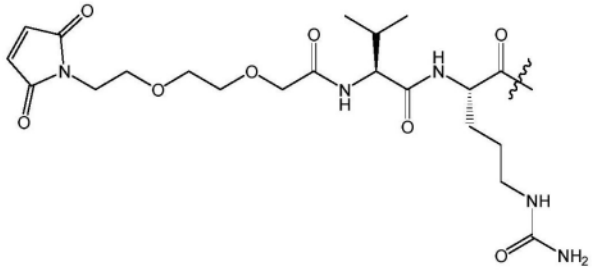
(IVd.14)



(IVd.15)



(IVd.16)



(IVd.17)

[0986] 在某些实施例中,包含结构式(IVa)、(IVb)、(IVc)、或(IVd)的ADC接头进一步包含通过暴露于酸性介质而可切割的碳酸酯部分。在具体的实施例中,所述ADC接头通过氧附接至细胞毒性剂和/或细胞抑制剂。

[0987] 7.12.2.2.不可切割的接头

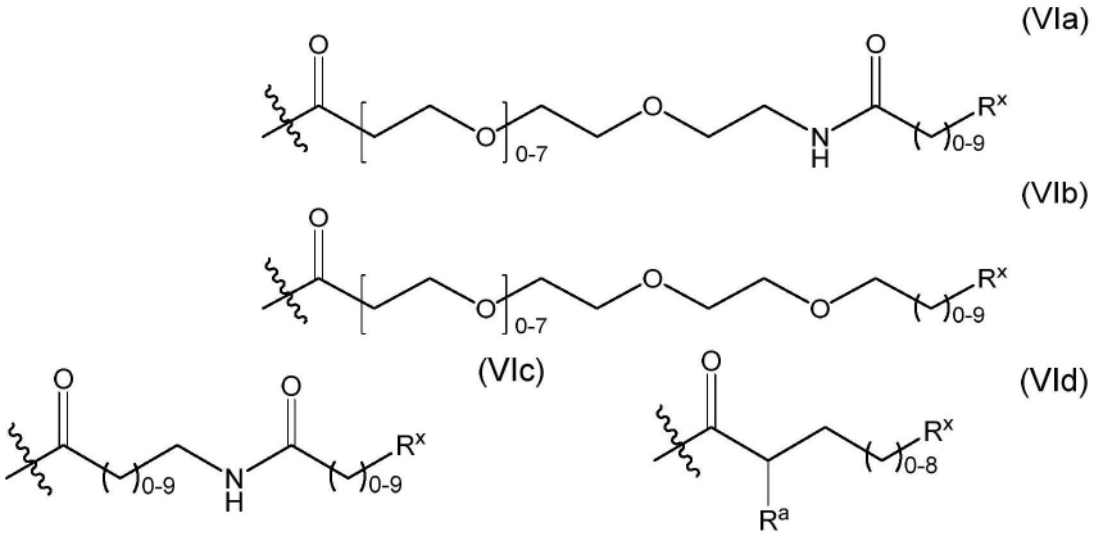
[0988] 虽然可切割的ADC接头可以提供某些优势,但是包含ADC的ADC接头不需要是可切割的。对于不可切割的ADC接头,药物的释放不依赖于血浆和一些细胞质区室之间的差异特性。假定药物的释放在ADC经由抗原介导的胞吞作用内化并递送至溶酶体区室后发生,其中所述MBM通过细胞内蛋白水解降解而降解至氨基酸水平。该过程释放药物衍生物,所述药物衍生物由药物、ADC接头和与ADC接头共价附接的氨基酸残基形成。来自具有不可切割的ADC接头的缀合物的氨基酸药物代谢物更亲水并且通常膜可渗透性更低,这导致更少的旁邻效应(bystander effects)和更少的非特异性毒性(与具有可切割的ADC接头的缀合物相比)。通常,具有不可切割ADC接头的ADC在循环中具有比具有可切割ADC接头的ADC更高的稳定性。不可切割的ADC接头可以是亚烷基链,或者本质上可以是聚合的,例如像基于聚亚烷基二醇聚合物、酰胺聚合物,或可以包括亚烷基链、聚亚烷基二醇和/或酰胺聚合物的区段。

[0989] 已经描述了用于将药物与MBM连接的多种不可切割的ADC接头。参见,Jeffrey等

人,2006,Bioconjug.Chem.[生物缀合化学]17;831-840;Jeffrey等人,2007,Bioorg.Med.Chem.Lett.[生物有机化学与医药化学通讯]17:2278-2280;和Jiang等人,2005,J.Am.Chem.Soc.[美国化学学会杂志]127:11254-11255。所有这些ADC接头可以包括在本披露的ADC中。

[0990] 在某些实施例中,所述ADC接头在体内是不可切割的,例如根据结构式(VIa)、(VIb)、(VIc)或(VId)的ADC接头(如图所示,所述ADC接头包括适合于将ADC接头与MBM共价连接的基团:

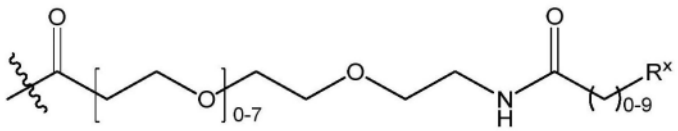
[0991]



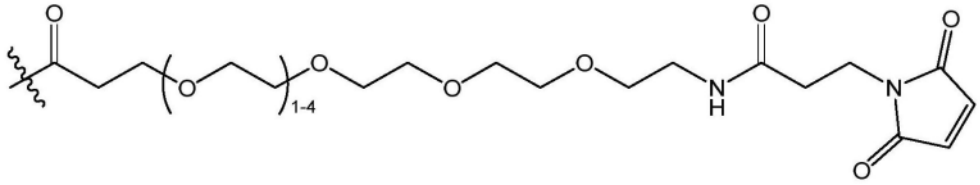
[0992] 或其盐,其中:R^a选自氢、烷基、磺酸盐和甲基磺酸盐;R^x是包含能够将ADC接头与MBM共价连接的官能团的部分;以及 // 代表ADC接头与细胞毒性剂和/或细胞抑制剂的附接点)。

[0993] 可以包括在ADC中的根据结构式(VIa)-(VId)的ADC接头的具体示例性实施例包括下面所示的ADC接头(如图所示,所述ADC接头包括适合于将ADC接头与MBM共价连接的基团,并且 // 代表与细胞毒性剂和/或细胞抑制剂的附接点):

(VIa)

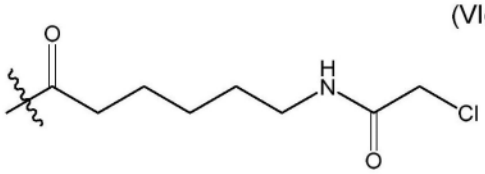


(VIa.1)

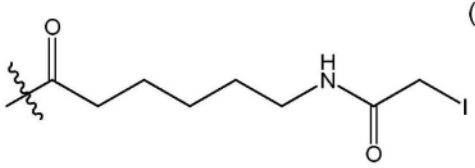


[0994]

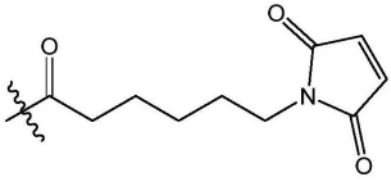
(VIc.1)



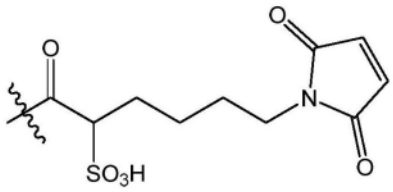
(VIc.2)



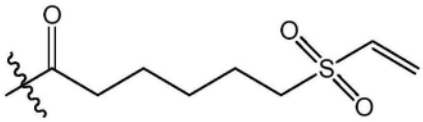
(VId.1)



(VId.2)



(VId.3)

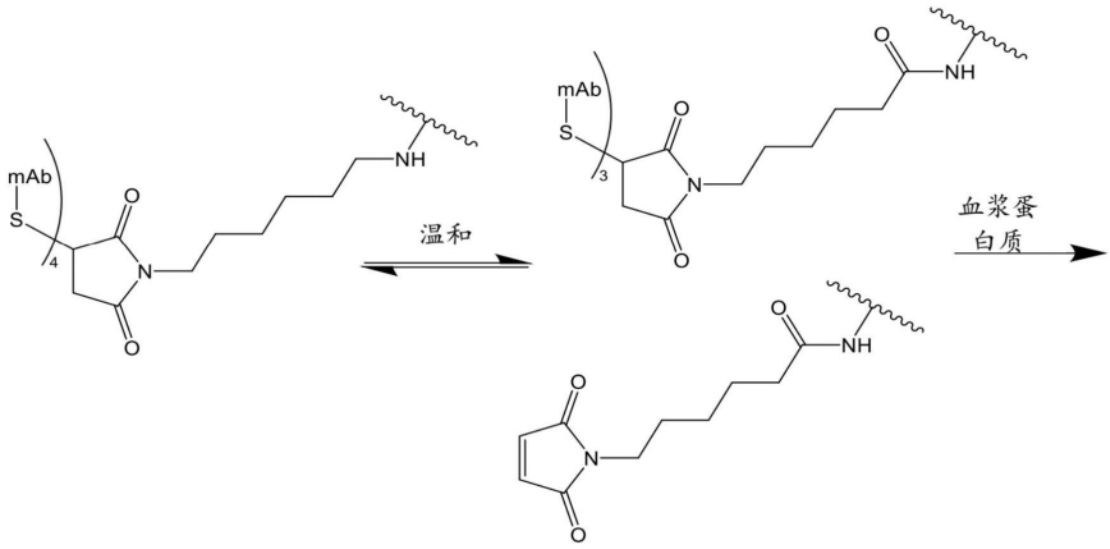


[0995] 7.12.2.3.用于将接头附接到MBM的基团

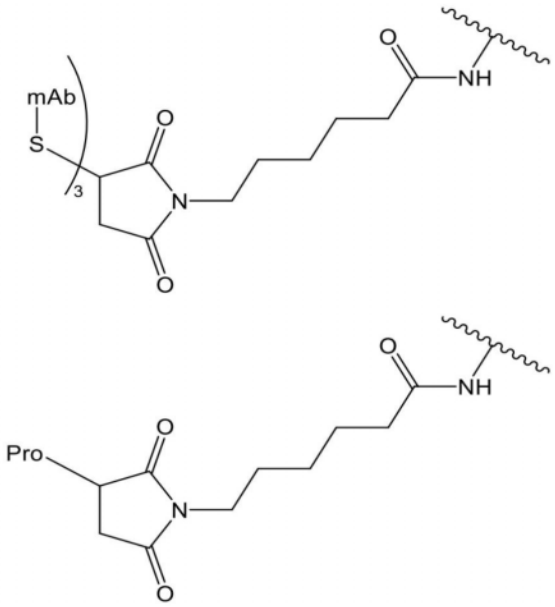
[0996] 可以使用多种基团将ADC接头-药物合成子附接至MBM(例如BBM)以产生ADC。附接基团本质上可以是亲电子的,并且包括:马来酰亚胺基团、活化的二硫化物、活性酯(例如NHS酯和HOBt酯)、卤代甲酸酯、酰基卤、烷基和苄基卤化物(例如卤代乙酰胺)。如下所讨论的,还存在与“自稳定性”马来酰亚胺和“桥接二硫化物”相关的新兴技术,其可以根据本披露使用。使用的具体基团将部分取决于与MBM的附接位点。

[0997] 在下面的示意图中描绘了在MBM缀合条件下自发水解以给出具有改善稳定性的ADC物质的“自稳定性”马来酰亚胺基团的一个实例。参见US 20130309256 A1;还参见Lyon等人,Nature Biotech published online[网上出版的自然生物科技],doi:10.1038/nbt.2968。

[0998] 正规系统:



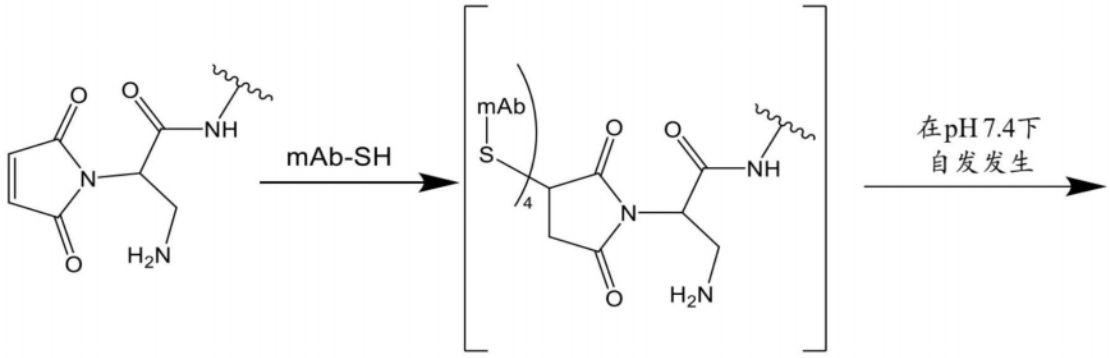
[0999]



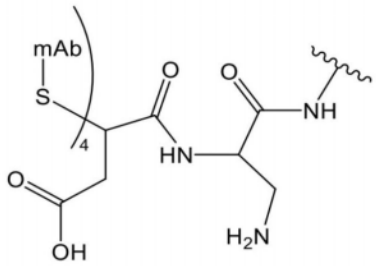
[1000] 导致随时间推移的“DAR损失”

[1001] SGN MalDPR(马来酰亚胺基二丙基氨基)系统：

[1002]

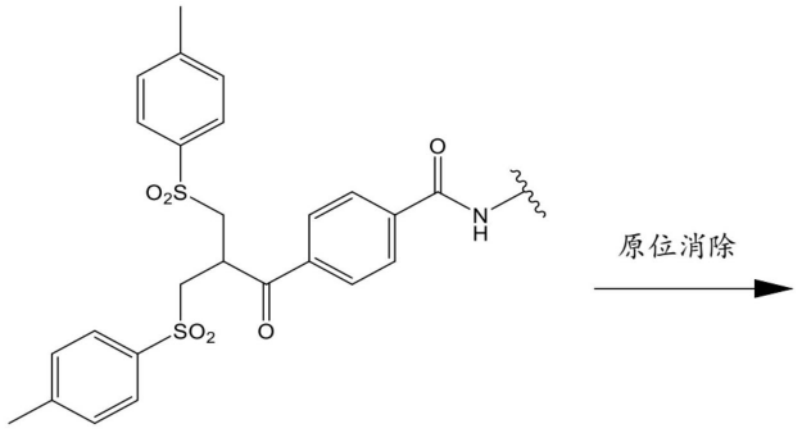


US20130309256A1

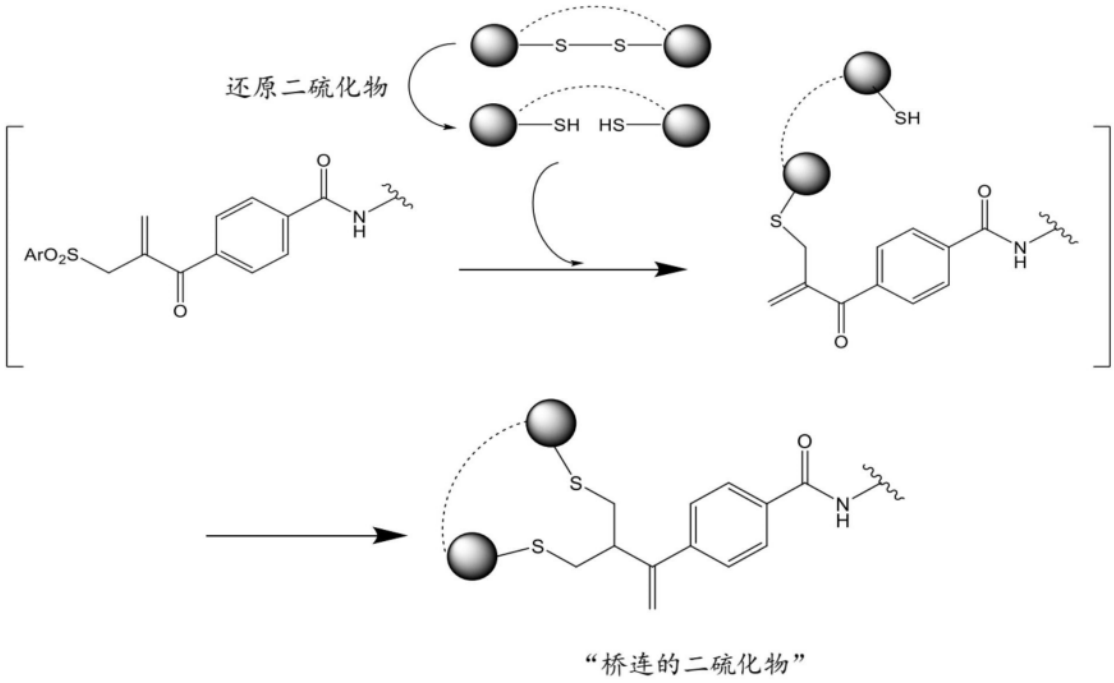


[1003] Polytherics公司披露了一种桥接一对巯基基团的方法,所述基团衍生自天然铰链二硫键的还原。参见,Badescu等人,2014,Bioconjugate Chem.[生物缀合化学]25:1124-1136。所述反应描绘于下面的示意图中。该方法的一个优点是能够通过完全还原IgG(以给出4对巯基)然后与4当量的烷基化剂反应来合成富集的DAR4 ADC。含有“桥连二硫化物”的ADC具有增加的稳定性。

[1004]

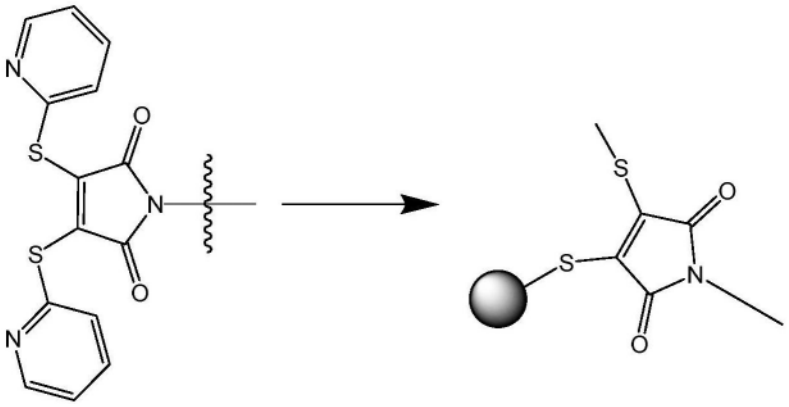


[1005]



[1006] 类似地，如下所描绘，已经开发了能够桥接一对巯基基团的马来酰亚胺衍生物(下面的1)。参见WO 2013/085925。

[1007]



[1008] 7.12.2.4.ADC接头选择考虑

[1009] 如本领域技术人员所知，为特定ADC选择的ADC接头可以受多种因素影响，包括但不限于与MBM的附接位点(例如，lys、cys或其他氨基酸残基)、药物药效团的结构限制和药物的亲脂性。为ADC选择的具体ADC接头应寻求平衡针对特定MBM/药物组合的这些不同因子。关于受ADC中ADC接头选择影响的因素的综述，参见Nolting，第5章“Linker Technology in Antibody-Drug Conjugates，[抗体-药物缀合物中的接头技]”于：Antibody-Drug Conjugates:Methods in Molecular Biology[抗体-药物偶联物：分子生物学方法]中，第1045卷，第71-100页，Laurent Ducry(编辑)，斯普林格科学与商业医学公司(Springer Science&Business Medica，LLC)，2013。

[1010] 例如，已观察到ADC影响对存在于抗原阳性肿瘤细胞附近的旁邻抗原阴性细胞的杀伤。ADC对旁邻细胞的杀伤机制表明，在ADC的细胞内加工过程中形成的代谢产物可以发挥作用。通过抗原阳性细胞中的ADC代谢产生的中性细胞毒性代谢物似乎在旁邻细胞杀伤中起作用，同时可以防止带电荷的代谢物穿过膜扩散进入介质，因此不会影响旁邻杀伤。在

某些实施例中，选择ADC接头以减弱由ADC的细胞代谢物引起的旁邻杀伤效应。在某些实施例中，选择ADC接头以增加旁邻杀伤效应。

[1011] ADC接头的特性还可以在使用和/或存储条件下影响ADC的聚集。典型地，文献中报道的ADC含有不超过3-4个药物分子/抗体分子(参见例如，Chari，2008，Acc Chem Res[化学研究报告]41:98-107)。由于ADC的聚集，尝试获得更高的药物-抗体比(“DAR”)通常是失败的，特别是如果药物和ADC接头都是疏水的(King等人，2002，J Med Chem[药物化学杂志]45:4336-4343；Hollander等人，2008，Bioconjugate Chem[生物缀合化学]19:358-361；Burke等人，2009Bioconjugate Chem[生物缀合化学]20:1242-1250)。在许多情况下，高于3-4的DAR作为增加效力的手段可以是有益的。在细胞毒性剂和/或细胞抑制剂本质上是疏水性的情况下，可能需要选择相对亲水的ADC接头作为减少ADC聚集的手段，尤其是在需要大于3-4的DARS的情况下。因此，在某些实施例中，ADC接头掺入化学部分，所述化学部分在储存和/或使用期间减少ADC的聚集。ADC接头可以掺入极性或亲水基团，例如带电荷基团或在生理pH下变为带电荷的基团，以减少ADC的聚集。例如，ADC接头可以掺入带电荷的基团，如在生理pH下使例如羧酸盐或质子化物(例如胺)去质子化的盐或基团。

[1012] 已报道可产生高达20的DAR、可以用于将多种细胞毒性剂和/或细胞抑制剂与MBM连接的示例性多价ADC接头描述于WO 2009/073445；WO 2010/068795；WO 2010/138719；WO 2011/120053；WO 2011/171020；WO 2013/096901；WO 2014/008375；WO 2014/093379；WO 2014/093394；WO 2014/093640。

[1013] 在具体的实施例中，如通过尺寸排阻色谱法(SEC)测定，ADC在储存或使用期间的聚集小于约10％。在具体的实施例中，如通过尺寸排阻色谱法(SEC)测定的，ADC在储存或使用期间的聚集小于10％，例如小于约5％、小于约4％、小于约3％、小于约2％、小于约1％、小于约0.5％、小于约0.1％、或甚至更低。

[1014] 7.12.3.制造ADC的方法

[1015] 可以使用熟知的化学物质合成ADC。所选择的化学物质尤其将取决于一种或多种细胞毒性剂和/或细胞抑制剂、ADC接头和用于将ADC接头附接至MBM的基团的特性。通常，根据式(I)的ADC可以根据以下方案制备：

[1016] $D\text{-}L\text{-}R^{x}+Ab\text{-}R^{y}\rightarrow[D\text{-}L\text{-}XY]_{n}\text{-}Ab(I)$

[1017] 其中D、L、Ab、XY和n是如前所定义的，并且R^{x}和R^{y}代表能够彼此形成共价连接的互补基团，如上所讨论的。

[1018] 基团R^{x}和R^{y}的特性将取决于用于将合成子$D\text{-}L\text{-}R^{x}$与MBM连接的化学物质。通常，所使用的化学物质不应改变MBM的完整性，例如其结合其靶标的能力。在一些情况下，缀合抗体的结合特性将与未缀合的MBM的结合特性非常相似。用于将分子与生物分子(特别是免疫球蛋白，其组分典型地是本披露的MBM的结构单元)缀合的多种化学物质和技术是熟知的。参见例如，Amon等人，“Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy[癌症疗法中用于药物免疫靶向的单克隆抗体]”于：Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy[单克隆抗体和癌症疗法]中，Reisfeld等人编辑，艾伦利斯出版公司(Alan R.Liss，Inc.)，1985；Hellstrom等人，“Antibodies For Drug Delivery[用于药物递送的抗体]”于：Controlled Drug Delivery[药物控制递送]中，Robinson等人编辑，马塞尔·德克尔公司(Marcel Dekker，Inc.)，第2版1987；Thorpe，“Antibody

Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy:A Review,[癌症疗法中细胞毒性剂的抗体载体:综述]”于:Monoclonal Antibodies'84:Biological And Clinical Applications[单克隆抗体'84:生物和临床应用]中,Pinchera等人编辑,1985;“Analysis,Results,and Future Prospective of the Therapeutic Use of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy,[放射标记的抗体在癌症疗法中的治疗用途的未来前景]”于:Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy[用于癌症检测和治疗的单克隆抗体]中,Baldwin等人编辑,学术出版社公司(Academic Press),1985;Thorpe等人,1982,Immunol.Rev.[免疫学综述]62:119-58;PCT公开WO 89/12624。这些化学物质中的任一种都可以用于将合成子与MBM连接。

[1019] 用于将合成子连接到可接近的赖氨酸残基上的许多官能团R^x和化学物质是已知的,并且包括例如但不限于NHS-酯和异硫氰酸酯。

[1020] 用于将合成子连接到半胱氨酸残基的可接近的游离巯基上的许多官能团R^x和化学物质是已知的,并且包括例如但不限于卤代乙酰基和马来酰亚胺。

[1021] 然而,缀合化学物质不限于可用的侧链基团。通过将适当的小分子与胺连接,可以将例如胺的侧链转化为其他有用的基团,例如羟基。该策略可以用于通过将多功能小分子与MBM的可接近的氨基酸残基的侧链缀合来增加抗体上可用的连接位点的数量。然后将适合于将合成子共价连接到这些“转化的”官能团的官能团R^x包括在合成子中。

[1022] 还可以将MBM工程化以包括用于缀合的氨基酸残基。用于工程化MBM以包括可用于在ADC的上下文中缀合药物的非遗传编码的氨基酸残基的方法描述于Axup等人,2012,Proc Natl Acad Sci USA.[美国国家科学院院刊]109(40):16101-16106中,用于将合成子连接到非编码氨基酸的化学物质和官能团也是如此。

[1023] 典型地,合成子与MBM的氨基酸残基的侧链连接,包括例如可接近的赖氨酸残基的伯氨基基团或可接近的半胱氨酸残基的巯基基团。通过还原链间二硫键可以获得游离的巯基基团。

[1024] 对于其中R^y是巯基基团的连接(例如,当R^x是马来酰亚胺时),所述MBM通常首先完全或部分被还原以破坏半胱氨酸残基之间的链间二硫桥。

[1025] 不参与二硫桥的半胱氨酸残基可以通过修饰一个或多个密码子而工程化成MBM。还原这些未配对的半胱氨酸产生适于缀合的巯基基团。在一些实施例中,MBM经工程化以引入一个或多个半胱氨酸残基作为与药物部分缀合的位点(参见,Junutula等人,2008,Nat Biotechnol[自然生物技术],26:925-932)。

[1026] 可以在恒定区中选择半胱氨酸取代的位点以提供稳定且均一的缀合物。MBM可以具有,例如,两个或更多个半胱氨酸取代,并且这些取代可以与如本文所述的其他修饰和缀合方法组合使用。用于在抗体的特定位置处插入半胱氨酸的方法是已知的,参见例如Lyons等人,1990,Protein Eng.[蛋白质工程],3:703-708、WO 2011/005481、WO 2014/124316、WO 2015/138615。在某些实施例中,MBM包含用在选自重链的以下位置的恒定区上的半胱氨酸对一个或多个氨基酸的取代:位置117、119、121、124、139、152、153、155、157、164、169、171、174、189、205、207、246、258、269、274、286、288、290、292、293、320、322、326、333、334、335、337、344、355、360、375、382、390、392、398、400和422,其中所述位置是根据EU系统编号的。在一些实施例中,MBM包含用在选自轻链的以下位置的恒定区上的半胱氨酸对一个或多个

氨基酸的取代:位置107、108、109、114、129、142、143、145、152、154、156、159、161、165、168、169、170、182、183、197、199、和203,其中所述位置是根据EU系统编号的,并且其中轻链是人κ轻链。在某些实施例中,MBM包含用在恒定区上的半胱氨酸对两个或更多个氨基酸的取代的组合,其中所述组合包含在重链的位置375处、重链的位置152处、重链的位置360处、或轻链的位置107处的取代,并且其中所述位置是根据EU系统编号的。在某些实施例中,MBM包含用在恒定区上的半胱氨酸对一个氨基酸的取代,其中所述取代在重链的位置375处、重链的位置152处、重链的位置360处、轻链的位置107处、轻链的位置165处、或轻链的位置159处,并且其中所述位置是根据EU系统编号的,并且其中轻链是κ链。

[1027] 在具体的实施例中,MBM包含用在恒定区上的半胱氨酸对两个氨基酸的取代的组合,其中所述MBM在重链的位置152和375处包含半胱氨酸,其中所述位置是根据EU系统编号的。

[1028] 在其他具体的实施例中,MBM包含在重链的位置360处用半胱氨酸对一个氨基酸的取代,其中所述位置是根据EU系统编号的。

[1029] 在其他具体的实施例中,MBM包含在轻链的位置107处用半胱氨酸对一个氨基酸的取代,其中所述位置是根据EU系统编号的,并且其中轻链是κ链。

[1030] 用于掺入工程化半胱氨酸的其他位置可以包括,例如但不限于:人IgG_1重链上的位置S112C、S113C、A114C、S115C、A176C、5180C、S252C、V286C、V292C、S357C、A359C、S398C、S428C(卡巴特编号)和人Igκ轻链上的位置V110C、S114C、S121C、S127C、S168C、V205C(卡巴特编号)(参见例如,美国专利号7,521,541、美国专利号7,855,275和美国专利号8,455,622)。

[1031] 可以另外地或替代性地修饰可以用于本文披露的ADC中的MBM以引入一种或多种其他反应性氨基酸(除半胱氨酸外),包括Pcl、吡咯赖氨酸、肽标签(如S6、A1和ybbR标签)、和非天然氨基酸,代替天然序列的至少一个氨基酸,因此在所述MBM上提供反应位点用于与药物部分缀合。例如,可以修饰MBM以掺入Pcl或吡咯赖氨酸(W.Ou等人,2011,PNAS[美国国家科学院院刊],108(26):10437-10442;WO 2014124258)或非天然氨基酸(Axup等人,2012,PNAS[美国国家科学院院刊],109:16101-16106;有关综述,参见C.C.Liu和P.G.Schultz,2010,Annu Rev Biochem[生物化学年鉴]79:413-444;Kim等人,2013,Curr Opin Chem Biol.[化学生物学研究现状]17:412-419)作为与药物缀合的位点。类似地,可以将用于酶促缀合方法的肽标签引入MBM中(参见,Strop等人2013,Chem Biol.[化学生物学]20(2):161-7;Rabuka,2010,Curr Opin Chem Biol.[化学生物学研究现状]14(6):790-6;Rabuka等人,2012,Nat Protoc.[自然实验手册]7(6):1052-67)。另一个例子是使用4'-磷酸泛酰巯基乙胺基转移酶(PPTase)用于辅酶A类似物的缀合(WO 2013184514)。根据已知方法,此类经修饰或工程化的MBM可与有效负载或接头-有效负载组合缀合。

[1032] 如本领域技术人员将理解的,与MBM分子连接的药剂(例如,细胞毒性剂和/或细胞抑制剂)的数量可以变化,使得ADC的集合在本质上可以是异质的,其中一些MBM含有一种连接的药剂,一些含有两种连接的药剂,一些含有三种连接的药剂等(并且有些不含连接的药剂)。异质性程度尤其将取决于用于连接药剂的化学物质。例如,在所述MBM被还原以产生用于附接的巯基基团的情况下,通常产生每分子具有0、2、4、6或8种连接的药剂的MBM的异质混合物。此外,通过限制附接化合物的摩尔比,通常产生每分子具有0、1、2、3、4、5、6、7或8种

连接的药剂的MBM。因此，应理解，根据上下文，所述药物MBM比(DTR)可以是MBM的集合的平均值。例如，“DTR4”可以指未进行纯化分离特定DTR峰的ADC制剂，并且可以包含具有不同数量的附接的细胞抑制剂和/或细胞毒性剂/MBM的ADC分子的异质混合物(例如，0、2、4、6、8种试剂/MBM)，但平均药物与MBM比为4。类似地，在一些实施例中，“DTR2”是指异质ADC制剂，其中平均药物与MBM比为2。

[1033] 当希望富集的制剂时，可以经由纯化异质混合物，例如经由柱色谱法，例如疏水相互作用色谱法，获得具有确定数量的连接的药剂(例如，细胞毒性剂和/或细胞抑制剂)的MBM。

[1034] 纯度可以通过多种已知方法评估。作为实例，可以经由HPLC或其他色谱法分析ADC制剂，并通过分析所得峰的曲线下面积来评估纯度。

[1035] 7.13.药物组合物

[1036] 第一和第二MBM(例如BBM)(以及它们的缀合物;除非上下文另有规定，否则在本披露中提及MBM还指包含MBM的缀合物，诸如ADC)可以配制为包含MBM(或第一MBM和第二MBM的组合)的药物组合物，例如包含一种或多种药学上可接受的赋形剂或载剂。为了制备包含MBM的药物或无菌组合物，可以将MBM制剂与一种或多种药学上可接受的赋形剂或载剂组合。

[1037] 例如，MBM的配制品可以通过将MBM与生理上可接受的载体、赋形剂、或稳定剂以例如冻干粉剂、浆液、水溶液、洗剂或悬浮液的形式混合来制备(参见例如，Hardman等人，2001,Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics[Goodman和Gilman的治疗的药理学基础],McGraw-Hill(麦格劳-希尔集团)，纽约，纽约州;Gennaro，2000,Remington:The Science and Practice of Pharmacy[雷明顿:药学科学与实践],利平科特·威廉斯和威尔金斯出版公司[Lippincott,Williams,and Wilkins],纽约，纽约州;Avis等人(编辑)，1993,Pharmaceutical Dosage Forms:General Medications[药物剂型:一般药物],马塞尔·德克尔公司[Marcel Dekker],纽约州;Lieberman等人(编辑)，1990,Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets[药物剂型:片剂],马塞尔·德克尔公司[Marcel Dekker],纽约州;Lieberman等人(编辑)，1990,Pharmaceutical Dosage Forms:Disperse Systems[药物剂型:分散系统],马塞尔·德克尔公司(Marcel Dekker)，纽约;Weiner和Kotkoskie,2000,Excipient Toxicity and Safety[赋形剂毒性和安全性],马塞尔德克尔公司(Marcel Dekker,Inc.)，纽约，纽约州)。

[1038] 选择MBM(或第一MBM和第二MBM的组合)的施用方案取决于几个因素，包括MBM的血清或组织周转率、症状水平、MBM的免疫原性和靶细胞的可及性。在某些实施例中，施用方案使递送至受试者的MBM的量最大化，与可接受水平的副作用一致。因此，递送的MBM的量部分地取决于具体MBM和正在治疗的病症的严重程度。选择适当剂量的抗体和小分子的指南是可获得的(参见例如，Wawrzynczak,1996,Antibody Therapy[抗体疗法],Bios Scientific Pub.Ltd(Bios科学出版社有限公司)，牛津郡，英国;Kresina(编辑)，1991,Monoclonal Antibodies,Cytokines and Arthritis[单克隆抗体、细胞因子和关节炎],马塞尔德克尔公司(Marcel Dekker)，纽约，纽约州;Bach(编辑)，1993,Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases[自免疫疾病中的单克隆抗体和肽疗法],马塞尔德克尔公司(Marcel Dekker)，纽约，纽约州;Baert等人，2003,New Engl.J.Med.[新英格

兰医学杂志]348:601-608;Milgrom等人,1999,New Engl.J.Med.[新英格兰医学杂志]341:1966-1973;Slamon等人,2001,New Engl.J.Med.[新英格兰医学杂志]344:783-792;Beniaminovitz等人,2000,New Engl.J.Med.[新英格兰医学杂志]342:613-619;Ghosh等人,2003,New Engl.J.Med.[新英格兰医学杂志]348:24-32;Lipsky等人,2000,New Engl.J.Med.[新英格兰医学杂志]343:1594-1602)。

[1039] 由临床医生,例如,使用本领域已知或疑似影响治疗或预计影响治疗的参数或因素确定适当的剂量。通常,剂量始于略小于最佳剂量的量并此后将其以小增量增加,直至相对于任何不利副作用,实现所希望的或最佳的效果。重要的诊断量值包括症状(例如炎症)的那些量值或产生的炎性细胞因子的水平。

[1040] 可以改变本披露药物组合物中MBM的实际剂量水平,以便获得一定量的MBM,其有效地实现对于特定的受试者、组合物和施用方式的所希望的治疗反应,而对所述受试者没有毒性。所选择的剂量水平将取决于多种药代动力学因素,包括特定MBM的活性,施用途径,施用时间,所采用的特定MBM的排泄速率,治疗持续时间,与所采用的特定MBM组合的其他药剂(例如活性药剂,如治疗药物或化合物和/或用作载剂的惰性材料),所治疗受试者的年龄、性别、体重、状况、一般健康状况和先前病史,以及医学领域中已知的类似因素。

[1041] 包含MBM的组合物可以通过连续输注,或以例如一天、一周的间隔或每周1-7次按剂量提供。可以通过静脉内、皮下、局部、口服、经鼻、经直肠、肌肉内、脑内或通过吸入来提供剂量。示例性剂量方案是涉及避免显著的不期望的副作用的最大剂量或给药频率的方案。

[1042] 特定受试者的有效量可以根据如以下的因素改变:所治疗的病状、受试者的总体健康状况、施用的方法、途径和剂量和副作用的严重程度(参见,例如,Maynard等人,(1996),A Handbook of SOPs for Good Clinical Practice[用于良好临床实践的SOP指南],国际药物出版社(Interpharm Press),佛罗里达州波卡拉顿(Boca Raton,Fla.);Dent(2001)Good Laboratory and Good Clinical Practice[良好实验和良好临床实践],厄奇出版社(Urch Publ.),伦敦,英国)。

[1043] 施用途径可以是通过例如局部或皮肤应用,通过静脉内、腹膜内、脑内、肌内、眼内、动脉内、脑脊内、病灶内进行的注射或输注,或通过缓释系统或植入物(参见例如,Sidman等人,1983,Biopolymers[生物聚合物]22:547-556;Langer等人,1981,J.Biomed.Mater.Res.[生物医学材料研究杂志]15:167-277;Langer,1982,Chem.Tech.[化学技术]12:98-105;Epstein等人,1985Proc.Natl.Acad.Sci.USA[美国国家科学院院刊]82:3688-3692;Hwang等人,1980Proc.Natl.Acad.Sci.USA[美国国家科学院院刊]77:4030-4034;美国专利号6,350,466和6,316,024)。必要时,组合物也可以包含增溶剂和用于减轻注射部位疼痛的局部麻醉药如利多卡因。此外,也可以采用肺部施用,例如通过使用吸入器或雾化器以及具有雾化剂的配制品。参见例如,美国专利号6,019,968、5,985,320、5,985,309、5,934,272、5,874,064、5,855,913、5,290,540、和4,880,078;以及PCT公开号WO 92/19244、WO 97/32572、WO 97/44013、WO 98/31346、和WO 99/66903。

[1044] 本披露的组合物还可以使用多种已知方法中的一种或多种经由一种或多种施用途径施用。如本领域技术人员将理解的,施用途经和/或方式将随所希望的结果而变化。选择的MBM的施用途径包括静脉内、肌肉内、皮内、腹膜内、皮下、脊柱或其他一般施用途径,例

如通过注射或输注。一般施用可代表除了肠道和局部施用以外的施用方式，通常通过注射，并且包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬脑膜外以及胸骨内注射和输注。替代性地，本披露的组合物可以经由非一般途径施用，例如局部、表皮或粘膜施用途径，例如，鼻内、口服、阴道、直肠、舌下或局部施用。在一个实施例中，MBM通过输注施用。在另一个实施例中，MBM皮下施用。

[1045] 如果MBM以控释或缓释系统施用，则可以使用泵来实现控释或缓释(参见Langer，同上；Sefton,1987,CRC Crit.Ref Biomed.Eng.[CRC在生物医学工程中的参考评论]14:20；Buchwald等人,1980,Surgery[外科手术]88:507；Saudek等人,1989,N.Engl.J.Med.[新英格兰医学杂志]321:574)。聚合物材料可以用于实现本披露治疗剂的控释或缓释(参见例如，Medical Applications of Controlled Release[控释药物的医学应用]，Langer和Wise(编辑)，CRC Pres.[CRC出版社]，Boca Raton,Fla.[佛罗里达州波卡拉顿](1974)；Controlled Drug Bioavailability,Drug Product Design and Performance[受控的药物生物利用率、药物产物设计以及性能]，Smolen和Ball(编)，Wiley[威利出版公司]，New York[纽约市](1984)；Ranger和Peppas,1983,J.,Macromol.Sci.Rev.Macromol.Chem.[高分子科学杂志-高分子化学评论]23:61；还参见Levy等人,1985,Science[科学]228:190；During等人,1989,Ann.Neurol.[神经病学进展]25:351；Howard等人,1989,J.Neurosurg.[神经外科杂志]71:105)；美国专利号5,679,377；美国专利号5,916,597；美国专利号5,912,015；美国专利号5,989,463；美国专利号5,128,326；PCT公开号WO 99/15154；以及PCT公开号WO 99/20253)。用于缓释配制品中的聚合物的实例包括但不限于聚(甲基丙烯酸2-羟乙酯)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸)、聚(乙烯-共-乙酸乙烯酯)、聚(甲基丙烯酸)、聚乙交酯(PLG)、聚酸酐、聚(N-乙烯基吡咯烷酮)、聚(乙烯醇)、聚丙烯酰胺、聚(乙二醇)、聚丙交酯(PLA)、聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)以及聚原酸酯。在一个实施例中，用于缓释配制品的聚合物是惰性的，不含可浸出的杂质，在储存时稳定，无菌并且可生物降解。可以将控释或缓释系统置于预防或治疗靶标附近，因此仅需要全身剂量的一部分(参见例如，Goodson,于Medical Applications of Controlled Release[控释的医学应用]，同上，第2卷，第115-138页(1984))。

[1046] 控释系统在Langer的综述中讨论(1990,Science[科学]249:1527-1533)。可以使用本领域技术人员已知的任何技术来产生包含本披露的一种或多种MBM的持续释放配制品。参见，例如，美国专利号4,526,938；PCT公开WO 91/05548；PCT公开WO 96/20698；Ning等人,1996,Radiotherapy&Oncology[放射疗法和肿瘤学]39:179-189；Song等人,1995,PDA Journal of Pharmaceutical Science&Technology[PDA药学科学与技术]50:372-397；Cleek等人,1997,Pro.Int'l.Symp.Control.Rel.Bioact.Mater.24:853-854；和Lam等人,1997,Proc.Int'l.Symp.Control Rel.Bioact.Mater.24:759-760。

[1047] 如果局部施用MBM，则其可以以软膏剂、乳膏剂、透皮贴剂、洗剂、凝胶、洗发剂、喷雾剂、气溶胶、溶液、乳油剂、或本领域技术人员熟知的其他形式配制。参见例如，Remington's Pharmaceutical Sciences and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms[雷明顿制药科学和药物剂型简介]，第19版，Mack Pub.Co.(马克出版公司)，伊斯顿，宾夕法尼亚州(1995)中。对于不可喷雾的局部剂型，通常使用粘性至半固体或固体形式，其

包含载剂或一种或多种与局部施用相容并且具有动态粘度的赋形剂，在一些情况下，其具有大于水的动态粘度。合适的配制品包括但不限于溶液、悬浮液、乳油剂、乳膏剂、软膏剂、粉剂、搽剂、油膏剂等，如果希望，可以是灭菌的或与辅助剂(例如，防腐剂、稳定剂、润湿剂、缓冲液、或盐)混合，用于影响各种特性，例如像渗透压。其他合适的局部剂型包括可喷雾气溶胶制剂，其中在一些情况下将活性成分与固体或液体惰性载剂组合包装在具有加压的挥发性物质(例如，气体推进剂，如氟利昂(Freon))的混合物中或挤瓶中。如果希望，还可以将保湿剂或湿润剂添加到药物组合物和剂型中。此类另外的成分的实例是熟知的。

[1048] 如果鼻内施用包含MBM的组合物，则可以将MBM以气溶胶形式、喷雾剂、雾化剂或以滴剂形式配制。特别地，用于根据本披露使用的预防剂和治疗剂可以使用一种合适的推进剂(例如，二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体)以从加压式包装或喷雾器的气溶胶喷雾展现的形式方便地进行递送。在增压式气溶胶的情况下，剂量单位可通过提供阀以递送计量的量来确定。在吸入器或吹入器中使用的胶囊剂和药筒(由例如明胶组成)可以配制成含有化合物和合适散剂基料(如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

[1049] MBM(例如BBM)可以以组合疗法方案施用，如下文第7.15节中所述。

[1050] 在某些实施例中，可以配制MBM以确保体内适当分布。例如，血脑屏障(BBB)排除许多高度亲水性化合物。为确保本披露的治疗性化合物穿过BBB(如果希望)，可以将它们以例如脂质体配制。对于制备脂质体的方法，参见例如，美国专利号4,522,811;5,374,548;和5,399,331。脂质体可以包括被选择性运输至特定细胞或器官中，由此增强靶向药物递送的一个或多个部分(参见例如，Ranade,1989,J.Clin.Pharmacol.[临床药理学杂志]29:685)。示例性靶向部分包括叶酸或生物素(参见例如，Low等人的美国专利号5,416,016)；甘露糖苷(Umezawa等人,1988,Biochem.Biophys.Res.Commun.[生物化学与生物物理研究通讯]153:1038)；抗体(Bloeman等人,1995,FEBS Lett.[欧洲生化学会联合会快报]357:140;Owais等人,1995,Antimicrob.Agents Chemother.[抗微生物剂化学疗法]39:180)；表面活性剂蛋白质A受体(Briscoe等人,1995,Am.J.Physiol.[美国生理学杂志]1233:134)；p 120(Schreier等人,1994,J.Biol.Chem.[生物化学杂志]269:9090)；还参见Keinanen和Laukkanen,1994,FEBS Lett.[欧洲生化学会联合会快报]346:123;Killion和Fidler,1994,Immunomethods[免疫方法]4:273。

[1051] 第一和第二MBM可以以相同或分开的组合物同时或依序施用。对于依序施用，第一MBM可以首先施用，或者第二MBM可以首先施用。在一些实施例中，当另一种治疗的递送开始时，一种MBM的递送仍在进行，所以就施用而言存在重叠。这在本文中有时被称为“同时递送”或“并行递送”。例如，第一和第二MBM可以在相同的时间或以任何顺序依序在不同的时间点施用至受试者；然而，如果不在相同的时间施用，则它们应当在时间上充分接近地施用，从而以提供所期望的治疗效果。

[1052] 在每一种情况的一些实施例中，由于是组合施用，该治疗更有效。例如，与不存在第一MBM的条件下施用第二MBM所观察到的结果相比，第二MBM更有效，例如使用更少的第二MBM观察到等效的作用，或者第二MBM将症状减少更大的程度，或者观察到对第一MBM而言类似的情况。在一些实施例中，与不存在另一种治疗的条件下递送一种MBM所观察到的结果相比，递送使得症状或与该病症相关的其他参数减少更多。两种MBM的作用可以部分累加、完全累加、或大于累加。递送可以使得当递送第二次递送的MBM时，第一次递送的MBM的效果仍

然是可检测的。

[1053] 第一和第二MBM的组合可以在活动性病症期间施用,或在缓解期或活动性较低的疾病期间施用。当组合施用时,第一和/或第二MBM可以按高于、低于或等于单独使用的(例如作为单一疗法)每种药剂的量或剂量的量或剂量施用。

[1054] 当用于组合疗法时,例如,如下文第7.15节所述,可以将MBM(或第一MBM和第二MBM的组合)和一种或多种另外的药剂以相同的药物组合物施用给受试者。替代性地,组合疗法的MBM(或第一MBM和第二MBM的组合)和另外的药剂可以以单独的药物组合物并行施用给受试者。

[1055] 本文所述的治疗方法可以进一步包括进行“伴随诊断”测试,由此测试来自作为MBM疗法候选者的受试者的样品的TAA表达。伴随诊断测试可以在MBM疗法启动之前和/或在MBM治疗方案期间进行,以监测受试者对MBM疗法的持续适用性。伴随诊断中使用的药剂可以是MBM本身或另一种诊断剂,例如针对TAA的标记的单特异性抗体或用于检测TAA RNA的核酸探针。可以在伴随诊断测定中测试的样品可以是其中可以存在由MBM靶向的细胞的任何样品,例如肿瘤(例如,实体瘤)活组织切片、淋巴、粪便、尿液、血液或可能含有循环肿瘤细胞的任何其他体液。

[1056] 7.14.治疗适应症

[1057] 7.14.1.癌症

[1058] 本披露的第一和第二MBM(例如BBM)可以组合用于治疗表达第7.7节中描述的TAA或第7.7节中描述的TAA的组合的任何增殖性疾病(例如癌症)(例如特征在于癌细胞在相同癌细胞上表达两种TAA的癌症或特征在于癌细胞在不同癌细胞上表达第一TAA和第二TAA的癌症)。

[1059] 在一些实施例中,增殖性疾病是血液增殖性疾病,例如淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、慢性骨髓增殖性肿瘤、巨球蛋白血症、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤、或浆细胞样树突状细胞瘤。

[1060] 在一些实施例中,增殖性疾病是淋巴瘤。在一些实施例中,淋巴瘤是霍奇金氏淋巴瘤,例如结节性硬化霍奇金氏淋巴瘤、混合细胞亚型霍奇金氏淋巴瘤、淋巴细胞富集或淋巴细胞优势的霍奇金氏淋巴瘤或淋巴细胞耗减霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施例中,霍奇金氏淋巴瘤是结节硬化性霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施例中,霍奇金氏淋巴瘤是混合细胞亚型霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施例中,霍奇金氏淋巴瘤是淋巴细胞富集型或淋巴细胞优势型霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施例中,霍奇金氏淋巴瘤是淋巴细胞耗减型霍奇金氏淋巴瘤。

[1061] 在一些实施例中,增殖性疾病是非霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施例中,非霍奇金氏淋巴瘤是B细胞淋巴瘤或T细胞淋巴瘤。在一些实施例中,非霍奇金氏淋巴瘤是B细胞淋巴瘤。在一些实施例中,非霍奇金氏淋巴瘤是T细胞淋巴瘤。在一些实施例中,非霍奇金氏淋巴瘤是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)/小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤(瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症)、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、原发性纵隔大B细胞淋巴瘤、纵隔灰区淋巴瘤(MGZL)、脾边缘区B细胞淋巴瘤、MALT的结外边缘区B细胞淋巴瘤、结节边缘区B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)、成人T细胞淋巴瘤、血管中心性淋巴瘤、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、结外自

然杀伤/T细胞淋巴瘤、肠病型肠T细胞淋巴瘤、前体T淋巴母细胞性淋巴瘤或未指明的外周T细胞淋巴瘤。在一些实施例中，非霍奇金氏淋巴瘤是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。在一些实施例中，非霍奇金氏淋巴瘤是滤泡性淋巴瘤。在一些实施例中，非霍奇金氏淋巴瘤是慢性淋巴细胞性白血病(CLL)/小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)。在一些实施例中，非霍奇金氏淋巴瘤是套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区淋巴瘤。在一些实施例中，非霍奇金氏淋巴瘤是伯基特淋巴瘤。在一些实施例中，非霍奇金氏淋巴瘤是淋巴浆细胞性淋巴瘤(瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症)。在一些实施例中，非霍奇金氏淋巴瘤是原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤。在一些实施例中，非霍奇金氏淋巴瘤是原发性纵隔大B细胞淋巴瘤。在一些实施例中，非霍奇金氏淋巴瘤是纵隔灰区淋巴瘤(MGZL)。在一些实施例中，非霍奇金氏淋巴瘤是脾边缘区B细胞淋巴瘤。在一些实施例中，非霍奇金氏淋巴瘤是MALT的结外边缘区B细胞淋巴瘤。在一些实施例中，非霍奇金氏淋巴瘤是结节边缘区B细胞淋巴瘤。在一些实施例中，非霍奇金氏淋巴瘤是原发性渗出性淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)。在一些实施例中，非霍奇金氏淋巴瘤是成人T细胞淋巴瘤。在一些实施例中，非霍奇金氏淋巴瘤是血管中心性淋巴瘤。在一些实施例中，非霍奇金氏淋巴瘤是血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤。在一些实施例中，非霍奇金氏淋巴瘤是皮肤T细胞淋巴瘤。在一些实施例中，非霍奇金氏淋巴瘤是结外自然杀伤细胞/T细胞淋巴瘤。在一些实施例中，非霍奇金氏淋巴瘤是肠病型肠T细胞淋巴瘤。在一些实施例中，非霍奇金氏淋巴瘤是前体T淋巴母细胞性淋巴瘤。在一些实施例中，非霍奇金氏淋巴瘤是未指明的外周T细胞淋巴瘤。

[1062] 在一些实施例中，增殖性疾病是白血病，例如B细胞急性淋巴性白血病(BALL)、T细胞急性淋巴性白血病(TALL)、急性淋巴性白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、慢性髓细胞性白血病(CML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、B细胞慢性淋巴细胞性白血病(B-CLL)、B细胞幼淋巴细胞白血病(B-PLL)、毛细胞白血病、前体B淋巴母细胞白血病(PB-LBL)、大颗粒淋巴细胞白血病、前体T淋巴母细胞白血病(T-LBL)、或T细胞慢性淋巴细胞性白血病/幼淋巴细胞白血病(T-CLL/PLL)。在一些实施例中，白血病是B细胞急性淋巴细胞白血病(BALL)。在一些实施例中，白血病是T细胞急性淋巴细胞白血病(TALL)。在一些实施例中，白血病是急性淋巴细胞白血病(ALL)。在一些实施例中，白血病是急性髓性白血病(AML)。在一些实施例中，白血病是慢性髓细胞性白血病(CML)。在一些实施例中，白血病是慢性淋巴细胞性白血病(CLL)。在一些实施例中，白血病是B细胞慢性淋巴细胞性白血病(B-CLL)。在一些实施例中，白血病是B细胞幼淋巴细胞白血病(B-PLL)。在一些实施例中，白血病是毛细胞白血病。在一些实施例中，白血病是前体B淋巴母细胞白血病(PB-LBL)。在一些实施例中，白血病是大颗粒淋巴细胞白血病。在一些实施例中，白血病是前体T淋巴母细胞白血病(T-LBL)。在一些实施例中，白血病是T细胞慢性淋巴细胞性白血病/幼淋巴细胞白血病(T-CLL/PLL)。

[1063] 在一些实施例中，增殖性疾病是多发性骨髓瘤。

[1064] 在一些实施例中，增殖性疾病是慢性骨髓增殖性肿瘤。

[1065] 在一些实施例中，增殖性疾病是巨球蛋白血症。

[1066] 在一些实施例中，增殖性疾病是骨髓增生异常综合征。

[1067] 在一些实施例中，增殖性疾病是骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤。

[1068] 在一些实施例中，增殖性疾病是浆细胞样树突状细胞瘤。

[1069] 在一些实施例中，增殖性疾病是肾上腺皮质癌、肛门癌、阑尾癌、胆管癌、膀胱癌、

骨癌、脑癌、乳腺癌、支气管肿瘤、原发灶不明癌、宫颈癌、脊索瘤、结肠癌、结肠直肠癌、胚胎性肿瘤、子宫内膜癌、室管膜瘤、食管癌、鼻腔神经胶质瘤、尤因氏肉瘤、眼癌、恶性纤维组织细胞瘤、生殖细胞瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠道类癌瘤、胃肠道间质瘤、妊娠滋养细胞疾病、胶质瘤、头颈癌、心脏癌、HER2。在一些实施例中，增殖性疾病是肾上腺皮质癌。在一些实施例中，增殖性疾病是肛门癌。在一些实施例中，增殖性疾病是阑尾癌。在一些实施例中，增殖性疾病是胆管癌。在一些实施例中，增殖性疾病是膀胱癌。在一些实施例中，增殖性疾病是骨癌。在一些实施例中，增殖性疾病是脑癌。在一些实施例中，增殖性疾病是乳腺癌。在一些实施例中，增殖性疾病是支气管肿瘤。在一些实施例中，增殖性疾病是原发灶不明癌。在一些实施例中，增殖性疾病是宫颈癌。在一些实施例中，增殖性疾病是脊索瘤。在一些实施例中，增殖性疾病是结肠癌。在一些实施例中，增殖性疾病是结肠直肠癌。在一些实施例中，增殖性疾病是胚胎性肿瘤。在一些实施例中，增殖性疾病是子宫内膜癌。在一些实施例中，增殖性疾病是室管膜瘤。在一些实施例中，增殖性疾病是食管癌。在一些实施例中，增殖性疾病是鼻腔神经胶质瘤。在一些实施例中，增殖性疾病是尤因氏肉瘤。在一些实施例中，增殖性疾病是眼癌。在一些实施例中，增殖性疾病是恶性纤维组织细胞瘤。在一些实施例中，增殖性疾病是生殖细胞肿瘤。在一些实施例中，增殖性疾病是胆囊癌。在一些实施例中，增殖性疾病是胃癌(gastric cancer)。在一些实施例中，增殖性疾病是胃肠道类癌瘤。在一些实施例中，增殖性疾病是胃肠道间质瘤。在一些实施例中，增殖性疾病是妊娠滋养细胞疾病。在一些实施例中，增殖性疾病是胶质瘤。在一些实施例中，增殖性疾病是头颈癌。在一些实施例中，增殖性疾病是心脏癌。在一些实施例中，增殖性疾病是HER。在一些实施例中，增殖性疾病是下咽癌。在一些实施例中，增殖性疾病是卡波西肉瘤。在一些实施例中，增殖性疾病是肾癌。在一些实施例中，增殖性疾病是朗格汉斯细胞组织细胞增生症。在一些实施例中，增殖性疾病是喉癌。在一些实施例中，增殖性疾病是唇和口腔癌。在一些实施例中，增殖性疾病是肝癌。在一些实施例中，增殖性疾病是肺癌。在一些实施例中，增殖性疾病是间皮瘤。在一些实施例中，增殖性疾病是原发不明的转移性鳞状细胞颈癌。在一些实施例中，增殖性疾病是涉及NUT基因的中线道癌。在一些实施例中，增殖性疾病是口癌。在一些实施例中，增殖性疾病是鼻腔癌。在一些实施例中，增殖性疾病是鼻咽癌。在一些实施例中，增殖性疾病是神经母细胞瘤。在一些实施例中，增殖性疾病是口咽癌。在一些实施例中，增殖性疾病是卵巢癌。在一些实施例中，增殖性疾病是胰腺癌。在一些实施例中，增殖性疾病是鼻旁窦癌。在一些实施例中，增殖性疾病是副神经节瘤。在一些实施例中，增殖性疾病是甲状旁腺癌。在一些实施例中，增殖性疾病是阴茎癌。在一些实施例中，增殖性疾病是咽癌。在一些实施例中，增殖性疾病是垂体癌。在一些实施例中，增殖性疾病是胸膜肺母细胞瘤。在一些实施例中，增殖性疾病是前列腺癌。在一些实施例中，增殖性疾病是直肠癌。在一些实施例中，增殖性疾病是肾细胞癌。在一些实施例中，增殖性疾病是肾盂和输尿管癌。在一些实施例中，增殖性疾病是成视网膜细胞瘤。在一些实施例中，增殖性疾病是横纹肌样瘤。在一些实施例中，增殖性疾病是唾液腺癌。在一些实施例中，增殖性疾病是皮肤癌。在一些实施例中，增殖性疾病是小肠癌。在一些实施例中，增殖性疾病是软组织肉瘤。在一些实施例中，增殖性疾病是脊髓肿瘤。在一些实施例中，增殖性疾病是胃癌(stomach cancer)。在一些实施例中，增殖性疾病是畸胎瘤。在一些实施例中，增殖性疾病是睾丸癌。在一些实施例中，增殖性疾病是咽喉癌。在一些实施例中，增殖性疾病是胸腺瘤。在一些实施例中，增殖性疾病是胸腺

癌。在一些实施例中，增殖性疾病是甲状腺癌。在一些实施例中，增殖性疾病是尿道癌。在一些实施例中，增殖性疾病是子宫癌。在一些实施例中，增殖性疾病是阴道癌。在一些实施例中，增殖性疾病是外阴癌。在一些实施例中，增殖性疾病是肾母细胞瘤。

[1070] 7.14.2.自身免疫病症

[1071] 本披露的第一和第二MBM(例如BBM)可以组合用于治疗自身免疫病症，所述自身免疫病症可以由B细胞耐受性的丧失和自身抗体的不适当产生而引起。可以用本披露的第一和第二MBM的组合治疗的自身免疫病症包括系统性红斑狼疮(SLE)、干燥综合征、硬皮病、类风湿性关节炎(RA)、幼年特发性关节炎、移植物抗宿主病、皮肌炎、I型糖尿病、桥本氏甲状腺炎、格雷夫斯病、爱迪生氏病、乳糜泻、克罗恩病、恶性贫血、寻常型天疱疮、白癜风、自身免疫性溶血性贫血、特发性血小板减少性紫癜、巨细胞动脉炎、重症肌无力、多发性硬化症(MS)(例如复发缓解型多发性硬化症(RRMS))、肾小球肾炎、肺出血肾炎综合征、大疱性类天疱疮、溃疡性结肠炎、格巴二氏综合征、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病、抗磷脂综合征、发作性睡病、结节病、或韦格纳氏肉芽肿病。

[1072] 在一些实施例中，第一和第二MBM的组合用于治疗系统性红斑狼疮(SLE)。

[1073] 在一些实施例中，第一和第二MBM的组合用于治疗干燥综合征。

[1074] 在一些实施例中，第一和第二MBM的组合用于治疗硬皮病。

[1075] 在一些实施例中，第一和第二MBM的组合用于治疗类风湿性关节炎(RA)。

[1076] 在一些实施例中，第一和第二MBM的组合用于治疗幼年特发性关节炎。

[1077] 在一些实施例中，第一和第二MBM的组合用于治疗移植物抗宿主疾病。

[1078] 在一些实施例中，第一和第二MBM的组合用于治疗皮肌炎。

[1079] 在一些实施例中，第一和第二MBM的组合用于治疗I型糖尿病。

[1080] 在一些实施例中，第一和第二MBM的组合用于治疗桥本氏甲状腺炎。

[1081] 在一些实施例中，第一和第二MBM的组合用于治疗格雷夫斯病。

[1082] 在一些实施例中，第一和第二MBM的组合用于治疗爱迪生氏病。

[1083] 在一些实施例中，第一和第二MBM的组合用于治疗乳糜泻。

[1084] 在一些实施例中，第一和第二MBM的组合用于治疗克罗恩病。

[1085] 在一些实施例中，第一和第二MBM的组合用于治疗恶性贫血。

[1086] 在一些实施例中，第一和第二MBM的组合用于治疗寻常型天疱疮。

[1087] 在一些实施例中，第一和第二MBM的组合用于治疗白癜风。

[1088] 在一些实施例中，第一和第二MBM的组合用于治疗自身免疫溶血性贫血。

[1089] 在一些实施例中，第一和第二MBM的组合用于治疗特发性血小板减少性紫癜。

[1090] 在一些实施例中，第一和第二MBM的组合用于治疗巨细胞动脉炎。

[1091] 在一些实施例中，第一和第二MBM的组合用于治疗重症肌无力。

[1092] 在一些实施例中，第一和第二MBM的组合用于治疗多发性硬化症(MS)。在一些实施例中，MS是复发缓解型多发性硬化症(RRMS)。

[1093] 在一些实施例中，第一和第二MBM的组合用于治疗肾小球肾炎。

[1094] 在一些实施例中，第一和第二MBM的组合用于治疗肺出血肾炎综合征。

[1095] 在一些实施例中，第一和第二MBM的组合用于治疗大疱性类天疱疮。

[1096] 在一些实施例中，第一和第二MBM的组合用于治疗溃疡性结肠炎。

[1097] 在一些实施例中,第一和第二MBM的组合用于治疗格巴二氏综合征。

[1098] 在一些实施例中,第一和第二MBM的组合用于治疗慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病。

[1099] 在一些实施例中,第一和第二MBM的组合用于治疗抗磷脂综合征。

[1100] 在一些实施例中,第一和第二MBM的组合用于治疗发作性睡病。

[1101] 在一些实施例中,第一和第二MBM的组合用于治疗结节病。

[1102] 在一些实施例中,第一和第二MBM的组合用于治疗韦格纳氏肉芽肿病。

[1103] 7.15.组合疗法

[1104] 本披露的第一和第二MBM(例如BBM)的组合可以与其他已知的药剂和疗法组合使用。例如,第一MBM和第二MBM的组合可用于与手术、化疗、抗体、辐射、肽疫苗、类固醇、细胞毒素、蛋白酶体抑制剂、免疫调节药物(例如IMiD)、BH3模拟物、细胞因子疗法、干细胞移植或其任何组合进行组合的治疗方案。不受理论的束缚,据信,本披露的MBM组合的优点之一是它们可以避免向患有癌症的受试者施用其他抗体的需要。因此,在某些实施例中,所述一种或多种另外的药剂并不包括抗体。

[1105] 为了方便起见,与MBM组合使用的药剂在本文中被称为“另外的”药剂。

[1106] 如本文所用,“组合”施用意指在受试者患病期间将两种(或更多种)不同的治疗递送至受试者,例如在受试者被诊断患有病症后并且在所述病症被治愈或清除前或者在由于其他原因终止治疗前递送两种或更多种治疗。在一些实施例中,当第二治疗的递送开始时,第一治疗的递送仍在进行,所以就施用而言存在重叠。这在本文中有时被称为“同时递送”或“并行递送”。例如,可以将每种疗法在相同的时间或以任何顺序依序在不同的时间点施用至受试者;然而,如果不在相同的时间施用,则它们应当在时间上充分接近地施用,从而以提供所期望的治疗效果。

[1107] 第一和/或第二MBM和一种或多种另外的药剂可以以相同或分开的组合物同时或依序施用。对于依序施用,第一和/或第二MBM可以首先施用,而另外的药剂可以在第一和/或第二MBM之后施用,或者另外的药剂可以在第一和/或第二MBM之前施用,或者另外的药剂可以在第一MBM和第二MBM之间施用(其中第一MBM首先或最后施用)。

[1108] 第一和/或第二MBM和另外的药剂可以以任何适当的形式和通过任何合适的途径施用给受试者。在一些实施例中,所述施用途径是相同的。在其他实施例中,所述施用途径是不同的。

[1109] 在其他实施例中,一种治疗的递送在另一种治疗的递送开始前结束。

[1110] 在每一种情况的一些实施例中,由于是组合施用,该治疗更有效。例如,与不存在第一治疗的条件下施用第二治疗所观察到的结果相比,第二治疗更有效,例如使用更少的第二治疗观察到等效的作用,或者第二治疗将症状减少更大的程度,或者观察到对第一治疗而言类似的情况。在一些实施例中,与不存在另一种治疗的条件下递送一种治疗所观察到的结果相比,递送使得症状或与该病症相关的其他参数减少更多。两种治疗的作用可以部分累加、完全累加、或大于累加。该递送可以使得当递送第二治疗时,递送的第一治疗的作用仍然是可检测的。

[1111] 第一和第二MBM和/或另外的药剂的组合可以在活动性病症期间施用,或在缓解期或活动性较低的疾病期间施用。第一和第二MBM的组合可以在用一种或多种另外的药剂治

疗之前施用，与用一种或多种另外的药剂治疗并行施用，在用一种或多种另外的药剂治疗后施用，或在病症缓解期间施用。

[1112] 当组合施用时，可以将第一和第二MBM和/或一种或多种另外的药剂的组合以比单独使用(例如，作为单一疗法)的每种药剂的量或剂量更高、更低或相同的量或剂量施用。

[1113] 本披露的组合疗法的一种或多种另外的药剂可以并行施用至受试者。可以将每种疗法以任何适当的形式并通过任何合适的途径一起或分别施用于受试者。

[1114] 第一和第二MBM和另外的药剂的组合可以循环施用。循环疗法涉及施用第一疗法(例如，第一预防剂或治疗剂)一段时间，随后施用第二疗法(例如，第二预防剂或治疗剂)一段时间，任选地，随后施用第三疗法(例如，预防剂或治疗剂)一段时间等，并重复这种依序施用，即循环，以减少对所述疗法之一的抗性的发展，以避免或减少所述疗法之一的副作用，和/或以改善所述疗法的功效。

[1115] 在某些情况下，所述一种或多种另外的药剂是其他抗癌剂、抗过敏剂、抗恶心剂(或抗呕剂)、镇痛药、细胞保护剂及其组合。

[1116] 在一个实施例中，第一和第二MBM的组合与抗癌剂(例如化疗剂)组合施用。示例性化疗剂包括蒽环类(例如，多柔比星(例如，脂质体多柔比星))、长春花生物碱(例如，长春花碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨)、烷基化剂(例如，环磷酰胺、达卡巴嗪、美法仑、异环磷酰胺、替莫唑胺)、免疫细胞抗体(例如，阿仑珠单抗、吉妥单抗、利妥昔单抗、托西莫单抗、奥比妥珠单抗、奥法木单抗、达雷妥木单抗、依洛妥珠单抗)、抗代谢物(包括例如叶酸拮抗剂、嘧啶类似物、嘌呤类似物和腺苷脱氨酶抑制剂(例如，氟达拉滨))、mTOR抑制剂、TNFR糖皮质激素诱导的TNFR相关蛋白(GITR)激动剂、蛋白酶体抑制剂(例如，阿克拉霉素A、胶霉毒素或硼替佐米)、免疫调制剂如沙利度胺或沙利度胺衍生物(例如，来那度胺)。

[1117] 考虑用于组合疗法的一般化疗药剂包括阿那曲唑(Arimidex®)、比卡鲁胺(Casodex®)、硫酸博莱霉素(Blenoxane®)、白消安(Myleran®)、白消安注射液(Busulfex®)、卡培他滨(Xeloda®)、N4-戊氧基羰基-5-脱氧-5-氟胞苷、卡铂(Paraplatin®)、卡莫司汀(BiCNU®)、苯丁酸氮芥(Leukeran®)、顺铂(Platinol®)、克拉屈滨(Leustatin®)、环磷酰胺(Cytoxan®或Neosar®)、阿糖胞苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷(Cytosar-U®)、阿糖胞苷脂质体注射液(DepoCyt®)、达卡巴嗪(DTIC-Dome®)、更生霉素(放线菌素D、Cosmegan)、盐酸柔红霉素(Cerubidine®)、柠檬酸柔红霉素脂质体注射液(DaunoXome®)、地塞米松、多西他赛(Taxotere®)、盐酸多柔比星(Adriamycin®、Rubex®)、依托泊苷(Vepesid®)、磷酸氟达拉滨(Fludara®)、5-氟尿嘧啶(Adrucil®、Efudex®)、氟他胺(Eulexin®)、tezacitibine、吉西他滨(二氟脱氧胞苷(difluorodeoxycitidine))、羟基脲(Hydrea®)、伊达比星(Idamycin®)、异环磷酰胺(IFEX®)、伊立替康(Camptosar®)、L-天冬酰胺酶(ELSPAR®)、甲酰四氢叶酸钙、美法仑(Alkeran®)、6-巯基嘌呤(Purinethol®)、甲氨蝶呤(Folex®)、米托蒽醌(mitoxantrone)(Novantrone®)、吉妥单抗(mylotarg)、紫杉醇(Taxol®)、phoenix

(Yttrium90/MX-DTPA)、喷司他丁、polifeprosan 20共卡莫司汀植入物(Gliadel®)、柠檬酸它莫西芬(Nolvadex®)、替尼泊苷(Vumon®)、6-硫鸟嘌呤、噻替派(thiotepa)、替拉扎明(tirapazamine)(Tirazone®)、注射用托泊替康盐酸盐(Hycamptin®)、长春花碱(Velban®)、长春新碱(Oncovin®)、和长春瑞滨(Navelbine®)。

[1118] 尤其受关注的用于与本披露的MBM组合的抗癌剂包括:蒽环霉素;烷基化剂;抗代谢物;抑制钙依赖性磷酸酶钙调磷酸酶或p70S6激酶FK506)或抑制p70S6激酶的药物;mTOR抑制剂;免疫调节剂;长春花生物碱;蛋白酶体抑制剂;GITR激动剂(例如,GWN323);蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂;CDK4激酶抑制剂;BTK抑制剂;MKN激酶抑制剂;DGK激酶抑制剂;溶瘤病毒;BH3模拟物,和细胞因子疗法。

[1119] 第一和第二MBM的组合可以与一种或多种抗癌剂组合施用,所述抗癌剂防止或减缓由第一和/或第二MBM的ABM中的一个或多个靶向的抗原的脱落,由此减少可溶性抗原的量,和/或增加细胞表面结合的抗原的量。例如,MBM可以与ADAM10/17抑制剂(例如INCB7839)组合施用,例如用来阻断通过ADAM10/17的从癌细胞释放的抗原的脱落,或可以与磷脂酶抑制剂组合施用,例如用来阻断通过磷脂酶的从癌细胞释放的抗原的脱落。

[1120] 示例性的烷化剂包括但不限于氮芥、乙烯亚胺衍生物、烷基磺酸盐、亚硝基脲和三氮烯):乌拉莫司汀(Aminouracil Mustard®、Chlorethaminacil®、Demethyldopan®、Desmethyldopan®、Haemanthamine®、Nordopan®、Uracil nitrogen mustard®、Uracillost®、Uracilmostaza®、Uramustin®、Uramustine®)、氮芥(chlormethine)(Mustargen®)、环磷酰胺(Cytoxan®、Neosar®、Clafen®、Endoxan®、Procytox®、RevimmuneTM)、异环磷酰胺(Mitoxana®)、美法仑(Alkeran®)、苯丁酸氮芥(Leukeran®)、哌泊溴烷(Amedel®、Vercyte®)、三乙烯蜜胺(Hemel®、Hexalen®、Hexastat®)、三乙烯硫代磷酰胺、替莫唑胺(Temodar®)、噻替派(Thioplex®)、白消安(Busilvex®、Myleran®)、卡莫司汀(BiCNU®)、洛莫司汀(CeeNU®)、链脲佐菌素(Zanosar®)和达卡巴嗪(DTIC-Dome®)。另外的示例性烷化剂包括而不限于奥沙利铂(Eloxatin®);替莫唑胺(Temodar®和Temodal®);更生霉素(也称为放线菌素-D、Cosmegen®);美法仑(也称为L-PAM、L-溶肉瘤素和苯丙氨酸氮芥、Alkeran®);六甲蜜胺(也称为六甲基三聚氰胺(HMM)、Hexalen®);卡莫司汀(BiCNU®);苯达莫司汀(Treanda®);白消安(Busulfex®和Myleran®);卡铂(Paraplatin®);洛莫司汀(也称为CCNU、CeeNU®);顺铂(也称为CDDP、Platinol®和Platinol®-AQ);苯丁酸氮芥(Leukeran®);环磷酰胺(Cytoxan®和Neosar®);达卡巴嗪(也称为DTIC、DIC和咪唑甲酰胺、DTIC-Dome®);六甲蜜胺(也称为六甲基三聚氰胺(HMM)、Hexalen®);异环磷酰胺

(Ifex®)；Prednumustine;丙卡巴肼(Matulane®)；二氯甲基二乙胺(也称为氮芥、盐酸氮芥和盐酸二氯甲基二乙胺、Mustargen®)；链脲佐菌素(Zanosar®)；噻替派(也称为硫代磷酰胺、TESPA和TSPA、Thioplex®)；环磷酰胺(Endoxan®、Cytoxan®、Neosar®、Procytox®、Revimmune®)；和盐酸苯达莫司汀(Treanda®)。

[1121] 示例性mTOR抑制剂包含例如坦罗莫司;地磷莫司(正式地称为deferolimus,(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-二羟基-19,30-二甲氧基-15,17,21,23,29,35-六甲基-2,3,10,14,20-五氧杂-11,36-二氧杂-4-氮杂三环[30.3.1.04,9]三十六碳-16,24,26,28-四烯-12-基]丙基]-2-甲氧基环己基二甲基次膦酸酯,也称为AP23573和MK8669,并且描述于PCT公开号WO 03/064383中);依维莫司(Afinitor®或RAD001);雷帕霉素(AY22989,Sirolimus®);塞马莫德(simapimod)(CAS 164301-51-3);emsirolimus,(5-{2,4-双[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2-甲氧基苯基)甲醇(AZD8055);2-氨基-8-[反式-4-(2-羟基乙氧基)环己基]-6-(6-甲氧基-3-吡啶基)-4-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(PF04691502,CAS 1013101-36-4);和N2-[1,4-二氧代-4-[[4-(4-氧代-8-苯基-4H-1-苯并吡喃-2-基)吗啉鎓-4-基]甲氧基]丁基]-L-精氨酰甘氨酰-L-α-天冬氨酰L-丝氨酸-(SEQ ID NO:),内盐(SF1126,CAS 936487-67-1),以及XL765。

[1122] 示例性免疫调节剂包括例如阿托珠单抗(可购自Roche®);聚乙二醇非格司亭(Neulasta®)；来那度胺(CC-5013,Revlimid®)；IMID(例如沙利度胺(Thalomid®)、来那度胺、泊马度胺、和阿普斯特)、actimid(CC4047);和IRX-2(包括白介素1、白介素2、和干扰素γ的人细胞因子的混合物,CAS 951209-71-5,可购自IRX治疗公司(IRX Therapeutics))。

[1123] 示例性蒽环霉素包括例如,多柔比星(Adriamycin®和Rubex®);博莱霉素(lenoxane®)；柔红霉素(盐酸柔红霉素、道诺霉素、和盐酸红比霉素,Cerubidine®);柔红霉素脂质体(柔红霉素柠檬酸盐脂质体,DaunoXome®);米托蒽醌(DHAD,Novantrone®);表柔比星(Ellence™);伊达比星(Idamycin®,Idamycin PFS®);丝裂霉素C(Mutamycin®)；格尔德霉素;除莠霉素;近灰霉素(ravidomycin);和去乙酰近灰霉素(desacetylravidomycin)。

[1124] 示例性长春花生物碱包括例如,酒石酸长春瑞滨(Navelbine®)、长春新碱(Oncovin®)、和长春地辛(Eldisine®));长春碱(也称为硫酸长春碱、长春花碱和VLB,Alkaban-AQ®和Velban®);和长春瑞滨(Navelbine®)。

[1125] 示例性蛋白酶体抑制剂包括硼替佐米(Velcade®)；卡非佐米(PX-171-007,(S)-4-甲基-N-((S)-1-(((S)-4-甲基-1-((R)-2-甲基环氧乙烷-2-基)-1-氧代戊-2-基)氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)-2-((S)-2-(2-吗啉代乙酰胺基)-4-苯基丁酰胺基)-戊酰胺);marizomib(NPI-0052);艾沙佐米柠檬酸盐(MLN-9708);delanzomib(CEP-18770);和O-甲基-N-[(2-甲基-5-噻唑基)羰基]-L-丝氨酰基-O-甲基-N-[(1S)-2-[(2R)-2-甲基-2-环

氧乙烷基]-2-氧代-1-(苯基甲基)乙基]-L-丝氨酰胺(ONX-0912)。

[1126] 示例性BH3模拟物包括维尼托克莱克斯(venetoclax)(ABT-737,4-{4-[(4'-氯-2-联苯基)甲基]-1-哌嗪基}-N-[(4-{[(2R)-4-(二甲基氨基)-1-(苯基硫烷基)-2-丁基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]苯甲酰胺和那维托克莱克斯(navitoclax)(以前称为ABT-263)。

[1127] 示例性细胞因子疗法包括白介素2(IL-2)和干扰素-α(IFN-α)。

[1128] 在某些方面,不同的化学治疗剂的"混合物"作为一种或多种另外的药剂施用。

[1129] 具有结合至CD3的ABM4的第二MBM可以与减少或改善与结合至CD3的MBM的施用相关的副作用的药剂组合施用。与施用CD3结合剂相关的副作用包括但不限于细胞因子释放综合征("CRS")和噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH)(也称为巨噬细胞激活综合征(MAS))。CRS的症状可包括高烧、恶心、短暂性低血压、缺氧等。CRS可以包括临床体质上体征和症状,如发烧、疲劳、厌食、肌痛、眩晕、恶心、呕吐和头痛。CRS可以包括临床皮肤体征和症状,如皮疹。CRS可以包括临床胃肠道体征和症状,如恶心、呕吐和腹泻。CRS可以包括临床呼吸道体征和症状,如呼吸急促和低氧血症。CRS可以包括临床心血管体征和症状,如心动过速、脉压加宽、低血压、心输出量增加(早期)和潜在的心输出量减少(晚期)。CRS可以包括临床凝血体征和症状,如升高的d-二聚体、伴有或不伴有出血的低纤维蛋白原血症。CRS可以包括临床肾体征和症状,如氮血症。CRS可以包括临床肝体征和症状,如转氨酶升高(transaminitis)和高胆红素血症。CRS可以包括临床神经的体征和症状,如头痛、精神状态改变、精神错乱、发狂、唤词困难或明显失语、幻觉、震颤、辨距不良、步态改变、和癫痫发作。

[1130] 因此,本文所述的方法可以包括向受试者施用具有结合至CD3的ABM4的第二MBM,并且进一步施用一种或多种药剂以控制由用所述MBM治疗引起的可溶性因子水平升高。在一个实施例中,该受试者体内升高的可溶性因子是IFN-γ、TNFα、IL-2和IL-6中的一种或多种。在实施例中,受试者中升高的因子是IL-1、GM-CSF、IL-10、IL-8、IL-5和不规则趋化因子(fraktalkine)中的一种或多种。因此,施用以治疗此副作用的药剂可以是中和这些可溶性因子中的一种或多种的药剂。在一个实施例中,中和这些可溶形式中的一种或多种的药剂是抗体或其抗原结合片段。此类药剂的实例包括但不限于类固醇(例如,皮质类固醇)、TNFα抑制剂、IL-1R抑制剂和IL-6抑制剂。TNFα抑制剂的实例是抗TNFα抗体分子如英夫利昔单抗、阿达木单抗、塞妥珠单抗、和戈利木单抗。TNFα抑制剂的另一个实例是融合蛋白,如依那西普(entanercept)。TNFα的小分子抑制剂包括但不限于黄嘌呤衍生物(例如己酮可可碱)和安非他酮。IL-6抑制剂的实例是抗IL-6抗体分子如托珠单抗(toc)、萨瑞鲁单抗、伊斯利莫、CNTO 328、ALD518/BMS-945429、CNTO 136、CPSI-2364、CDP6038、VX30、ARGX-109、FE301、和FM101。在一个实施例中,抗IL-6抗体分子是托珠单抗。基于IL-1R的抑制剂的实例是阿那白滞素(anakinra)。

[1131] 在一些实施例中,向受试者给予皮质类固醇,例如像甲基泼尼松龙、氢化可的松等。在一些实施例中,在施用结合CD3的第二MBM之前,向所述受试者施用与苯那君和泰诺组合的皮质类固醇(例如甲基泼尼松龙、氢化可的松),以减轻CRS风险。

[1132] 在一些实施例中,向受试者给予血管加压剂,例如像去甲肾上腺素、多巴胺、苯肾上腺素、肾上腺素、血管加压素、或其任何组合。

[1133] 在实施例中,可以向受试者施用解热剂。在实施例中,可以向受试者施用镇痛剂。

[1134] 8.实例

[1135] 8.1.实例1:抗BCMA抗体的产生和表征

[1136] 使用噬菌体展示鉴定了与人和食蟹猴BCMA二者发生交叉反应的抗BCMA抗体。进行表15中指定为R1F2的选定抗体的亲和力成熟以产生对BCMA具有增加的亲和力的抗体。获得了衍生自亲本R1F2抗体的几种另外的抗BCMA抗体。这些抗体在表15中被指定为“AB1/AB2家族”结合物。使用噬菌体展示单独鉴定的另一种抗体(在表15中指定为PI-61)也进行了亲和力成熟以产生对BCMA具有增加的亲和力的克隆。获得了衍生自亲本PI-61抗体的几种另外的抗BCMA抗体。这些抗体在表15中被指定为“AB3家族”结合物。

[1137] 产生了具有AB1、AB2和AB3的VH和VL序列的抗BCMA x抗CD3双特异性抗体。发现双特异性抗体在BCMA+多发性骨髓瘤细胞系的体外RTCC测定中具有活性,并发现在NSG小鼠的KMS11-Luc多发性骨髓瘤原位肿瘤模型中具有抗肿瘤活性。

[1138] 8.2.实例2:工程CD58以提高稳定性

[1139] 8.2.1.背景技术

[1140] 人CD58含有具有29个氨基酸的信号肽和两个Ig样结构域。被称为结构域1的最N-末端Ig样结构域是V型的,类似于抗体的可变区,并且被称为结构域2的第二个结构域是C型的,类似于抗体的恒定区。CD58结构域结构的示意图示出于图5中。

[1141] CD58的与CD2相互作用的结构域1可以用于代替多特异性结合分子中的抗CD2抗体结合片段。然而,CD58表现出比免疫球蛋白更低的稳定性。

[1142] 为了提高人CD58结构域1的稳定性,将蛋白质工程化以包含一对半胱氨酸,其在表达时形成二硫桥以稳定分子。

[1143] 将四对不同的氨基酸工程化以被半胱氨酸置换:(1)V45和M105,(2)V45和M114,(3)V54和G88以及(4)W56和L90。

[1144] 8.2.2.材料与方法

[1145] 8.2.2.1.重组表达

[1146] 为了评估结合和生物物理特征,从HEK293细胞连同CD2细胞外结构域中瞬时产生并纯化CD58二硫化物变体。所有质粒都针对哺乳动物表达进行了密码子优化。用C-末端Avi标签和N-末端8xhis标签(SEQ ID NO:1322)随后是用于在纯化后切割his标签的EVNLYFQS序列(SEQ ID NO:1323)产生人和食蟹猴CD2构建体。在表达过程中经由共转染编码BirA酶的质粒对CD2构建体进行位点选择性生物素化。用C-末端8xhis标签(SEQ ID NO:1322)表达了CD58。用标准方法在HEK293F细胞中进行瞬时表达和纯化。所述序列示出于表25中。

[1147]

表 25

蛋白质名称	AA 序列	SEQ ID NO:
人 CD2	SKEITNALETWGALGQDINLDIPSFQMSDDIDDIKWEKTS DKKKIAQFRKEKETFKEKDTYKLFKNGTLKIKHLKTDDQ DIYKVSIYDTKGKNVLEKIFDLKIQERVSKPKISWTCINTT LTCEVMNGTDPELNLYQDGKHLKLSQRVITHKWTTSLS AKFKCTAGNKVSKESSVEPVSCPEKGLDGGGGSGLNDI FEAQKIEWHE	771
Cyno CD2	SKEIRNALETWGALGQDIDLDIPSFQMSDDIDDIRWEKT SDKKKIAQFRKEKETFEEKDAYKLFKNGTLKIKHLKIHDQ DSYKVSIYDTKGKNVLEKTFDLKIQERVSEPKISWTCINT TLTCEVMNGTDPELNLYQDGKHVKLSQRVITHKWTTSL SAKFKCTAGNKVSKESRMETVSCPEKGLDGGGGSGLN DIFEAQKIEWHE	772
CD58 完整的 ECD	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELE NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEME SPNITDTMKFFLYVLESLPSPTLTCALTNGSIEVQCMIPE HYNSHRGLIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDLPQ KIQCTLSNPLFNTTSSIILTTCIPSSGHSRHRGGGGSHHH HHHHH	773
CD58_IgV	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELE NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEME SPNITDTMKFFLYVLESGGGGSHHHHHHHH	774
IgV V45C_M105C	SQQIYGVVYGNVTFHCPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELE NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYECE SPNITDTMKFFLYVLESGGGGSHHHHHHHH	775
IgV V54C_G88C	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKECLWKKQKDKVAELE	776

[1148]

	NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSCSLTIYNLTSSDEDEYEME SPNITDTMKFFLYVLESGGGGSHHHHHHHH	
IgV V45C_M114C	SQQIYGVVYGNVTFHCPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELE NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEME SPNITDTCKFFLYVLESGGGGSHHHHHHHH	777

[1149] 对于表达,使用PEI作为转染试剂进行转染。对于小规模(<5L)转染,使细胞在加湿的培养箱(85%)中、在8% CO2下、在定轨振荡器(100rpm)上的摇瓶中生长。以1DNA:3PEI的比率进行转染。将1mg/L质粒培养物用于以200万个细胞/mL在Expi293培养基中进行转染。在表达5天后,离心培养物并过滤。使用1ml树脂/100mL上清液,经由Nickel-NTA批量结合进行纯化。在温和混合的情况下,使蛋白质结合至少2小时,并将混合物装载到重力过滤柱上。用30个CV的PBS洗涤树脂。用咪唑洗脱蛋白质。将洗脱的蛋白质浓缩,并且经由制备型尺寸排阻色谱法(Hi Load 16/60Superdex 75级柱,瑞典乌普萨拉的GE医疗公司)进行最终纯化。为了确认所表达的蛋白质的同一性与初级氨基酸序列的预测质量相匹配,通过高效液相色谱结合质谱分析蛋白质。

[1150] 8.2.2.2.稳定性

[1151] 使用标准技术,使用差示扫描量热法(DSC)和差示扫描荧光分析法(DSF)两者评估二硫化物稳定的变体的改善的热稳定性。对于DSF,在96孔PCR板中,将1-3ug每种构建体以25ul总体积添加到1x Sypro Orange(赛默飞世尔公司)中。使用配备有C1000热循环仪的Bio-Rad CFX96 RT-PCR系统,以0.5℃/分钟将温度从25℃升至95℃,并监测荧光。将制造商提供的软件用于确定Tm。

[1152] 对于DSC,将所有样品都透析到HEPES缓冲盐水(HBS)中,并稀释至0.5mg/mL的最终浓度。通过以1℃/分钟将温度从25℃升至100℃,过滤时间为2秒钟,并设置中等增益,使用MicroCal VP-Capillary DSC系统(马尔文公司(Malvern)测定Tm和Tonset。

[1153] 8.2.2.3.结合亲和力

[1154] 为了确保通过添加稳定的二硫化物变体保持结合亲和力不被破坏,对所得重组CD58蛋白进行等温量热法(ITC)以确定它们的表观KD和与重组人CD2的结合化学计量学(n)。

[1155] 简而言之,将重组人CD2和重组人CD58变体透析到HEPES缓冲盐水(HBS)中。将CD2稀释至最终浓度为100μM,CD58变体稀释至10μM。经由多次注射将CD2滴定到10μM CD58变体中,并使用MicroCal VP-ITC等温滴定量热计(马尔文公司)测定ΔH(千卡/摩尔)。将CD2滴定到HBS中用作参考,并根据所得数据确定KD和n。

[1156] 8.2.3.结果

[1157] 构建体的DSF和DSC测量的结果示出于下表26中。

[1158]

表 26			
	通过差示扫描荧光分析法（DSF）	通过差示扫描量热法（DSC）	
CD58 变体	Tm（°C）	Tmonset（°C）	Tm（°C）
CD58 完整的 ECD	59.5	48.8	65.0
CD58_IgV	48.5	46.3	60.9
IgV V45C_M105C	48.5	43.9	66.8
IgV V54C_G88C	76.5	66.7	80.9
IgV V45C_M114C	63.5	49.6	72.5

[1159] 亲和力研究的结果示出于下表27中。添加稳定的二硫化物对亲和力或结合化学计量没有不利的影响。

[1160]

表 27		
CD58 变体	KD（uM）	n
CD58 完整的 ECD	0.57（±0.05）	0.92（±0.01）
CD58_IgV	0.61（±0.07）	0.96（±0.01）
IgV V45C_M105C	0.88（±0.06）	0.97（±0.01）
IgV V54C_G88C	0.60（±0.06）	0.83（±.0.01）
IgV V45C_M114C	0.38（±0.03）	0.88（±.0.01）

[1161] 8.3.实例3:用于治疗液体肿瘤的CD3-TAA BBM和CD2-TAA BBM的组合

[1162] 为了评估将CD3-TAA BBM与接合肿瘤抗原和CD2的共刺激BBM组合用于靶向血液恶性肿瘤的效果,将CD22用作模型系统。产生CD3-CD22 BBM并单独地以及与靶向以下物质的BBM组合地进行测试:(a)CD2,和CD22的相同表位;(b)CD2,和CD22的不同表位;以及(c)CD2,和在与CD22相同的细胞上表达的第二抗原CD20。

[1163] 8.3.1.材料与方法

[1164] 8.3.1.1.杵臼格式的BBM的产生

[1165] 进行所有BBM构建体的基因合成,并进行密码子优化以在哺乳动物细胞中表达。对于所有构建体,将抗CD22和抗CD20重链合成为可变结构域与恒定hIgG1结构域的融合物,所述恒定hIgG1结构域含有针对臼的T366S、L368A和Y407V突变以促进异二聚化以及沉默突变。合成轻链质粒,将可变轻链与恒定的人κ或λ序列融合。对于抗CD3臂,它们作为与恒定hIgG1结构域融合的单链可变片段产生,所述恒定hIgG1结构域含有针对杵的T366W突变以促进异二聚化以及沉默突变。抗CD2臂以抗CD2单链可变片段或CD58片段(CD58-6)的形式产生,CD58是CD2的天然配体,与恒定hIgG1结构域融合,所述恒定hIgG1结构域含有针对杵的T366W突变以促进异二聚化以及沉默突变。

[1166] BBM组分的氨基酸序列如表28所示。

[1167]

表 28

BBM 氨基酸序列

BBM 名称	链描述		SEQ ID NO:
CD22_HA22-CD3 双特异性分子	第一半抗体（重链）（Fc 序列未显示）	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFAFSIYDMSWVRQTP EKRLEWVAYISSGGGTYYPDTVKGRFTISRDNAKNTLYLQMS SLKSEDTAMYYCARHSGYGTHWGVLFAYWGQGTLVTVSAA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSC	1463

[1168]

表 28

BBM 氨基酸序列

	第一半抗体（重链）（包括 Fc 序列）	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFAFSIYDMSWVRQTP EKRLEWVAYISSGGGTYYPDTVKGRFTISRDNAKNTLYLQMS SLKSEDTAMYYCARHSGYGTHWGVLFAYWGQGTLVTVSAA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLS CAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1464
	第一半抗体（轻链）	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDG TVKLLIYYTSILHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDFATY FCQQGNTLPWTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC	1465
	第二半抗体（Fc 序列未显示）	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQA SGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLY LQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGG TVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRA PWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLW VFGGGTKLTVLGGGGS	1466

[1169]

表 28

BBM 氨基酸序列

	第二半抗体（包括 Fc 序列）	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQA SGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLY LQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGG TVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRA PWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLW VFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	1467
CD22_65-CD3 双特异性分子	第一半抗体（重链）（Fc 序列未显示）	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQ SPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQ YSLQLNAVTPEDTGVYYCARVRLQDGNSWSDAFDVWGQGT MVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC	1468
	第一半抗体（重链）（包括 Fc 序列）	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQ SPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQ YSLQLNAVTPEDTGVYYCARVRLQDGNSWSDAFDVWGQGT MVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	1469

[1170]

表 28

BBM 氨基酸序列

	第一半抗体（轻链）	QSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1470
	第二半抗体（Fc 序列未显示）	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGS	1466
	第二半抗体（包括 Fc 序列）	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	1467
CD22_M971-CD3 双特异性分子	第一半抗体（重链）（Fc 序列未显示）	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAREVTGDLEDAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC	1471

[1171]

表 28

BBM 氨基酸序列

	第一半抗体（重链）（包括 Fc 序列）	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQ SPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQF SLQLNSVTPEDTAVYYCAREVTGDLEDAFDIWGQGTMVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSL SCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	1472
	第一半抗体（轻链）	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIWSYLNWYQQRPG KAPNLLIYAASSLQSGVPSRFSGRGSGTDFTLTISSLQAEDFA TYYCQQSYSIPQTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	1473
	第二半抗体（Fc 序列未显示）	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQA SGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLY LQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGG TVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRA PWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLW VFGGGTKLTVLGGGGS	1466

[1172]

表 28

BBM 氨基酸序列

	第二半抗体（包括 Fc 序列）	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQA SGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLY LQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGG TVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRA PWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLW VFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	1467
	CD22_HA22-CD58 双特异性分子	第一半抗体（重链）（Fc 序列未显示）	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFAFSIYDMSWVRQTP EKRLEWVAYISSGGGTYYPDTVKGRFTISRDNAKNTLYLQMS SLKSEDTAMYYCARHSGYGTHWGVLFAYWGQGTLVTVSAA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSC	1463
		第一半抗体（重链）（包括 Fc 序列）	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFAFSIYDMSWVRQTP EKRLEWVAYISSGGGTYYPDTVKGRFTISRDNAKNTLYLQMS SLKSEDTAMYYCARHSGYGTHWGVLFAYWGQGTLVTVSAA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLS CAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1464

[1173]

表 28 BBM 氨基酸序列			
	第一半抗体（轻链）	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDG TVKLLIYYTSILHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDFATY FCQQGNTLPWTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC	1465
	第二半抗体（Fc 序列未显示）	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSE FRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDT MKFFLYVLESGGGGS	1474
	第二半抗体（包括 Fc 序列）	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSE FRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDT MKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL AAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	1475
CD22_65-CD58 双特异性分子	第一半抗体（重链）（Fc 序列未显示）	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQ SPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQ YSLQLNAVTPEDTGVYYCARVRLQDGNSWSDAFDVWGQGT MVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC	1468

[1174]

表 28

BBM 氨基酸序列

	第一半抗体（重链）（包括 Fc 序列）	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQ SPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQ YSLQLNAVTPEDTGVYYCARVRLQDGNSWSDAFDVWGQGT MVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	1469
	第一半抗体（轻链）	QSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQ HPGKAPKLMIYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQA EDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVET TTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTV EKTVAPTECS	1470
	第二半抗体（Fc 序列未显示）	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSE FRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDT MKFFLYVLESGGGGS	1474
	第二半抗体（包括 Fc 序列）	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSE FRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDT MKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL AAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	1475

[1175]

表 28

BBM 氨基酸序列

CD22_M971-CD58双特异性分子	第一半抗体（重链）（Fc 序列未显示）	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAREVTGDLEDAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC	1471
	第一半抗体（重链）（包括 Fc 序列）	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAREVTGDLEDAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1472
	第一半抗体（轻链）	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIWSYLNWYQQRPGKAPNLLIYAASSLQSGVPSRFSGRGSGTDFTLTISSLQAEDFATYYCQQSYSIPQTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1473
	第二半抗体（Fc 序列未显示）	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVLESGGGGS	1474

[1176]

表 28

BBM 氨基酸序列

	第二半抗体（包括 Fc 序列）	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSE FRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDT MKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL AAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	1475
CD22_HA22 CD2_2-双特异性分子	第一半抗体（重链）（Fc 序列未显示）	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFAFSIYDMSWVRQTP EKRLEWVAYISSGGGTYYPDTVKGRFTISRDNAKNTLYLQMS SLKSEDTAMYYCARHSGYGTHWGVLFAYWGQGTLVTVSAA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSC	1463
	第一半抗体（重链）（包括 Fc 序列）	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFAFSIYDMSWVRQTP EKRLEWVAYISSGGGTYYPDTVKGRFTISRDNAKNTLYLQMS SLKSEDTAMYYCARHSGYGTHWGVLFAYWGQGTLVTVSAA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLS CAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1464
	第一半抗体（轻链）	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDG TVKLLIYYTSILHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDFATY FCQQGNTLPWTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC	1465

[1177]

表 28

BBM 氨基酸序列

	第二半抗体（Fc 序列未显示）	QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSCKASGYIFTEYYMYWVRQA PGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADTSSSTAYME LSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSPPSLLVTLGQPASISCR SSQSLLHSSGNTYLNWLLQRPGQSPQPLIYLVSKLESGVPDR FSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVGVYYCMQFTHYPYTFGQGT KLEIKGGGGS	1476
	第二半抗体（包括 Fc 序列）	QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSCKASGYIFTEYYMYWVRQA PGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADTSSSTAYME LSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSPPSLLVTLGQPASISCR SSQSLLHSSGNTYLNWLLQRPGQSPQPLIYLVSKLESGVPDR FSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVGVYYCMQFTHYPYTFGQGT KLEIKGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	1477
CD22_65-CD2_2 双特异性	第一半抗体（重链）（Fc 序列未显示）	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQ SPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQ YSLQLNAVTPEDTGVYYCARVRLQDGNSWSDAFDVWGQGT MVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC	1468

[1178]

表 28

BBM 氨基酸序列

	第一半抗体（重链）（包括 Fc 序列）	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQ SPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQ YSLQLNAVTPEDTGVYYCARVRLQDGNSWSDAFDVWGQGT MVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	1469
	第一半抗体（轻链）	QSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQ HPGKAPKLMIYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQA EDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVET TTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTV EKTVAPTECS	1470
	第二半抗体（Fc 序列未显示）	QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSCKASGYIFTEYYMYWVRQA PGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADTSSSTAYME LSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSPPSLLVTLGQPASISCR SSQSLLHSSGNTYLNWLLQRPGQSPQPLIYLVSKLESGVPDR FSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVGVYYCMQFTHYPYTFGQGT KLEIKGGGGS	1476

[1179]

表 28

BBM 氨基酸序列

	第二半抗体（包括 Fc 序列）	QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSCKASGYIFTEYYMYWVRQAPGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADTSSSTAYMELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSPPSLLVTLGQPASISCRSSQSLLHSSGNTYLNWLLQRPGQSPQPLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVGVYYCMQFTHYPYTFGQGTKLEIKGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	1477
[1179] CD22_M971-CD2_2 双特异性	第一半抗体（重链）（Fc 序列未显示）	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAREVTGDLEDAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC	1471
	第一半抗体（重链）（包括 Fc 序列）	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAREVTGDLEDAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1472

[1180]

表 28

BBM 氨基酸序列

	第一半抗体（轻链）	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIWSYLNWYQQRPG KAPNLLIYAASSLQSGVPSRFSGRGSGTDFTLTISSLQAEDFA TYYCQQSYSIPQTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	1473
	第二半抗体（Fc 序列未显示）	QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSCKASGYIFTEYYMYWVRQA PGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADTSSSTAYME LSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSPPSLLVTLGQPASISCR SSQSLLHSSGNTYLNWLLQRPGQSPQPLIYLVSKLESGVPDR FSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVGVYYCMQFTHYPYTFGQGT KLEIKGGGGS	1476
	第二半抗体（包括 Fc 序列）	QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSCKASGYIFTEYYMYWVRQA PGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADTSSSTAYME LSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSPPSLLVTLGQPASISCR SSQSLLHSSGNTYLNWLLQRPGQSPQPLIYLVSKLESGVPDR FSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVGVYYCMQFTHYPYTFGQGT KLEIKGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	1477
CD20_1-CD58 双特异性	第一半抗体（重链）（Fc 序列未显示）	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQT PGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYM QLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSA ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSC	1478

[1181]

表 28

BBM 氨基酸序列

	第一半抗体（重链）（包括 Fc 序列）	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQT PGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYM QLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSA ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLS CAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1479
	第一半抗体（轻链）	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSS PKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAAT YYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	1480
	第二半抗体（Fc 序列未显示）	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSE FRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDT MKFFLYVLESGGGGS	1474
	第二半抗体（包括 Fc 序列）	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSE FRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDT MKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL AAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	1475

[1182]

表 28

BBM 氨基酸序列

CD20_1-CD2_2 双特异性	第一半抗体（重链）（Fc 序列未显示）	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC	1478
	第一半抗体（重链）（包括 Fc 序列）	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1479
	第一半抗体（轻链）	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1480
	第二半抗体（Fc 序列未显示）	QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSCKASGYIFTEYYMYWVRQAPGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADTSSSTAYMELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSPPSLLVTLGQPASISCRSSQSLLHSSGNTYLNWLLQRPGQSPQPLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVGVYYCMQFTHYPYTFGQGTKLEIKGGGGS	1476

[1183]

表 28

BBM 氨基酸序列

	第二半抗体（包括 Fc 序列）	QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSCKASGYIFTEYYMYWVRQA PGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADTSSSTAYME LSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSPPSLLVTLGQPASISCR SSQSLLHSSGNTYLNWLLQRPGQSPQPLIYLVSKLESGVPDR FSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVGVYYCMQFTHYPYTFGQGT KLEIKGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	1477

[1184] 8.3.1.2.表达与纯化

[1185] 通过共转染HEK293细胞中的相应链，瞬时表达BBM。简而言之，使用PEI作为转染试剂进行转染。对于小规模(<5L)转染，使细胞在加湿的培养箱(85％)中、在5％ CO2下、在定轨振荡器(115rpm)上的摇瓶中生长。用于肿瘤抗原臂的轻链和重链质粒与具有PEI的scFv质粒以1DNA:3PEI的最终比率组合。将1mg/L的质粒培养物用于按200万个细胞/mL血清培养基进行转染。表达5天后，经由离心和过滤将培养基澄清来收获BBM。使用1ml树脂/100mL上清液，经由抗CH1亲和力批量结合(CaptureSelect IgG-CH1亲和力基质，美国马萨诸塞州沃尔瑟姆市的赛默飞世尔科技公司)或蛋白A(rProteinA Sepharose，快速流动，瑞典乌普萨拉的GE医疗公司)批量结合进行纯化。在温和混合的情况下，使蛋白质结合至少2小时，并将上清液装载到重力过滤柱上。用20-50个CV的PBS洗涤树脂。将抗体用20个CV的50mM柠檬酸盐、90mM NaCl(pH 3.2)、50mM蔗糖洗脱。将洗脱的IgG蛋白用1M柠檬酸钠、50mM蔗糖调节至pH 5.5。如果抗体含有聚集体，则使用Hi Load 16/60Superdex 200级柱(GE医疗生命科学公司集团，乌普萨拉，瑞典)进行制备型尺寸排阻色谱作为最终的精制步骤。为了确认所表达的蛋白质的同一性与初级氨基酸序列的预测质量相匹配，通过高效液相色谱结合质谱分析BBM。

[1186] 8.3.1.3.重定向T细胞毒性测定(定量荧光素酶测定)

[1187] 单独和组合地分析纯化的BBM在肿瘤靶细胞中诱导T细胞介导的凋亡的潜力。

[1188] 跨多个供体效应细胞比较了纯化的BBM。简而言之，双重表达CD22-CD20的(例如Raji或Daudi)靶细胞被工程化以过表达萤火虫荧光素酶。收获细胞，并将其重悬于含有10％ FBS的RPMI培养基(英杰公司编号11875-093)中。将每孔5 000个靶细胞接种在平底384孔板中。经由阴性选择(干细胞科技公司(Stemcell Technologies)编号17951)从来自冷冻保存的PBMC中分离人泛T效应细胞，所述PBMC通过Ficoll密度梯度离心从白细胞单采术样品(荷马医疗公司(Hemacare)编号PB001F-1)中分离。然后向板中添加纯化的T细胞以获得不同的最终E:T比率。将共培养的细胞与所有构建体和对照的系列稀释液一起孵育。为了归一化，平均最大发光是指与效应细胞(但没有任何测试构建体)共孵育的靶细胞。在37

℃、5% CO2下孵育48、72或96小时后，将OneGlo荧光素酶底物(普洛麦格公司(Promega)编号E6120)添加到板中。在10分钟孵育后，在Envision读板仪上测量发光。使用以下方程计算特异性裂解百分比：

[1189] 特异性裂解(%)＝(1-(样品发光/平均最大发光))*100

[1190] 8.3.2.细胞因子释放测定

[1191] 单独和组合地分析纯化的BBM在存在肿瘤靶细胞的情况下诱导T细胞介导的细胞因子从头分泌的能力。

[1192] 简而言之，收集双重表达CD22-CD20的(例如Raji或Daudi)靶细胞并重悬于含10% FBS的RPMI培养基中。将每孔20 000个靶细胞接种在平底96孔板中。经由MACS阴性选择从冷冻保存的PBMC中分离人泛T效应细胞，然后添加到板中以获得不同的最终E:T比率。将共培养的细胞与所有构建体和对照的系列稀释液一起孵育。在37℃、5% CO2下孵育24小时后，通过以300x g离心5分钟收获上清液，用于随后的分析。

[1193] 根据制造商的说明，使用V-PLEX Proinflammatory Panel 1试剂盒(MesoScale Discovery公司编号K15049D)进行多重ELISA。

[1194] 8.3.3.结果

[1195] 与单独的MBM相比，靶向CD3-CD22的BBM和靶向CD2-CD22的BBM的组合在重定向T细胞细胞毒性测定中显示出附加量的T细胞介导的凋亡。与单独的MBM相比，靶向CD3-TAA的BBM和靶向CD2-TAA的BBM的组合在细胞因子释放测定中显示出附加量的细胞因子释放。

[1196] 8.4.实例4:用于治疗实体瘤的CD3-TAA BBM和CD2-TAA BBM的组合

[1197] 为了评估将CD3-TAA BBM与接合肿瘤抗原和CD2的共刺激BBM组合用于靶向实体瘤的效果，将间皮素(MSLN)用作模型系统。产生CD3 BBM并单独地以及与靶向CD2及MSLN的相同表位和MSLN的不同表位的BBM组合地进行测试。

[1198] 8.4.1.材料与方法

[1199] 8.4.1.1.杵臼格式的BBM的产生

[1200] 合成BBM构建体，并针对哺乳动物细胞中的表达进行密码子优化。对于所有构建体，将抗MSLN重链合成为可变结构域与恒定hIgG1结构域的融合物，所述恒定hIgG1结构域含有针对臼的T366S、L368A和Y407V突变以促进异二聚化以及沉默突变。合成轻链质粒，将可变轻链与恒定的人κ序列融合。对于抗CD3臂，它们作为与恒定hIgG1结构域融合的单链可变片段产生，所述恒定hIgG1结构域含有针对杵的T366W突变以促进异二聚化以及沉默突变。抗CD2臂以抗CD2单链可变片段或CD58片段(CD58-6)的形式产生，CD58是CD2的天然配体，与恒定hIgG1结构域融合，所述恒定hIgG1结构域含有针对杵的T366W突变以促进异二聚化以及沉默突变。

[1201] BBM组分的氨基酸序列如表29所示。

[1202]

表 29

BBM 氨基酸序列

BBM 名称	链描述	氨基酸序列	SEQ ID NO:
MSLN_SS1-CD3-16nM 双特异性	第一半抗体（重链）（Fc 序列未显示）	QVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSFTGYTMNWV KQSHGKSLEWIGLITPYNGASSYNQKFRGKATLTVDKSS STAYMDLLSLTSEDSAVYFCARGGYDGRGFDYWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC	1481
	第一半抗体（重链）（包括 Fc 序列）	QVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSFTGYTMNWV KQSHGKSLEWIGLITPYNGASSYNQKFRGKATLTVDKSS STAYMDLLSLTSEDSAVYFCARGGYDGRGFDYWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVA VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKG QPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1482
	第一半抗体（轻链）	DIELTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMHWYQQK SGTSPKRWIYDTSKLASGVPGRFSGSGSGNSYSLTISS VEAEDDATYYCQQWSGYPLTFGAGTKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1483

[1203]

表 29

BBM 氨基酸序列

BBM 名称	链描述	氨基酸序列	SEQ ID NO:
	第二半抗体（Fc 序列未显示）	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWV RQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRD DSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWF AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQA VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQ KPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLS GAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGS	1466
	第二半抗体（包括 Fc 序列）	VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVR QASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDD SKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKP GQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGA QPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	1484
MSLN_M5-CD3-16nM 双特异性	第一半抗体（重链）（Fc 序列未显示）	QVQLVQSGAEVEKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWV RQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRD TSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCASGWDFDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC	1485

[1204]

表 29

BBM 氨基酸序列

BBM 名称	链描述	氨基酸序列	SEQ ID NO:
	第一半抗体（重链）（包括 Fc 序列）	QVQLVQSGAEVEKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWV RQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRD TSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCASGWDFDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQP REPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1426
	第一半抗体（轻链）	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRYYLSWYQQK PGKAPKLLIYTASILQNGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCLQTYTTPDFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1427
	第二半抗体（Fc 序列未显示）	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWV RQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRD DSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWF AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQA VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQ KPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLS GAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGS	1466

表 29

BBM 氨基酸序列

BBM 名称	链描述	氨基酸序列	SEQ ID NO:
	第二半抗体（包括 Fc 序列）	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWV RQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRD DSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWF AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQA VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQ KPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLS GAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	1467
MSLN_SS1-CD58 双特异性	第一半抗体（重链）（Fc 序列未显示）	QVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSFTGYTMNWV KQSHGKSLEWIGLITPYNGASSYNQKFRGKATLTVDKSS STAYMDLLSLTSEDSAVYFCARGGYDGRGFDYWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC	1481
	第一半抗体（重链）（包括 Fc 序列）	QVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSFTGYTMNWV KQSHGKSLEWIGLITPYNGASSYNQKFRGKATLTVDKSS STAYMDLLSLTSEDSAVYFCARGGYDGRGFDYWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVA VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKG QPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1482

[1205]

[1206]

表 29

BBM 氨基酸序列

BBM 名称	链描述	氨基酸序列	SEQ ID NO:
	第一半抗体（轻链）	DIELTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMHWYQQK SGTSPKRWIYDTSKLASGVPGRFSGSGSGNSYSLTISS VEAEDDATYYCQQWSGYPLTFGAGTKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1483
	第二半抗体（Fc 序列未显示）	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELE NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEME SPNITDTMKFFLYVLESGGGGS	1474
	第二半抗体（包括 Fc 序列）	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELE NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEME SPNITDTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	1475
MSLN_M5-CD58 双特异性	第一半抗体（重链）（Fc 序列未显示）	QVQLVQSGAEVEKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWV RQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRD TSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCASGWDFDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC	1485

[1207]

表 29

BBM 氨基酸序列

BBM 名称	链描述	氨基酸序列	SEQ ID NO:
	第一半抗体（重链）（包括 Fc 序列）	QVQLVQSGAEVEKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWV RQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRD TSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCASGWDFDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQP REPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1426
	第一半抗体（轻链）	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRYYLSWYQQK PGKAPKLLIYTASILQNGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCLQTYTTPDFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1427
	第二半抗体（Fc 序列未显示）	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELE NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEME SPNITDTMKFFLYVLESGGGGS	1474
	第二半抗体（包括 Fc 序列）	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELE NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEME SPNITDTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	1475

[1208]

表 29

BBM 氨基酸序列

BBM 名称	链描述	氨基酸序列	SEQ ID NO:
MSLN_SS1-CD2_2 双特异性	第一半抗体（重链）（Fc 序列未显示）	QVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSFTGYTMNWV KQSHGKSLEWIGLITPYNGASSYNQKFRGKATLTVDKSS STAYMDLLSLTSEDSAVYFCARGGYDGRGFDYWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC	1481
	第一半抗体（重链）（包括 Fc 序列）	QVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSFTGYTMNWV KQSHGKSLEWIGLITPYNGASSYNQKFRGKATLTVDKSS STAYMDLLSLTSEDSAVYFCARGGYDGRGFDYWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVA VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKG QPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1482
	第一半抗体（轻链）	DIELTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMHWYQQK SGTSPKRWIYDTSKLASGVPGRFSGSGSGNSYSLTISS VEAEDDATYYCQQWSGYPLTFGAGTKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1483
	第二半抗体（Fc 序列未显示）	QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSCKASGYIFTEYYMYWV RQAPGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADTSS STAYMELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGTLV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSPPSLL VTLGQPASISCRSSQSLLHSSGNTYLNWLLQRPGQSPQ PLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVG VYYCMQFTHYPYTFGQGTKLEIKGGGGS	1476

表 29

BBM 氨基酸序列

BBM 名称	链描述	氨基酸序列	SEQ ID NO:
	第二半抗体（包括 Fc 序列）	QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSCKASGYIFTEYYMYWV RQAPGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADTSS STAYMELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGTLV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSPPSLL VTLGQPASISCRSSQSLLHSSGNTYLNWLLQRPGQSPQ PLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVG VYYCMQFTHYPYTFGQGTKLEIKGGGGSDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	1477
[1209] MSLN_M5-CD2_2 双特异性	第一半抗体（重链）（Fc 序列未显示）	QVQLVQSGAEVEKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWV RQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRD TSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCASGWDFDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC	1485
	第一半抗体（重链）（包括 Fc 序列）	QVQLVQSGAEVEKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWV RQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRD TSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCASGWDFDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQP REPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1426

[1210]

表 29

BBM 氨基酸序列

BBM 名称	链描述	氨基酸序列	SEQ ID NO:
	第一半抗体（轻链）	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRYYLSWYQQK PGKAPKLLIYTASILQNGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCLQTYTTPDFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1427
	第二半抗体（Fc 序列未显示）	QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSCKASGYIFTEYYMYWV RQAPGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADTSS STAYMELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGTLV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSPPSLL VTLGQPASISCRSSQSLLHSSGNTYLNWLLQRPGQSPQ PLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVG VYYCMQFTHYPYTFGQGTKLEIKGGGGS	1476
	第二半抗体（包括 Fc 序列）	QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSCKASGYIFTEYYMYWV RQAPGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADTSS STAYMELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGTLV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSPPSLL VTLGQPASISCRSSQSLLHSSGNTYLNWLLQRPGQSPQ PLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVG VYYCMQFTHYPYTFGQGTKLEIKGGGGSDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	1477

[1211] 8.4.1.2.表达与纯化

[1212] 通过共转染HEK293细胞中的相应链,瞬时表达BBM。简而言之,使用PEI作为转染试剂进行转染。对于小规模(<5L)转染,使细胞在加湿的培养箱(85%)中、在5% CO2下、在定轨振荡器(115rpm)上的摇瓶中生长。用于肿瘤抗原臂的轻链和重链质粒与具有PEI的scFv质粒以1DNA:3PEI的最终比率组合。将1mg/L的质粒培养物用于按200万个细胞/mL血清培养基进行转染。表达5天后,经由离心和过滤将培养基澄清来收获BBM。使用1ml树脂/100mL上清液,经由抗CH1亲和力批量结合(CaptureSelect IgG-CH1亲和力基质,美国马萨诸塞州沃尔瑟姆市的赛默飞世尔科技公司)或蛋白A(rProteinA Sepharose,快速流动,瑞典乌普萨拉的GE医疗公司)批量结合进行纯化。在温和混合的情况下,使蛋白质结合至少2小时,并将

上清液装载到重力过滤柱上。用20-50个CV的PBS洗涤树脂。将抗体用20个CV的50mM柠檬酸盐,90mM NaCl(pH 3.2),50mM蔗糖洗脱。将洗脱的IgG蛋白用1M柠檬酸钠、50mM蔗糖调节至pH 5.5。如果抗体含有聚集体,则使用Hi Load 16/60Superdex 200级柱(GE医疗生命科学公司集团,乌普萨拉,瑞典)进行制备型尺寸排阻色谱作为最终的精制步骤。为了确认所表达的蛋白质的同一性与初级氨基酸序列的预测质量相匹配,通过高效液相色谱结合质谱分析BBM。

[1213] 8.4.1.3.重定向T细胞毒性测定(定量荧光素酶测定)

[1214] 单独和组合地分析纯化的BBM在肿瘤靶细胞中诱导T细胞介导的凋亡的潜力。

[1215] 跨多个供体效应细胞比较了纯化的BBM。简而言之,将表达huMSLN的(例如,OVCAR8)靶细胞工程化以过表达萤火虫荧光素酶。收获细胞,并将其重悬于含有10% FBS的RPMI培养基(英杰公司编号11875-093)中。将每孔5 000个靶细胞接种在平底384孔板中。经由阴性选择(干细胞科技公司(Stemcell Technologies)编号17951)从来自冷冻保存的PBMC中分离人泛T效应细胞,所述PBMC通过Ficoll密度梯度离心从白细胞单采术样品(荷马医疗公司编号PB001F-1)中分离。向板中添加纯化的T细胞以获得不同的最终E:T比率。将共培养的细胞与所有构建体和对照的系列稀释液一起孵育。为了归一化,平均最大发光是指与效应细胞(但没有任何测试构建体)共孵育的靶细胞。在37℃、5% CO2下孵育48、72或96小时后,将OneGlo荧光素酶底物(普洛麦格公司编号E6120)添加到板中。在10分钟孵育后,在Envision读板仪上测量发光。使用以下方程计算特异性裂解百分比:

[1216] 特异性裂解(%)=(1-(样品发光/平均最大发光))*100

[1217] 8.4.2.细胞因子释放测定

[1218] 单独和组合地分析纯化的BBM在存在肿瘤靶细胞的情况下诱导T细胞介导的细胞因子从头分泌的能力。

[1219] 简而言之,收获表达huMSLN的(例如OVCAR8)靶细胞,并将其重悬于含有10% FBS的RPMI培养基中。将每孔20 000个靶细胞接种在平底96孔板中。经由MACS阴性选择从冷冻保存的PBMC中分离人泛T效应细胞,然后添加到板中以获得不同的最终E:T比率。将共培养的细胞与所有构建体和对照的系列稀释液一起孵育。在37℃、5% CO2下孵育24小时后,通过以300x g离心5分钟收获上清液,用于随后的分析。

[1220] 根据制造商的说明,使用V-PLEX Proinflammatory Panel 1试剂盒(MesoScale Discovery公司编号K15049D)进行多重ELISA。

[1221] 8.4.3.结果

[1222] 与单独的MBM相比,靶向CD3-MSLN的BBM和靶向CD2-MSLN的BBM的组合在重定向T细胞细胞毒性测定中显示出附加量的T细胞介导的凋亡。与单独的MBM相比,靶向CD3-MSLN的BBM和靶向CD2-MSLN的BBM的组合在细胞因子释放测定中显示出附加量的细胞因子释放。

[1223] 8.5.实例5:CD28和CD2接合增强了抗CD3抗体诱导的T细胞增殖和细胞因子分泌

[1224] 在存在或不存在抗CD3抗体刺激CD3的情况下,评价CD28和CD2接合对T细胞增殖和细胞因子分泌的影响。

[1225] 8.5.1.材料与方法

[1226] 将高结合板(康宁公司(Corning)29444-456)首先用在PBS中含有0μg/ml或1.1μg/ml抗CD3抗体(赛默飞世尔公司(Thermo Fisher)16-0037-85)的100μl PBS在37℃下包被2

小时。然后将相同的板用PBS洗涤3次,并用抗CD28抗体(赛默飞世尔公司(Thermo Fisher)16-0289-85)或CD58-Fc蛋白(R&D系统公司(R&D system)10068-CD-050)以1:3的连续稀释液(以10μg/ml开始)包被。经由阴性选择(美天旎公司(Miltenyi)130-096-535)从冷冻保存的PBMC(一个供体)中分离人泛T细胞,所述PBMC通过Ficoll密度梯度离心从白细胞单采术样品(荷马医疗公司编号PB001F-1)中分离。然后将在200μl培养基(具有10% FBS的RPMI培养基(英杰公司编号11875-093))中的70,000个纯化的T细胞添加到板的每个孔中。将细胞在37℃、5%CO2下孵育3天。从每个孔中收集25μl上清液用于细胞因子分析。根据制造商的说明,使用人细胞因子定制3-plex 384 4-点试剂盒(MesoScale Discovery公司编号N31IB-1)进行多重ELISA。向每个孔中添加100μl Cell titer Glo底物(普洛麦格公司G7573)。在5分钟孵育后,在Envision读板仪上测量发光。

[1227] 8.5.2.结果

[1228] 如图3A-3D所示,在存在CD3刺激(1.1μg/ml的抗CD3抗体)的情况下,CD28与板结合的抗CD28抗体的接合以及CD2与板结合的CD58-Fc蛋白的接合增强了T细胞增殖(图3A)和细胞因子分泌(IL2(图3B)、IFNg(图3C)和TNFa(图3D))。在不存在CD3刺激(0μg/ml抗CD3抗体)的情况下,CD28或CD2分别与板结合的抗CD28抗体或CD58-Fc蛋白的接合未增加T细胞增殖和细胞因子分泌。

[1229] 8.6.实例6:在NFAT Jurkat报告子测定中,CD2xCD20 BBM增强CD3xCD19 BBM诱导的T细胞活化

[1230] 在NFAT Jurkat报告子测定中,评价CD2xCD20 BBM对CD3xCD19 BBM诱导的T细胞活化的作用。

[1231] 8.6.1.材料与方法

[1232] CD2xCD20 BBM和CD3xCD19 BBM序列分别如表30A-30B所示。为了构建CD2xCD20 BBM,将抗CD2 scFv融合到第一Fc区以提供第一半抗体,并将抗CD20 Fab融合到第二Fc区以提供第二半抗体。第一和第二Fc区包括杵臼突变以促进异二聚体形成,并且第二Fc区还包括RF突变以易于纯化(Tustian等人,2016,MAbs[单克隆抗体]8(4):828-838)。CD3xCD19 BBM是在N-末端至C-末端方向上具有抗CD19 Fab、抗CD3 scFv和Fc结构域的单臂BBM,所述Fc结构域具有杵臼突变和沉默突变。

[1233] CD2xCD20 BBM和CD3xCD19 BBM在哺乳动物细胞中表达并在建立NFAT Jurkat报告子测定之前纯化。简言之,将Jurkat细胞工程化以表达响应NFAT转录因子的萤火虫荧光素酶报告基因。收获细胞,并将其重悬于含有10% FBS的RPMI培养基(英杰公司(Invitrogen)编号11875-093)中。将5,000个Karpas422肿瘤细胞和15,000个Jurkat NFAT报告细胞接种在平底384孔板的每个孔中。将共培养的细胞与连续稀释的CD2xCD20 BBM(在不存在或存在0.8nM CD3xCD19 BBM的情况下)或CD3xCD19 BBM(在不存在或存在20nM CD2xCD20 BBM的情况下)一起孵育。在37℃、5% CO2下孵育18小时后,将Bright-Glo荧光素酶底物(普洛麦格公司编号E2650)添加到板中。在5分钟孵育后,在Envision读板仪上测量发光。

[1234]

表 30A

氨基酸序列

构建体名称	链描述	氨基酸序列	SEQ ID NO:
CD2xCD20 BBM	第一半抗体	QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSCKASGYIFTEYYMYWVRQ APGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADTSSSTAY MELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSPPSLLVTLGQPA SISCRSSQSLLHSSGNTYLNWLLQRPGQSPQPLIYLVSKLE SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVGVYYCMQFTHYP YTFGQGTKLEIKRGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL	1428

[1235]

表 30A

氨基酸序列

构建体名称	链描述	氨基酸序列	SEQ ID NO:
		FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	
	第二半抗体重链	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQ TPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTA YMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRE EMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNR FTQKSLSLSPGK	1429
	第二半抗体轻链	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGS SPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAE DAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC	1480

[1236]

表 30B

氨基酸序列

构建体名称	链描述	氨基酸序列	SEQ ID NO:
CD3xCD19 BBM	第一半抗体重链	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQWVRQ APGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTADRSAST	1430

[1237]

表 30B

氨基酸序列

构建体名称	链描述	氨基酸序列	SEQ ID NO:
		AYMELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLV ESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQM NSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGT VTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRA PWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNL WVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVS LSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK	
	第一半抗体轻链	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKP GQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSE DFAVYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC	1431
	第二半抗体	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	1432

[1238] 8.6.2.结果

[1239] 如图4A所示,添加20nM CD2xCD20 BBM增强了由CD3xCD19 BBM诱导的NFAT报告子活性。在存在CD3xCD19 BBM刺激(0.8nM)的情况下,CD2xCD20 BBM以剂量依赖性方式增强NFAT报告子活性,而在不存在CD3xCD19 BBM的情况下,CD2xCD20 BBM对NFAT报告子活性没有影响(图4B)。因此,结果显示CD2xCD20 BBM增强CD3xCD19诱导的T细胞活化。

[1240] 8.7.实例7:CD2xCD20 BBM与CD3xCD19 BBM的组合诱导初级人T细胞的强效肿瘤细

胞杀伤

[1241] 评价CD2xCD20 BBM对CD3xCD19 BBM诱导的肿瘤细胞杀伤测定的影响。使用CD19xCD3xCD2 TBM进行比较。

[1242] 8.7.1.材料与方法

[1243] CD2xCD20 BBM和CD3xCD19 BBM的氨基酸序列示于表30A-30B(实例6),并且CD3xCD19xCD2 TBM序列示于表31。TBM包含第一半抗体和第二半抗体,所述第一半抗体在N-末端至C-末端方向上包含抗CD19 Fab、抗CD3 scFv和第一Fc区,并且所述第二半抗体在第二Fc区的N-末端包含CD58的IgV结构域。TBM的Fc区包括便于异二聚化的杵臼突变,以及沉默突变。CD2xCD20 BBM、CD3xCD19 BBM和CD3xCD19xCD2 TBM在哺乳动物细胞中表达并在建立肿瘤细胞杀伤测定之前纯化。简言之,将Karpas422细胞工程化以组成型表达萤火虫荧光素酶基因。收获细胞,并将其重悬于含有10% FBS的RPMI培养基(英杰公司(Invitrogen)编号11875-093)中。将5,000个Karpas422肿瘤细胞添加到平底384孔板的每个孔中。经由阴性选择(美天旎公司130-096-535)从冷冻保存的PBMC(两个供体)中分离人泛T细胞,所述PBMC通过Ficoll密度梯度离心从白细胞单采术样品(荷马医疗公司编号PB001F-1)中分离。然后向板中添加纯化的T细胞以获得1:1的最终效应细胞:靶细胞(E:T)比。将共培养的细胞与连续稀释的CD2xCD20 BBM(在不存在或存在0.032nM CD3xCD19 BBM的情况下)、CD3xCD19 BBM(在不存在或存在20nM CD2xCD20 BBM的情况下)或CD3xCD19xCD2 TBM一起孵育。在37℃、5% CO2下孵育96小时后,将Bright-Glo荧光素酶底物(普洛麦格公司编号E2650)添加到板中。在5分钟孵育后,在Envision读板仪上测量发光。使用以下方程计算特异性裂解百分比:特异性裂解(%)=(1-(样品发光/平均最大发光))*100

[1244]

表 31

氨基酸序列

构建体名称	链描述	氨基酸序列	SEQ ID NO:
CD3xCD19x CD2 TBM	第一半抗体重链	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQWVRQ APGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTADRSAST AYMELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLV ESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQM NSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGT VTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRA PWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNL WVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVS LSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK	1430
	第一半抗体轻链	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKP GQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSE DFAVYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ	1431

[1245]

表 31

氨基酸序列

构建体名称	链描述	氨基酸序列	SEQ ID NO:
		ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC	
	第二半抗体	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENS EFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNIT DTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVS LWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLS PGK	1475

[1246] 8.7.2.结果

[1247] 如图5A所示,添加20nM CD2xCD20 BBM将CD3xCD19 BBM诱导的肿瘤细胞杀伤增强至与CD3xCD19xCD2 TBM相似的水平。CD2xCD20 BBM在存在次优CD3xCD19 BBM剂量(0.032nM)的情况下以剂量依赖性方式增强了CD3xCD19 BBM诱导的肿瘤细胞杀伤,而在不存在CD3xCD19 BBM的情况下,CD2xCD20 BBM对肿瘤细胞存活没有影响(图5B)。

[1248] 9.具体实施例

[1249] 虽然已经说明和描述了多种具体的实施例,但应当理解,在不脱离一种或多种本披露的精神和范围的情况下,可以进行多种改变。本披露通过以下所示的带编号的实施例来举例说明。

[1250] 1.一种治疗患有增殖性疾病或自身免疫病症的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用:

[1251] (a)第一多特异性结合分子(“第一MBM”),其包含(i)特异性结合至人CD2的抗原结合模块1(ABM1)和(ii)特异性结合至人肿瘤相关抗原(“TAA”)的抗原结合模块2(ABM2)和/或特异性结合至人肿瘤微环境抗原(“TMEA”)的抗原结合模块3(ABM3);以及

[1252] (b)第二多特异性结合分子(“第二MBM”),其包含(i)特异性结合至人T细胞受体(TCR)复合物的组分或次级T细胞信号传导分子的抗原结合模块4(ABM4)和(ii)特异性结合至人肿瘤相关抗原的抗原结合模块5(ABM5)和/或特异性结合至人肿瘤微环境抗原的抗原结合模块6(ABM6)。

[1253] 2.一种用于治疗患有增殖性疾病或自身免疫病症的受试者的多特异性结合分子的组合,所述组合包含:

[1254] (a)第一多特异性结合分子(“第一MBM”),其包含(i)特异性结合至人CD2的抗原结合模块1(ABM1)和(ii)特异性结合至人肿瘤相关抗原的抗原结合模块2(ABM2)和/或特异性结合至人肿瘤微环境抗原的抗原结合模块3(ABM3);以及

[1255] (b)第二多特异性结合分子(“第二MBM”),其包含(i)特异性结合至人T细胞受体

(TCR)复合物的组分或次级T细胞信号传导分子的抗原结合模块4(ABM4)和(ii)特异性结合至人肿瘤相关抗原的抗原结合模块5(ABM5)和/或特异性结合至人肿瘤微环境抗原的抗原结合模块6(ABM6)。

[1256] 3.如实施例1所述的方法或如实施例2所述的组合,其中ABM1是基于非免疫球蛋白支架的ABM。

[1257] 4.如实施例3所述的方法或组合,其中ABM1是Kunitz结构域、Adnexin、亲合体、DARPin、Avimer、Anticalin、脂质运载蛋白、Centyrin、Versabody、Knottin、Adnectin、Pronectin、Affitin/Nanofitin、Affilin、Atrimer/四连接素、二环肽、cys-knot、Fn3支架、Obody、Tn3、Affimer、BD、Adhiron、Duocalin、Alphabody、Armadillo重复蛋白质、Repebody或Fynomer。

[1258] 5.如实施例1至4中任一项所述的方法或组合,其中ABM1包含CD2配体的受体结合结构域。

[1259] 6.如实施例5所述的方法或组合,其中所述CD2配体是CD58。

[1260] 7.如实施例5所述的方法或组合,其中所述CD2配体是CD48。

[1261] 8.如实施例1至6中任一项所述的方法或组合,其中ABM1是CD58部分。

[1262] 9.如实施例8所述的方法或组合,其中所述CD58部分包含如表12所示的CD58-1的氨基酸序列。

[1263] 10.如实施例8所述的方法或组合,其中所述CD58部分包含如表12所示的CD58-2的氨基酸序列。

[1264] 11.如实施例8所述的方法或组合,其中所述CD58部分包含如表12所示的CD58-3的氨基酸序列。

[1265] 12.如实施例8所述的方法或组合,其中所述CD58部分包含如表12所示的CD58-4的氨基酸序列。

[1266] 13.如实施例8所述的方法或组合,其中所述CD58部分包含如表12所示的CD58-5的氨基酸序列。

[1267] 14.如实施例13所述的方法或组合,其中指定为B的氨基酸是苯丙氨酸。

[1268] 15.如实施例13所述的方法或组合,其中指定为B的氨基酸是丝氨酸。

[1269] 16.如实施例13至15中任一项所述的方法或组合,其中指定为J的氨基酸是缬氨酸。

[1270] 17.如实施例13至15中任一项所述的方法或组合,其中指定为J的氨基酸是赖氨酸。

[1271] 18.如实施例13至17中任一项所述的方法或组合,其中指定为O的氨基酸是缬氨酸。

[1272] 19.如实施例13至17中任一项所述的方法或组合,其中指定为O的氨基酸是谷氨酰胺。

[1273] 20.如实施例13至19中任一项所述的方法或组合,其中指定为U的氨基酸是缬氨酸。

[1274] 21.如实施例13至19中任一项所述的方法或组合,其中指定为U的氨基酸是赖氨酸。

[1275] 22.如实施例13至21中任一项所述的方法或组合,其中指定为X的氨基酸是苏氨酸。

[1276] 23.如实施例13至21中任一项所述的方法或组合,其中指定为X的氨基酸是丝氨酸。

[1277] 24.如实施例13至23中任一项所述的方法或组合,其中指定为Z的氨基酸是亮氨酸。

[1278] 25.如实施例13至23中任一项所述的方法或组合,其中指定为Z的氨基酸是甘氨酸。

[1279] 26.如实施例8所述的方法或组合,其中所述CD58部分包含如表12所示的CD58-6的氨基酸序列。

[1280] 27.如实施例8所述的方法或组合,其中所述CD58部分包含如表12所示的CD58-7的氨基酸序列。

[1281] 28.如实施例27所述的方法或组合,其中指定为J的氨基酸是缬氨酸。

[1282] 29.如实施例27所述的方法或组合,其中指定为J的氨基酸是赖氨酸。

[1283] 30.如实施例27至29中任一项所述的方法或组合,其中指定为O的氨基酸是缬氨酸。

[1284] 31.如实施例27至29中任一项所述的方法或组合,其中指定为O的氨基酸是谷氨酰胺。

[1285] 32.如实施例8所述的方法或组合,其中所述CD58部分包含如表12所示的CD58-8的氨基酸序列。

[1286] 33.如实施例8所述的方法或组合,其中所述CD58部分包含如表12所示的CD58-9的氨基酸序列。

[1287] 34.如实施例8所述的方法或组合,其中所述CD58部分包含如表12所示的CD58-10的氨基酸序列。

[1288] 35.如实施例8所述的方法或组合,其中所述CD58部分包含如表12所示的CD58-11的氨基酸序列。

[1289] 36.如实施例1至5中任一项所述的方法或组合,其中ABM1是CD48部分。

[1290] 37.如实施例36所述的方法或组合,其中所述CD48部分与Uniprot标识符P09326的氨基酸序列的氨基酸27-220具有至少70%的序列同一性。

[1291] 38.如实施例36所述的方法或组合,其中所述CD48部分与Uniprot标识符P09326的氨基酸序列的氨基酸27-220具有至少80%的序列同一性。

[1292] 39.如实施例36所述的方法或组合,其中所述CD48部分与Uniprot标识符P09326的氨基酸序列的氨基酸27-220具有至少90%的序列同一性。

[1293] 40.如实施例36所述的方法或组合,其中所述CD48部分与Uniprot标识符P09326的氨基酸序列的氨基酸27-220具有至少95%的序列同一性。

[1294] 41.如实施例36所述的方法或组合,其中所述CD48部分与Uniprot标识符P09326的氨基酸序列的氨基酸27-220具有至少99%的序列同一性。

[1295] 42.如实施例1所述的方法或如实施例2所述的组合,其中ABM1是基于免疫球蛋白支架的ABM。

[1296] 43.如实施例42所述的方法或组合,其中ABM1是抗体、抗体片段、scFv、dsFv、Fv、Fab、scFab、(Fab')2、单结构域抗体(SDAB)、VH或VL结构域、或骆驼科动物VHH结构域。

[1297] 44.如实施例43所述的方法或组合,其中ABM1是抗体或其抗原结合结构域。

[1298] 45.如实施例43所述的方法或组合,其中ABM1是scFv。

[1299] 46.如实施例43所述的方法或组合,其中ABM1是Fab。

[1300] 47.如实施例46所述的方法或组合,其中ABM1是Fab异二聚体。

[1301] 48.如实施例42至47中任一项所述的方法或组合,其中ABM1包含CD2-1的CDR序列。

[1302] 49.如实施例48所述的方法或组合,其中ABM1包含CD2-1的重链和轻链可变序列。

[1303] 50.如实施例48所述的方法或组合,其中ABM1包含hu1CD2-1的重链和轻链可变序列。

[1304] 51.如实施例48所述的方法或组合,其中ABM1包含hu2CD2-1的重链和轻链可变序列。

[1305] 52.如实施例42至47中任一项所述的方法或组合,其中ABM1包含如卡巴特所定义和表11B所示的CD2_2的CDR序列。

[1306] 53.如实施例42至47中任一项所述的方法或组合,其中ABM1包含如乔西亚所定义和表11B所示的CD2_2的CDR序列。

[1307] 54.如实施例42至47中任一项所述的方法或组合,其中ABM1包含如IMGT所定义和表11B所示的CD2_2的CDR序列。

[1308] 55.如实施例42至47中任一项所述的方法或组合,其中ABM1包含如卡巴特和乔西亚的组合所定义和表11B所示的CD2_2的CDR序列。

[1309] 56.如实施例42至47中任一项所述的方法或组合,其中ABM1包含如表11B所示的CD2_2的重链和/或轻链可变序列。

[1310] 57.如实施例42至47中任一项所述的方法或组合,其中ABM1包含Medi 507的CDR序列。

[1311] 58.如实施例52所述的方法或组合,其中ABM1包含Medi 507重链和轻链可变序列。

[1312] 59.如实施例1至58中任一项所述的方法或组合,其中ABM4特异性结合至TCR复合物的组分。

[1313] 60.如实施例59所述的方法或组合,其中ABM4是基于非免疫球蛋白支架的ABM。

[1314] 61.如实施例60所述的方法或组合,其中ABM4是Kunitz结构域、Adnexin、亲合体、DARPin、Avimer、Anticalin、脂质运载蛋白、Centyrin、Versabody、Knottin、Adnectin、Pronectin、Affitin/Nanofitin、Affilin、Atrimer/四连接素、二环肽、cys-knot、Fn3支架、Obody、Tn3、Affimer、BD、Adhiron、Duocalin、Alphabody、Armadillo重复蛋白质、Repebody或Fynomer。

[1315] 62.如实施例59所述的方法或组合,其中ABM4是基于免疫球蛋白支架的ABM。

[1316] 63.如实施例62所述的方法或组合,其中ABM4是抗体、抗体片段、scFv、dsFv、Fv、Fab、scFab、(Fab')2、单结构域抗体(SDAB)、VH或VL结构域、或骆驼科动物VHH结构域。

[1317] 64.如实施例63所述的方法或组合,其中ABM4是抗体或其抗原结合结构域。

[1318] 65.如实施例63所述的方法或组合,其中ABM4是scFv。

[1319] 66.如实施例63所述的方法或组合,其中ABM4是Fab。

[1320] 67.如实施例66所述的方法或组合,其中ABM4是Fab异二聚体。

[1321] 68.如实施例59至67中任一项所述的方法或组合,其中所述TCR复合物的组分是CD3。

[1322] 69.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-1的CDR序列。

[1323] 70.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-2的CDR序列。

[1324] 71.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-3的CDR序列。

[1325] 72.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-4的CDR序列。

[1326] 73.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-5的CDR序列。

[1327] 74.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-6的CDR序列。

[1328] 75.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-7的CDR序列。

[1329] 76.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-8的CDR序列。

[1330] 77.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-9的CDR序列。

[1331] 78.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-10的CDR序列。

[1332] 79.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-11的CDR序列。

[1333] 80.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-12的CDR序列。

[1334] 81.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-13的CDR序列。

[1335] 82.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-14的CDR序列。

[1336] 83.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-15的CDR序列。

[1337] 84.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-16的CDR序列。

[1338] 85.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-17的CDR序列。

[1339] 86.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-18的CDR序列。

[1340] 87.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-19的CDR序列。

[1341] 88.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-20的CDR序列。

[1342] 89.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-21的CDR序列。

[1343] 90.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-22的CDR序列。

[1344] 91.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-23的CDR序列。

[1345] 92.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-24的CDR序列。

[1346] 93.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-25的CDR序列。

[1347] 94.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-26的CDR序列。

[1348] 95.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-27的CDR序列。

[1349] 96.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-28的CDR序列。

[1350] 97.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-29的CDR序列。

[1351] 98.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-30的CDR序列。

[1352] 99.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-31的CDR序列。

[1353] 100.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-32的CDR序列。

[1354] 101.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-33的CDR序列。

[1355] 102.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-34的CDR序列。

[1356] 103.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-35的CDR序列。

[1357] 104.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-36的CDR序列。

[1358] 105.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-37的CDR序列。

[1359] 106.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-38的CDR序列。

[1360] 107.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-39的CDR序列。

[1361] 108.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-40的CDR序列。

[1362] 109.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-41的CDR序列。

[1363] 110.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-42的CDR序列。

[1364] 111.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-43的CDR序列。

[1365] 112.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-44的CDR序列。

[1366] 113.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-45的CDR序列。

[1367] 114.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-46的CDR序列。

[1368] 115.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-47的CDR序列。

[1369] 116.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-48的CDR序列。

[1370] 117.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-49的CDR序列。

[1371] 118.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-50的CDR序列。

[1372] 119.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-51的CDR序列。

[1373] 120.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-52的CDR序列。

[1374] 121.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-53的CDR序列。

[1375] 122.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-54的CDR序列。

[1376] 123.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-55的CDR序列。

[1377] 124.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-56的CDR序列。

[1378] 125.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-57的CDR序列。

[1379] 126.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-58的CDR序列。

[1380] 127.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-59的CDR序列。

[1381] 128.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-60的CDR序列。

[1382] 129.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-61的CDR序列。

[1383] 130.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-62的CDR序列。

[1384] 131.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-63的CDR序列。

[1385] 132.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-64的CDR序列。

[1386] 133.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-65的CDR序列。

[1387] 134.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-66的CDR序列。

[1388] 135.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-67的CDR序列。

[1389] 136.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-68的CDR序列。

[1390] 137.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-69的CDR序列。

[1391] 138.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-70的CDR序列。

[1392] 139.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-71的CDR序列。

[1393] 140.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-72的CDR序列。

[1394] 141.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-73的CDR序列。

[1395] 142.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-74的CDR序列。

[1396] 143.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-75的CDR序列。

[1397] 144.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-76的CDR序列。

[1398] 145.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-77的CDR序列。

[1399] 146.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-78的CDR序列。

[1400] 147.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-79的CDR序列。

[1401] 148.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-80的CDR序列。

[1402] 149.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-81的CDR序列。

[1403] 150.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-82的CDR序列。

[1404] 151.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-83的CDR序列。

[1405] 152.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-84的CDR序列。

[1406] 153.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-85的CDR序列。

[1407] 154.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-86的CDR序列。

[1408] 155.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-87的CDR序列。

[1409] 156.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-88的CDR序列。

[1410] 157.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-89的CDR序列。

[1411] 158.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-90的CDR序列。

[1412] 159.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-91的CDR序列。

[1413] 160.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-92的CDR序列。

[1414] 161.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-93的CDR序列。

[1415] 162.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-94的CDR序列。

[1416] 163.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-95的CDR序列。

[1417] 164.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-96的CDR序列。

[1418] 165.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-97的CDR序列。

[1419] 166.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-98的CDR序列。

[1420] 167.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-99的CDR序列。

[1421] 168.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-100的CDR序列。

[1422] 169.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-101的CDR序列。

[1423] 170.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-102的CDR序列。

[1424] 171.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-103的CDR序列。

[1425] 172.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-104的CDR序列。

[1426] 173.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-105的CDR序列。

[1427] 174.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-106的CDR序列。

[1428] 175.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-107的CDR序列。

[1429] 176.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-108的CDR序列。

[1430] 177.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-109的CDR序列。

[1431] 178.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-110的CDR序列。

[1432] 179.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-111的CDR序列。

[1433] 180.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-112的CDR序列。

[1434] 181.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-113的CDR序列。

[1435] 182.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-114的CDR序列。

[1436] 183.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-115的CDR序列。

[1437] 184.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-116的CDR序列。

[1438] 185.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-117的CDR序列。

[1439] 186.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-118的CDR序列。

[1440] 187.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-119的CDR序列。

[1441] 188.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-120的CDR序列。

[1442] 189.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-121的CDR序列。

[1443] 190.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-122的CDR序列。

[1444] 191.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-123的CDR序列。

[1445] 192.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-124的CDR序列。

[1446] 193.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-125的CDR序列。

[1447] 194.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-126的CDR序列。

[1448] 195.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-127的CDR序列。

[1449] 196.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-128的CDR序列。

[1450] 197.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-129的CDR序列。

[1451] 198.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含CD3-130的CDR序列。

[1452] 199.如实施例69至198中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR由卡巴特编号定义,如表22B所示。

[1453] 200.如实施例69至198中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR由乔西亚编号定义,如表22C所示。

[1454] 201.如实施例69至198中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR如表22D所示由卡巴特编号和乔西亚编号的组合定义。

[1455] 202.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含如表22A所示的CD3-1的重链和轻链可变序列。

[1456] 203.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含如表22A所示的CD3-2的重链和轻链可变序列。

[1457] 204.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含如表22A所示的CD3-3的重链和轻链可变序列。

[1458] 205.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含如表22A所示的CD3-4的重链和轻链可变序列。

[1459] 206.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含如表22A所示的CD3-5的重链和轻链可变序列。

[1460] 207.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含如表22A所示的CD3-6的重链和轻链可变序列。

[1461] 208.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含如表22A所示的CD3-7的重链和轻链可变序列。

[1462] 209.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含如表22A所示的CD3-8的重链和轻链可变序列。

[1463] 210.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含如表22A所示的CD3-9的重链和

轻链可变序列。

[1464] 211.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含如表22A所示的CD3-10的重链和轻链可变序列。

[1465] 212.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含如表22A所示的CD3-11的重链和轻链可变序列。

[1466] 213.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含如表22A所示的CD3-12的重链和轻链可变序列。

[1467] 214.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含如表22A所示的CD3-13的重链和轻链可变序列。

[1468] 215.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含如表22A所示的CD3-14的重链和轻链可变序列。

[1469] 216.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含如表22A所示的CD3-15的重链和轻链可变序列。

[1470] 217.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含如表22A所示的CD3-16的重链和轻链可变序列。

[1471] 218.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含如表22A所示的CD3-17的重链和轻链可变序列。

[1472] 219.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含如表22A所示的CD3-18的重链和轻链可变序列。

[1473] 220.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含如表22A所示的CD3-19的重链和轻链可变序列。

[1474] 221.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含如表22A所示的CD3-20的重链和轻链可变序列。

[1475] 222.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含如表22A所示的CD3-21的重链和轻链可变序列。

[1476] 223.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含如表22A所示的CD3-22的重链和轻链可变序列。

[1477] 224.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含如表22A所示的CD3-23的重链和轻链可变序列。

[1478] 225.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含如表22A所示的CD3-24的重链和轻链可变序列。

[1479] 226.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含如表22A所示的CD3-25的重链和轻链可变序列。

[1480] 227.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含如表22A所示的CD3-26的重链和轻链可变序列。

[1481] 228.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含如表22A所示的CD3-27的重链和轻链可变序列。

[1482] 229.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含如表22A所示的CD3-28的重链和轻链可变序列。

[1483] 230.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含如表22A所示的CD3-129的重链和轻链可变序列。

[1484] 231.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含如表22A所示的CD3-130的重链和轻链可变序列。

[1485] 232.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含表22A中指定为CD3-12的scFv的氨基酸序列。

[1486] 233.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含表22A中指定为CD3-21的scFv的氨基酸序列。

[1487] 234.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含表22A中指定为CD3-22的scFv的氨基酸序列。

[1488] 235.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含表22A中指定为CD3-23的scFv的氨基酸序列。

[1489] 236.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含表22A中指定为CD3-24的scFv的氨基酸序列。

[1490] 237.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含表22A中指定为CD3-25的scFv的氨基酸序列。

[1491] 238.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含表22A中指定为CD3-26的scFv的氨基酸序列。

[1492] 239.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含表22A中指定为CD3-27的scFv的氨基酸序列。

[1493] 240.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含表22A中指定为CD3-28的scFv的氨基酸序列。

[1494] 241.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含表22A中指定为CD3-129的scFv的氨基酸序列。

[1495] 242.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含表22A中指定为CD3-130的scFv的氨基酸序列。

[1496] 243.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含选自WO 2020/052692的表1A所示的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[1497] 244.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含选自WO 2020/052692的表1B所示的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[1498] 245.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含选自WO 2020/052692的表1C所示的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[1499] 246.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含WO 2020/052692的表1D-1所示的CD3结合物之一的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列以及WO 2020/052692的1D-2所示的相应CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[1500] 247.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含WO 2020/052692的表1E-1所示

的CD3结合物之一的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列以及WO 2020/052692的1E-2所示的相应CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[1501] 248.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含WO 2020/052692的表1F-1所示的CD3结合物之一的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列以及WO 2020/052692的1F-2所示的相应CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[1502] 249.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含WO 2020/052692的表1G-1所示的CD3结合物之一的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列以及WO 2020/052692的1G-2所示的相应CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[1503] 250.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含WO 2020/052692的表1H-1所示的CD3结合物之一的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列以及WO 2020/052692的1H-2所示的相应CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[1504] 251.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含WO 2020/052692的表1I-1所示的CD3结合物之一的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列以及WO 2020/052692的1I-2所示的相应CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[1505] 252.如实施例68所述的方法或组合,其中ABM4包含WO 2020/052692的表1J-1 2所示的CD3结合物之一的VH序列和WO 2020/052692的表1J-2所示的相应VL序列。

[1506] 253.如实施例59至67中任一项所述的方法或组合,其中所述TCR复合物的组分是TCR-α、TCR-β或TCR-α/β二聚体。

[1507] 254.如实施例253所述的方法或组合,其中所述TCR复合物的组分是TCR-α。

[1508] 255.如实施例253所述的方法或组合,其中所述TCR复合物的组分是TCR-β。

[1509] 256.如实施例253所述的方法或组合,其中所述TCR复合物的组分是TCR-α/β二聚体。

[1510] 257.如实施例253所述的方法或组合,其中ABM4包含BMA031的CDR序列。

[1511] 258.如实施例257所述的方法或组合,其中所述CDR序列由卡巴特编号定义。

[1512] 259.如实施例257所述的方法或组合,其中所述CDR序列由乔西亚编号定义。

[1513] 260.如实施例257所述的方法或组合,其中所述CDR序列由卡巴特编号和乔西亚编号的组合定义。

[1514] 261.如实施例257所述的方法或组合,其中ABM4包含BMA031的重链和轻链可变序列。

[1515] 262.如实施例59至67中任一项所述的方法或组合,其中所述TCR复合物的组分是TCR-γ、TCR-δ或TCR-γ/δ二聚体。

[1516] 263.如实施例262所述的方法或组合,其中所述TCR复合物的组分是TCR-γ。

[1517] 264.如实施例262所述的方法或组合,其中所述TCR复合物的组分是TCR-δ。

[1518] 265.如实施例262所述的方法或组合,其中所述TCR复合物的组分是TCR-γ/δ二聚体。

[1519] 266.如实施例262所述的方法或组合,其中ABM4包含δTCS1的CDR序列。

[1520] 267.如实施例266所述的方法或组合,其中所述CDR序列由卡巴特编号定义。

[1521] 268.如实施例266所述的方法或组合,其中所述CDR序列由乔西亚编号定义。

[1522] 269.如实施例266所述的方法或组合,其中所述CDR序列由卡巴特编号和乔西亚编

号的组合定义。

[1523] 270.如实施例266所述的方法或组合,其中ABM4包含δTCS1的重链和轻链可变序列。

[1524] 271.如实施例1至58中任一项所述的方法或组合,其中ABM4特异性结合至次级T细胞信号传导分子。

[1525] 272.如实施例271所述的方法或组合,其中ABM4是基于非免疫球蛋白支架的ABM。

[1526] 273.如实施例272所述的方法或组合,其中ABM4是Kunitz结构域、Adnexin、亲合体、DARPin、Avimer、Anticalin、脂质运载蛋白、Centyrin、Versabody、Knottin、Adnectin、Pronectin、Affitin/Nanofitin、Affilin、Atrimer/四连接素、二环肽、cys-knot、Fn3支架、Obody、Tn3、Affimer、BD、Adhiron、Duocalin、Alphabody、Armadillo重复蛋白质、Repebody或Fynomer。

[1527] 274.如实施例271所述的方法或组合,其中ABM4是基于免疫球蛋白支架的ABM。

[1528] 275.如实施例274所述的方法或组合,其中ABM4是抗体、抗体片段、scFv、dsFv、Fv、Fab、scFab、(Fab')2、单结构域抗体(SDAB)、VH或VL结构域、或骆驼科动物VHH结构域。

[1529] 276.如实施例275所述的方法或组合,其中ABM4是抗体或其抗原结合结构域。

[1530] 277.如实施例275所述的方法或组合,其中ABM4是scFv。

[1531] 278.如实施例275所述的方法或组合,其中ABM4是Fab。

[1532] 279.如实施例278所述的方法或组合,其中ABM4是Fab异二聚体。

[1533] 280.如实施例271至279中任一项所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是受体。

[1534] 281.如实施例271至279中任一项所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是配体。

[1535] 282.如实施例271至279中任一项所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是CD27、CD28、CD30、CD40L、CD150、CD160、CD226、CD244、BTLA、BTN3A1、B7-1、CTLA4、DR3、GITR、HVEM、ICOS、LAG3、LAIR1、LIGHT、OX40、PD1、PDL1、PDL2、TIGIT、TIM1、TIM2、TIM3、VISTA、CD70或4-1BB。

[1536] 283.如实施例282所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是CD27。

[1537] 284.如实施例282所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是CD28。

[1538] 285.如实施例282所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是CD30。

[1539] 286.如实施例282所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是CD40L。

[1540] 287.如实施例282所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是CD150。

[1541] 288.如实施例282所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是CD160。

[1542] 289.如实施例282所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是CD226。

[1543] 290.如实施例282所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是CD244。

[1544] 291.如实施例282所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是BTLA。

[1545] 292.如实施例282所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是BTN3A1。

[1546] 293.如实施例282所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是B7-1。

[1547] 294.如实施例282所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是CTLA4。

[1548] 295.如实施例282所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是DR3。

[1549] 296.如实施例282所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是GITR。

[1550] 297.如实施例282所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是HVEM。

[1551] 298.如实施例282所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是ICOS。

[1552] 299.如实施例282所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是LAG3。

[1553] 300.如实施例282所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是LAIR1。

[1554] 301.如实施例282所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是LIGHT。

[1555] 302.如实施例282所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是OX40。

[1556] 303.如实施例282所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是PD1。

[1557] 304.如实施例282所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是PDL1。

[1558] 305.如实施例282所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是PDL2。

[1559] 306.如实施例282所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是TIGIT。

[1560] 307.如实施例282所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是TIM1。

[1561] 308.如实施例282所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是TIM2。

[1562] 309.如实施例282所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是TIM3。

[1563] 310.如实施例282所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是VISTA。

[1564] 311.如实施例282所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是CD70。

[1565] 312.如实施例282所述的方法或组合,其中所述次级T细胞信号传导分子是4-1BB。

[1566] 313.如实施例282至312中任一项所述的方法或组合,其中ABM4包含表24所示的抗体的CDR序列。

[1567] 314.如实施例313所述的方法或组合,其中ABM4包含表24所示的抗体的重链和轻链可变区序列。

[1568] 315.如实施例1至314中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM包含ABM2和/或所述第二MBM包含ABM5。

[1569] 316.如实施例315所述的方法或组合,其中所述第一MBM包含ABM2。

[1570] 317.如实施例316所述的方法或组合,其中ABM2是基于非免疫球蛋白支架的ABM。

[1571] 318.如实施例317所述的方法或组合,其中ABM2是Kunitz结构域、Adnexin、亲合体、DARPin、Avimer、Anticalin、脂质运载蛋白、Centyrin、Versabody、Knottin、Adnectin、Pronectin、Affitin/Nanofitin、Affilin、Atrimer/四连接素、二环肽、cys-knot、Fn3支架、Obody、Tn3、Affimer、BD、Adhiron、Duocalin、Alphabody、Armadillo重复蛋白质、Repebody或Fynomer。

[1572] 319.如实施例316所述的方法或组合,其中ABM2是基于免疫球蛋白支架的ABM。

[1573] 320.如实施例319所述的方法或组合,其中ABM2是抗体、抗体片段、scFv、dsFv、Fv、Fab、scFab、(Fab')2、单结构域抗体(SDAB)、VH或VL结构域、或骆驼科动物VHH结构域。

[1574] 321.如实施例320所述的方法或组合,其中ABM2是抗体或其抗原结合结构域。

[1575] 322.如实施例321所述的方法或组合,其中ABM2是scFv。

[1576] 323.如实施例321所述的方法或组合,其中ABM2是Fab。

[1577] 324.如实施例323所述的方法或组合,其中ABM2是Fab异二聚体。

[1578] 325.如实施例315至324中任一项所述的方法或组合,其中所述第二MBM包含ABM5。

[1579] 326.如实施例325所述的方法或组合,其中ABM5是基于非免疫球蛋白支架的ABM。

[1580] 327.如实施例326所述的方法或组合,其中ABM5是Kunitz结构域、Adnexin、亲合体、DARPin、Avimer、Anticalin、脂质运载蛋白、Centyrin、Versabody、Knottin、Adnectin、Pronectin、Affitin/Nanofitin、Affilin、Atrimer/四连接素、二环肽、cys-knot、Fn3支架、Obody、Tn3、Affimer、BD、Adhiron、Duocalin、Alphabody、Armadillo重复蛋白质、Repebody或Fynomer。

[1581] 328.如实施例325所述的方法或组合,其中ABM5是基于免疫球蛋白支架的ABM。

[1582] 329.如实施例328所述的方法或组合,其中ABM5是抗体、抗体片段、scFv、dsFv、Fv、Fab、scFab、(Fab')2、单结构域抗体(SDAB)、VH或VL结构域、或骆驼科动物VHH结构域。

[1583] 330.如实施例329所述的方法或组合,其中ABM5是抗体或其抗原结合结构域。

[1584] 331.如实施例330所述的方法或组合,其中ABM5是scFv。

[1585] 332.如实施例330所述的方法或组合,其中ABM5是Fab。

[1586] 333.如实施例332所述的方法或组合,其中ABM5是Fab异二聚体。

[1587] 334.如实施例315至333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM包含ABM2并且所述第二MBM包含ABM5。

[1588] 335.如实施例334所述的方法或组合,其中ABM2和ABM5特异性结合至相同的TAA。

[1589] 336.如实施例335所述的方法或组合,其中所述TAA是CD19、CD20、CD22、CD123、BCMA、CD33、CLL-1、CD138、CS1、CD38、CD133、FLT3、CD52、ENPP1、TNFRSF13C、TNFRSF13B、CXCR4、PD-L1、LY9、CD200、FCGR2B、CD21、CD23、CD24、CD40L、CD72、CD74、CD79a、CD79b、CD93或CD99。

[1590] 337.如实施例336所述的方法或组合,其中所述TAA是CD19。

[1591] 338.如实施例336所述的方法或组合,其中所述TAA是CD20。

[1592] 339.如实施例336所述的方法或组合,其中所述TAA是CD22。

[1593] 340.如实施例336所述的方法或组合,其中所述TAA是CD123。

[1594] 341.如实施例336所述的方法或组合,其中所述TAA是BCMA。

[1595] 342.如实施例336所述的方法或组合,其中所述TAA是CD33。

[1596] 343.如实施例336所述的方法或组合,其中所述TAA是CLL1。

[1597] 344.如实施例336所述的方法或组合,其中所述TAA是CD138。

[1598] 345.如实施例336所述的方法或组合,其中所述TAA是CS1。

[1599] 346.如实施例336所述的方法或组合,其中所述TAA是CD38。

[1600] 347.如实施例336所述的方法或组合,其中所述TAA是CD133。

[1601] 348.如实施例336所述的方法或组合,其中所述TAA是FLT3。

[1602] 349.如实施例336所述的方法或组合,其中所述TAA是CD52。

[1603] 350.如实施例336所述的方法或组合,其中所述TAA是ENPP1。

[1604] 351.如实施例336所述的方法或组合,其中所述TAA是TNFRSF13C。

[1605] 352.如实施例336所述的方法或组合,其中所述TAA是TNFRSF13B。

[1606] 353.如实施例336所述的方法或组合,其中所述TAA是CXCR4。

[1607] 354.如实施例336所述的方法或组合,其中所述TAA是PD-L1。

[1608] 355.如实施例336所述的方法或组合,其中所述TAA是LY9。

[1609] 356.如实施例336所述的方法或组合,其中所述TAA是CD200。

[1610] 357.如实施例336所述的方法或组合,其中所述TAA是FCGR2B。

[1611] 358.如实施例336所述的方法或组合,其中所述TAA是CD21。

[1612] 359.如实施例336所述的方法或组合,其中所述TAA是CD23。

[1613] 360.如实施例336所述的方法或组合,其中所述TAA是CD24。

[1614] 361.如实施例336所述的方法或组合,其中所述TAA是CD40L。

[1615] 362.如实施例336所述的方法或组合,其中所述TAA是CD72。

[1616] 363.如实施例336所述的方法或组合,其中所述TAA是CD74。

[1617] 364.如实施例336所述的方法或组合,其中所述TAA是CD79a。

[1618] 365.如实施例336所述的方法或组合,其中所述TAA是CD79b。

[1619] 366.如实施例336所述的方法或组合,其中所述TAA是CD93。

[1620] 367.如实施例336所述的方法或组合,其中所述TAA是CD99。

[1621] 368.如实施例335所述的方法或组合,其中所述TAA是间皮素、TSHR、CD171、CS-1、CLL-1、GD3、Tn Ag、FLT3、CD38、CD44v6、B7H3、KIT、IL-13Ra2、IL-11Ra、PSCA、PRSS21、VEGFR2、路易斯Y、CD24、PDGFR-β、SSEA-4、MUC1、EGFR、NCAM、CAIX、LMP2、EphA2、岩藻糖基GM1、sLe、GM3、TGS5、HMWMAA、邻乙酰基-GD2、GD2、叶酸受体α、叶酸受体β、TEM1/CD248、TEM7R、CLDN6、GPRC5D、CXORF61、CD97、CD179a、ALK、多唾液酸、PLAC1、GloboH、NY-BR-1、UPK2、HAVCR1、ADRB3、PANX3、GPR20、LY6K、OR51E2、TAARP、WT1、ETV6-AML、精子蛋白17、XAGE1、Tie 2、MAD-CT-1、MAD-CT-2、Fos相关抗原1、p53突变体、hTERT、肉瘤易位断点、ML-IAP、ERG(TMPRSS2 ETS融合基因)、NA17、PAX3、雄性激素受体、细胞周期蛋白B1、MYCN、RhoC、CYP1B1、BORIS、SART3、PAX5、OY-TES1、LCK、AKAP-4、SSX2、CD79a、CD79b、CD72、LAIR1、FCAR、LILRA2、CD300LF、CLEC12A、BST2、EMR2、LY75、GPC3、FCRL5、IGLL1、CD19、CD20、CD30、ERBB2、ROR1、TAAG72、CD22、GD2、BCMA、gp100Tn、FAP、酪氨酸酶、EPCAM、CEA、Igf-I受体、EphB2、钙粘蛋白17、CD32b、EGFRvIII、GPNMB、GPR64、HER3、LRP6、LYPD8、NKG2D、SLC34A2、SLC39A6、SLITRK6、TACSTD2、CD123、CD33、CD138、CS1、CD133、CD52、TNFRSF13C、TNFRSF13B、CXCR4、PD-L1、LY9、CD200、FCGR2B、CD21、CD23或CD40L。

[1622] 369.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是间皮素。

[1623] 370.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是TSHR。

[1624] 371.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是CD171。

[1625] 372.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是CS-1。

[1626] 373.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是GD3。

[1627] 374.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是Tn Ag。

[1628] 375.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是CD44v6。

[1629] 376.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是B7H3。

[1630] 377.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是KIT。

[1631] 378.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是IL-13Ra2。

[1632] 379.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是IL-11Ra。

[1633] 380.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是PSCA。

[1634] 381.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是PRSS21。

[1635] 382.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是VEGFR2。

[1636] 383.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是路易斯Y。

[1637] 384.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是PDGFR-β。

[1638] 385.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是SSEA-4。

[1639] 386.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是MUC1。

[1640] 387.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是EGFR。

[1641] 388.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是NCAM。

[1642] 389.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是CAIX。

[1643] 390.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是LMP2。

[1644] 391.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是EphA2。

[1645] 392.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是岩藻糖基GM1。

[1646] 393.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是sLe。

[1647] 394.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是GM3。

[1648] 395.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是TGS5。

[1649] 396.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是HMWMAA。

[1650] 397.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是邻乙酰基-GD2。

[1651] 398.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是GD2。

[1652] 399.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是叶酸受体α。

[1653] 400.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是叶酸受体β。

[1654] 401.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是TEM1/CD248。

[1655] 402.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是TEM7R。

[1656] 403.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是CLDN6。

[1657] 404.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是GPRC5D。

[1658] 405.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是CXORF61。

[1659] 406.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是CD97。

[1660] 407.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是CD179a。

[1661] 408.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是ALK。

[1662] 409.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是聚唾液酸。

[1663] 410.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是PLAC1。

[1664] 411.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是GloboH。

[1665] 412.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是NY-BR-1。

[1666] 413.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是UPK2。

[1667] 414.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是HAVCR1。

[1668] 415.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是ADRB3。

[1669] 416.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是PANX3。

[1670] 417.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是GPR20。

[1671] 418.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是LY6K。

[1672] 419.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是OR51E2。

[1673] 420.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是TAARP。

[1674] 421.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是WT1。

[1675] 422.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是ETV6-AML。

[1676] 423.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是精子蛋白17。

[1677] 424.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是XAGE1。

[1678] 425.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是Tie 2。

[1679] 426.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是MAD-CT-1。

[1680] 427.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是MAD-CT-2。

[1681] 428.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是Fos-相关抗原1。

[1682] 429.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是p53突变体。

[1683] 430.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是hTERT。

[1684] 431.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是肉瘤易位断点。

[1685] 432.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是ML-IAP。

[1686] 433.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是ERG(TMPRSS2 ETS融合基因)。

[1687] 434.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是NA17。

[1688] 435.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是PAX3。

[1689] 436.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是雄激素受体。

[1690] 437.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是周期蛋白B1。

[1691] 438.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是MYCN。

[1692] 439.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是RhoC。

[1693] 440.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是CYP1B1。

[1694] 441.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是BORIS。

[1695] 442.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是SART3。

[1696] 443.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是PAX5。

[1697] 444.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是OY-TES1。

[1698] 445.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是LCK。

[1699] 446.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是AKAP-4。

[1700] 447.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是SSX2。

[1701] 448.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是LAIR1。

[1702] 449.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是FCAR。

[1703] 450.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是LILRA2。

[1704] 451.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是CD300LF。

[1705] 452.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是CLEC12A。

[1706] 453.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是BST2。

[1707] 454.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是EMR2。

[1708] 455.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是LY75。

[1709] 456.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是GPC3。

[1710] 457.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是FCRL5。

[1711] 458.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是IGLL1。

[1712] 459.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是CD30。

[1713] 460.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是ERBB2。

[1714] 461.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是ROR1。

[1715] 462.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是TAAG72。

[1716] 463.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是GD2。

[1717] 464.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是gp100Tn。

[1718] 465.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是FAP。

[1719] 466.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是酪氨酸酶。

[1720] 467.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是EPCAM。

[1721] 468.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是CEA。

[1722] 469.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是Igf-I受体。

[1723] 470.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是EphB2。

[1724] 471.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是钙粘蛋白17。

[1725] 472.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是CD32b。

[1726] 473.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是EGFRvIII。

[1727] 474.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是GPNMB。

[1728] 475.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是GPR64。

[1729] 476.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是HER3。

[1730] 477.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是LRP6。

[1731] 478.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是LYPD8。

[1732] 479.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是NKG2D。

[1733] 480.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是SLC34A2。

[1734] 481.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是SLC39A6。

[1735] 482.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是SLITRK6。

[1736] 483.如实施例368所述的方法或组合,其中所述TAA是TACSTD2。

[1737] 484.如实施例335至483中任一项所述的方法或组合,其中ABM2和ABM5特异性结合至相同TAA上的不同表位。

[1738] 485.如实施例484所述的方法或组合,其中所述不同表位不重叠。

[1739] 486.如实施例335至485中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和第二MBM能够同时特异性结合所述TAA。

[1740] 487.如实施例335至486中任一项所述的方法或组合,其中在竞争测定中,所述第一MBM与所述TAA的结合使所述第二MBM与所述TAA的结合减少50%以下。

[1741] 488.如实施例335至486中任一项所述的方法或组合,其中在竞争测定中,所述第一MBM与所述TAA的结合使所述第二MBM与所述TAA的结合减少40%以下。

[1742] 489.如实施例335至486中任一项所述的方法或组合,其中在竞争测定中,所述第一MBM与所述TAA的结合使所述第二MBM与所述TAA的结合减少30%以下。

[1743] 490.如实施例335至486中任一项所述的方法或组合,其中在竞争测定中,所述第一MBM与所述TAA的结合使所述第二MBM与所述TAA的结合减少20%以下。

[1744] 491.如实施例335至486中任一项所述的方法或组合,其中在竞争测定中,所述第

一MBM与所述TAA的结合使所述第二MBM与所述TAA的结合减少10％以下。

[1745] 492.如实施例487至491中任一项所述的方法或组合，其中所述竞争测定是ELISA测定、Biacore测定、FACS测定。

[1746] 493.如实施例315至334中任一项所述的方法或组合，其中ABM2当存在于所述第一MBM中时特异性结合至第一TAA(“TAA 1”)，并且ABM5当存在于所述第二MBM中时特异性结合至第二TAA(“TAA 2”)，并且其中当ABM2存在于所述第一MBM中并且ABM5存在于所述第二MBM中时，TAA 1和TAA 2是不同的TAA。

[1747] 494.如实施例493所述的方法或组合，其中TAA 1和TAA 2选自CD19、CD20、CD22、CD123、BCMA、CD33、CLL-1、CD138、CS1、CD38、CD133、FLT3、CD52、ENPP1、TNFRSF13C、TNFRSF13B、CXCR4、PD-L1、LY9、CD200、FCGR2B、CD21、CD23、CD24、CD40L、CD72、CD74、CD79a、CD79b、CD93和CD99。

[1748] 495.如实施例493或494所述的方法或组合，其中TAA 1是CD19。

[1749] 496.如实施例493或494所述的方法或组合，其中TAA 1是CD20。

[1750] 497.如实施例493或494所述的方法或组合，其中TAA 1是CD22。

[1751] 498.如实施例493或494所述的方法或组合，其中TAA 1是CD123。

[1752] 499.如实施例493或494所述的方法或组合，其中TAA 1是BCMA。

[1753] 500.如实施例493或494所述的方法或组合，其中TAA 1是CD33。

[1754] 501.如实施例493或494所述的方法或组合，其中TAA 1是CLL1。

[1755] 502.如实施例493或494所述的方法或组合，其中TAA 1是CD138。

[1756] 503.如实施例493或494所述的方法或组合，其中TAA 1是CS1。

[1757] 504.如实施例493或494所述的方法或组合，其中TAA 1是CD38。

[1758] 505.如实施例493或494所述的方法或组合，其中TAA 1是CD133。

[1759] 506.如实施例493或494所述的方法或组合，其中TAA 1是FLT3。

[1760] 507.如实施例493或494所述的方法或组合，其中TAA 1是CD52。

[1761] 508.如实施例493或494所述的方法或组合，其中TAA 1是ENPP1。

[1762] 509.如实施例493或494所述的方法或组合，其中TAA 1是TNFRSF13C。

[1763] 510.如实施例493或494所述的方法或组合，其中TAA 1是CXCR4。

[1764] 511.如实施例493或494所述的方法或组合，其中TAA 1是PD-L1。

[1765] 512.如实施例493或494所述的方法或组合，其中TAA 1是LY9。

[1766] 513.如实施例493或494所述的方法或组合，其中TAA 1是CD200。

[1767] 514.如实施例493或494所述的方法或组合，其中TAA 1是FCGR2B。

[1768] 515.如实施例493或494所述的方法或组合，其中TAA 1是CD24。

[1769] 516.如实施例493或494所述的方法或组合，其中TAA 1是CD40L。

[1770] 517.如实施例493或494所述的方法或组合，其中TAA 1是CD72。

[1771] 518.如实施例493或494所述的方法或组合，其中TAA 1是CD74。

[1772] 519.如实施例493或494所述的方法或组合，其中TAA 1是CD79a。

[1773] 520.如实施例493或494所述的方法或组合，其中TAA 1是CD93。

[1774] 521.如实施例493或494所述的方法或组合，其中TAA 1是CD99。

[1775] 522.如不同于其中TAA 1是CD19的实施例的实施例493至521中任一项所述的方法

或组合,其中TAA 2是CD19。

[1776] 523.如不同于其中TAA 1是CD20的实施例的实施例493至521中任一项所述的方法或组合,其中TAA 2是CD20。

[1777] 524.如不同于其中TAA 1是CD22的实施例的实施例493至521中任一项所述的方法或组合,其中TAA 2是CD22。

[1778] 525.如不同于其中TAA 1是CD123的实施例的实施例493至521中任一项所述的方法或组合,其中TAA 2是CD123。

[1779] 526.如不同于其中TAA 1是BCMA的实施例的实施例493至521中任一项所述的方法或组合,其中TAA 2是BCMA。

[1780] 527.如不同于其中TAA 1是CD33的实施例的实施例493至521中任一项所述的方法或组合,其中TAA 2是CD33。

[1781] 528.如不同于其中TAA 1是CLL1的实施例的实施例493至521中任一项所述的方法或组合,其中TAA 2是CLL1。

[1782] 529.如不同于其中TAA 1是CD138的实施例的实施例493至521中任一项所述的方法或组合,其中TAA 2是CD138。

[1783] 530.如不同于其中TAA 1是CS1的实施例的实施例493至521中任一项所述的方法或组合,其中TAA 2是CS1。

[1784] 531.如不同于其中TAA 1是CD38的实施例的实施例493至521中任一项所述的方法或组合,其中TAA 2是CD38。

[1785] 532.如不同于其中TAA 1是CD133的实施例的实施例493至521中任一项所述的方法或组合,其中TAA 2是CD133。

[1786] 533.如不同于其中TAA 1是FLT3的实施例的实施例493至521中任一项所述的方法或组合,其中TAA 2是FLT3。

[1787] 534.如不同于其中TAA 1是CD52的实施例的实施例493至521中任一项所述的方法或组合,其中TAA 2是CD52。

[1788] 535.如不同于其中TAA 1是ENPP1的实施例的实施例493至521中任一项所述的方法或组合,其中TAA 2是ENPP1。

[1789] 536.如不同于其中TAA 1是TNFRSF13C的实施例的实施例493至521中任一项所述的方法或组合,其中TAA 2是TNFRSF13C。

[1790] 537.如不同于其中TAA 1是CXCR4的实施例的实施例493至521中任一项所述的方法或组合,其中TAA 2是CXCR4。

[1791] 538.如不同于其中TAA 1是PD-L1的实施例的实施例493至521中任一项所述的方法或组合,其中TAA 2是PD-L1。

[1792] 539.如不同于其中TAA 1是LY9的实施例的实施例493至521中任一项所述的方法或组合,其中TAA 2是LY9。

[1793] 540.如不同于其中TAA 1是CD200的实施例的实施例493至521中任一项所述的方法或组合,其中TAA 2是CD200。

[1794] 541.如不同于其中TAA 1是FCGR2B的实施例的实施例493至521中任一项所述的方法或组合,其中TAA 2是FCGR2B。

[1795] 542.如不同于其中TAA 1是CD24的实施例的实施例493至521中任一项所述的方法或组合,其中TAA 2是CD24。

[1796] 543.如不同于其中TAA 1是CD40L的实施例的实施例493至521中任一项所述的方法或组合,其中TAA 2是CD40L。

[1797] 544.如不同于其中TAA 1是CD72的实施例的实施例493至521中任一项所述的方法或组合,其中TAA 2是CD72。

[1798] 545.如不同于其中TAA 1是CD74的实施例的实施例493至521中任一项所述的方法或组合,其中TAA 2是CD74。

[1799] 546.如不同于其中TAA 1是CD79a的实施例的实施例493至521中任一项所述的方法或组合,其中TAA 2是CD79a。

[1800] 547.如不同于其中TAA 1是CD93的实施例的实施例493至521中任一项所述的方法或组合,其中TAA 2是CD93。

[1801] 548.如不同于其中TAA 1是CD99的实施例的实施例493至521中任一项所述的方法或组合,其中TAA 2是CD99。

[1802] 549.如实施例493所述的方法或组合,其中所述TAA 1和TAA 2选自间皮素、TSHR、CD171、CS-1、CLL-1、GD3、Tn Ag、FLT3、CD38、CD44v6、B7H3、KIT、IL-13Ra2、IL-11Ra、PSCA、PRSS21、VEGFR2、路易斯Y、CD24、PDGFR-β、SSEA-4、MUC1、EGFR、NCAM、CAIX、LMP2、EphA2、岩藻糖基GM1、sLe、GM3、TGS5、HMWMAA、邻乙酰基-GD2、GD2、叶酸受体α、叶酸受体β、TEM1/CD248、TEM7R、CLDN6、GPRC5D、CXORF61、CD97、CD179a、ALK、多唾液酸、PLAC1、GloboH、NY-BR-1、UPK2、HAVCR1、ADRB3、PANX3、GPR20、LY6K、OR51E2、TAARP、WT1、ETV6-AML、精子蛋白17、XAGE1、Tie 2、MAD-CT-1、MAD-CT-2、Fos相关抗原1、p53突变体、hTERT、肉瘤易位断点、ML-IAP、ERG(TMPRSS2 ETS融合基因)、NA17、PAX3、雄性激素受体、细胞周期蛋白B1、MYCN、RhoC、CYP1B1、BORIS、SART3、PAX5、OY-TES1、LCK、AKAP-4、SSX2、CD79a、CD79b、CD72、LAIR1、FCAR、LILRA2、CD300LF、CLEC12A、BST2、EMR2、LY75、GPC3、FCRL5、IGLL1、CD19、CD20、CD30、ERBB2、ROR1、TAAG72、CD22、GD2、BCMA、gp100Tn、FAP、酪氨酸酶、EPCAM、CEA、Igf-I受体、EphB2、钙粘蛋白17、CD32b、EGFRvIII、GPNMB、GPR64、HER3、LRP6、LYPD8、NKG2D、SLC34A2、SLC39A6、SLITRK6、TACSTD2、CD123、CD33、CD138、CS1、CD133、CD52、TNFRSF13C、TNFRSF13B、CXCR4、PD-L1、LY9、CD200、FCGR2B、CD21、CD23和CD40L。

[1803] 550.如实施例493至549中任一项所述的方法或组合,其中TAA 1和TAA 2在相同细胞上表达。

[1804] 551.如实施例493至549中任一项所述的方法或组合,其中TAA 1和TAA 2在不同细胞上表达。

[1805] 552.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时,ABM2或ABM5包含如卡巴特所定义并如表17A所示的抗CD19抗体NEG258的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[1806] 553.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时,ABM2或ABM5包含如乔西亚所定义并如表17A所示的抗CD19抗体NEG258的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[1807] 554.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异

性结合至CD19时，ABM2或ABM5包含如IMGT所定义并如表17A所示的抗CD19抗体NEG258的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[1808] 555.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时，ABM2或ABM5包含如卡巴特和乔西亚的组合所定义并如表17A所示的抗CD19抗体NEG258的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[1809] 556.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时，ABM2或ABM5包含如表17A所示的抗CD19抗体NEG258的重链和/或轻链可变序列。

[1810] 557.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时，ABM2或ABM5包含如卡巴特所定义并如表17B所示的抗CD19抗体NEG218的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[1811] 558.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时，ABM2或ABM5包含如乔西亚所定义并如表17B所示的抗CD19抗体NEG218的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[1812] 559.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时，ABM2或ABM5包含如IMGT所定义并如表17B所示的抗CD19抗体NEG218的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[1813] 560.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时，ABM2或ABM5包含如卡巴特和乔西亚的组合所定义并如表17B所示的抗CD19抗体NEG218的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[1814] 561.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时，ABM2或ABM5包含如表17B所示的抗CD19抗体NEG218的重链和/或轻链可变序列。

[1815] 562.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时，ABM2或ABM5包含具有如表16所示的CD19-H1、CD19-H2A和CD19-H3的氨基酸序列的重链CDR和具有如表16所示的CD19-L1、CD19-L2和CD19-L3的氨基酸序列的轻链CDR。

[1816] 563.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时，ABM2或ABM5包含具有表16所示的VHA的氨基酸序列的重链可变区和具有表16所示的VLA的氨基酸序列的轻链可变区。

[1817] 564.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时，ABM2或ABM5包含具有如表16所示的CD19-H1、CD19-H2B和CD19-H3的氨基酸序列的重链CDR和具有如表16所示的CD19-L1、CD19-L2和CD19-L3的氨基酸序列的轻链CDR。

[1818] 565.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时，ABM2或ABM5包含具有表16所示的VHB的氨基酸序列的重链可变区和具有表16所示的VLB的氨基酸序列的轻链可变区。

[1819] 566.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时，ABM2或ABM5包含具有如表16所示的CD19-H1、CD19-H2C和CD19-H3的氨基

酸序列的重链CDR和具有如表16所示的CD19-L1、CD19-L2和CD19-L3的氨基酸序列的轻链CDR。

[1820] 567.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时，ABM2或ABM5包含具有表16所示的VHC的氨基酸序列的重链可变区和具有表16所示的VLB的氨基酸序列的轻链可变区。

[1821] 568.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时，ABM2或ABM5包含具有如表16所示的CD19-H1、CD19-H2D和CD19-H3的氨基酸序列的重链CDR和具有如表16所示的CD19-L1、CD19-L2和CD19-L3的氨基酸序列的轻链CDR。

[1822] 569.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时，ABM2或ABM5包含具有表16所示的VHD的氨基酸序列的重链可变区和具有表16所示的VLB的氨基酸序列的轻链可变区。

[1823] 570.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时，ABM2或ABM5包含具有表16所示的VHE的氨基酸序列的重链可变区和具有表16所示的VLE的氨基酸序列的轻链可变区。

[1824] 571.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时，ABM2或ABM5包含scFv，所述scFv包含如表16所示的CD19-scFv1的氨基酸序列。

[1825] 572.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时，ABM2或ABM5包含scFv，所述scFv包含如表16所示的CD19-scFv2的氨基酸序列。

[1826] 573.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时，ABM2或ABM5包含scFv，所述scFv包含如表16所示的CD19-scFv3的氨基酸序列。

[1827] 574.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时，ABM2或ABM5包含scFv，所述scFv包含如表16所示的CD19-scFv4的氨基酸序列。

[1828] 575.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时，ABM2或ABM5包含scFv，所述scFv包含如表16所示的CD19-scFv5的氨基酸序列。

[1829] 576.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时，ABM2或ABM5包含scFv，所述scFv包含如表16所示的CD19-scFv6的氨基酸序列。

[1830] 577.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时，ABM2或ABM5包含scFv，所述scFv包含如表16所示的CD19-scFv7的氨基酸序列。

[1831] 578.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时，ABM2或ABM5包含scFv，所述scFv包含如表16所示的CD19-scFv8的氨基酸序列。

[1832] 579.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时,ABM2或ABM5包含scFv,所述scFv包含如表16所示的CD19-scFv9的氨基酸序列。

[1833] 580.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时,ABM2或ABM5包含scFv,所述scFv包含如表16所示的CD19-scFv10的氨基酸序列。

[1834] 581.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时,ABM2或ABM5包含scFv,所述scFv包含如表16所示的CD19-scFv11的氨基酸序列。

[1835] 582.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时,ABM2或ABM5包含scFv,所述scFv包含如表16所示的CD19-scFv12的氨基酸序列。

[1836] 583.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时,ABM2或ABM5包含scFv,所述scFv包含如表16所示的CD19-scFv13的氨基酸序列。

[1837] 584.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时,ABM2或ABM5包含scFv,所述scFv包含如表16所示的CD19-scFv14的氨基酸序列。

[1838] 585.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时,ABM2或ABM5包含scFv,所述scFv包含如表16所示的CD19-scFv15的氨基酸序列。

[1839] 586.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD19时,ABM2或ABM5包含scFv,所述scFv包含如表16所示的CD19-scFv16的氨基酸序列。

[1840] 587.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5分别包含表15A-1、表15B-1、表15C-1、表15D-1、表15E-1、表15F-1、表15G-1、表15H-1、表15I-1、表15J-1、表15K-1(a)、表15K-1(b)、表15L-1、表15M-1、表15N-1(a)或表15N-1(b)所示的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列,以及表15A-2、表15B-2、表15C-2、表15D-2、表15E-2、表15F-2、表15G-2、表15H-2、表15I-2、表15J-2、表15K-2、表15K-2、表15L-2、表15M-2、表15N-2或表15N-2所示的相应CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[1841] 588.如实施例587所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5分别包含表15A-1、表15B-1、表15C-1、表15D-1、表15E-1、表15F-1、表15G-1、表15H-1、表15I-1、表15J-1、表15K-1(a)、表15L-1、表15M-1或表15N-1(a)所示的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列,以及表15A-2、表15B-2、表15C-2、表15D-2、表15E-2、表15F-2、表15G-2、表15H-2、表15I-2、表15J-2、表15K-2、表15L-2、表15M-2或表15N-2所示的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[1842] 589.如实施例587或实施例588所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含表15A-1所示的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列和表15A-2所示的相应CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[1843] 590.如实施例587或实施例588所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含表15B-1所示的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列和表15B-2所示的相应CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[1844] 591.如实施例587或实施例588所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含表15C-1所示的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列和表15C-2所示的相应CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[1845] 592.如实施例587或实施例588所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含表15D-1所示的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列和表15D-2所示的相应CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[1846] 593.如实施例587或实施例588所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含表15E-1所示的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列和表15E-2所示的相应CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[1847] 594.如实施例587或实施例588所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含表15F-1所示的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列和表15F-2所示的相应CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[1848] 595.如实施例587或实施例588所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含表15G-1所示的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列和表15G-2所示的相应CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[1849] 596.如实施例587或实施例588所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含表15H-1所示的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列和表15H-2所示的相应CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[1850] 597.如实施例587或实施例588所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含表15I-1所示的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列和表15I-2所示的相应CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[1851] 598.如实施例587或实施例588所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含表15J-1所示的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列和表15J-2所示的相应CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[1852] 599.如实施例587或实施例588所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含表15K-1(a)所示的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列和表15K-2所示的相应CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[1853] 600.如实施例587或实施例588所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含表15K-1(b)所示的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列和表15K-2所示的相应CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[1854] 601.如实施例587或实施例588所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含表15L-1所示的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列和表15L-2所示的相应CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[1855] 602.如实施例587或实施例588所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含表15M-1所示的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列和表15M-2所示的相应CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[1856] 603.如实施例587或实施例588所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含表15N-1(a)所示的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列和表15N-2所示的相应CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[1857] 604.如实施例587或实施例588所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含表15N-1(b)所示的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列和表15N-2所示的相应CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列。

[1858] 605.如实施例589所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是BCMA C1的那些。

[1859] 606.如实施例589所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是BCMA C2的那些。

[1860] 607.如实施例589所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是BCMA C3的那些。

[1861] 608.如实施例589所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是BCMA C4的那些。

[1862] 609.如实施例589所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是BCMA C5的那些。

[1863] 610.如实施例589所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是BCMA C6的那些。

[1864] 611.如实施例589所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是BCMA C7的那些。

[1865] 612.如实施例589所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是BCMA C8的那些。

[1866] 613.如实施例589所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是BCMA C9的那些。

[1867] 614.如实施例589所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是BCMA C10的那些。

[1868] 615.如实施例589所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是BCMA C11的那些。

[1869] 616.如实施例589所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是BCMA C12的那些。

[1870] 617.如实施例590所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是BCMA C13的那些。

[1871] 618.如实施例590所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是BCMA C14的那些。

[1872] 619.如实施例590所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是BCMA C15的那些。

[1873] 620.如实施例590所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是BCMA C16的那些。

[1874] 621.如实施例590所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、

CDR-H2和CDR-H3序列是BCMA C17的那些。

[1875] 622.如实施例590所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是BCMA C18的那些。

[1876] 623.如实施例590所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是BCMA C19的那些。

[1877] 624.如实施例590所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是BCMA C20的那些。

[1878] 625.如实施例590所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是BCMA C21的那些。

[1879] 626.如实施例590所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是BCMA C22的那些。

[1880] 627.如实施例590所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是BCMA C23的那些。

[1881] 628.如实施例590所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是BCMA C24的那些。

[1882] 629.如实施例590所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是BCMA C25的那些。

[1883] 630.如实施例590所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是BCMA C26的那些。

[1884] 631.如实施例590所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是BCMA C27的那些。

[1885] 632.如实施例590所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是BCMA C28的那些。

[1886] 633.如实施例591至596中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是AB1的那些。

[1887] 634.如实施例591至596中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是AB2的那些。

[1888] 635.如实施例591至596中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是R1F2的那些。

[1889] 636.如实施例591至596中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是PALF03的那些。

[1890] 637.如实施例591至596中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是PALF04的那些。

[1891] 638.如实施例591至596中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是PALF05的那些。

[1892] 639.如实施例591至596中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是PALF06的那些。

[1893] 640.如实施例591至596中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是PALF07的那些。

[1894] 641.如实施例591至596中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是PALF08的那些。

[1895] 642.如实施例591至596中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是PALF09的那些。

[1896] 643.如实施例591至596中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是PALF12的那些。

[1897] 644.如实施例591至596中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是PALF13的那些。

[1898] 645.如实施例591至596中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是PALF14的那些。

[1899] 646.如实施例591至596中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是PALF15的那些。

[1900] 647.如实施例591至596中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是PALF16的那些。

[1901] 648.如实施例591至596中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是PALF17的那些。

[1902] 649.如实施例591至596中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是PALF18的那些。

[1903] 650.如实施例591至596中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是PALF19的那些。

[1904] 651.如实施例591至596中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是PALF20的那些。

[1905] 652.如实施例597至604中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是AB3的那些。

[1906] 653.如实施例597至604中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是PI-61的那些。

[1907] 654.如实施例597至604中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是H2/L2-22的那些。

[1908] 655.如实施例597至604中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是H2/L2-88的那些。

[1909] 656.如实施例597至604中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是H2/L2-36的那些。

[1910] 657.如实施例597至604中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是H2/L2-34的那些。

[1911] 658.如实施例597至604中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是H2/L2-68的那些。

[1912] 659.如实施例597至604中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是H2/L2-18的那些。

[1913] 660.如实施例597至604中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR-L1、CDR-L2、

CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是H2/L2-47的那些。

[1914] 661.如实施例597至604中任一项所述的方法或组合，其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是H2/L2-20的那些。

[1915] 662.如实施例597至604中任一项所述的方法或组合，其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是H2/L2-80的那些。

[1916] 663.如实施例597至604中任一项所述的方法或组合，其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是H2/L2-83的那些。

[1917] 664.如实施例597至604中任一项所述的方法或组合，其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是H3-1的那些。

[1918] 665.如实施例597至604中任一项所述的方法或组合，其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是H3-2的那些。

[1919] 666.如实施例597至604中任一项所述的方法或组合，其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是H3-3的那些。

[1920] 667.如实施例597至604中任一项所述的方法或组合，其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是H3-4的那些。

[1921] 668.如实施例597至604中任一项所述的方法或组合，其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是H3-5的那些。

[1922] 669.如实施例597至604中任一项所述的方法或组合，其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是H3-6的那些。

[1923] 670.如实施例597至604中任一项所述的方法或组合，其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是H3-7的那些。

[1924] 671.如实施例597至604中任一项所述的方法或组合，其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是H3-8的那些。

[1925] 672.如实施例597至604中任一项所述的方法或组合，其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是H3-9的那些。

[1926] 673.如实施例597至604中任一项所述的方法或组合，其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是H3-10的那些。

[1927] 674.如实施例597至604中任一项所述的方法或组合，其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是H3-11的那些。

[1928] 675.如实施例597至604中任一项所述的方法或组合，其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是H3-12的那些。

[1929] 676.如实施例597至604中任一项所述的方法或组合，其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是H3-13的那些。

[1930] 677.如实施例597至604中任一项所述的方法或组合，其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是H3-14的那些。

[1931] 678.如实施例597至604中任一项所述的方法或组合，其中所述CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列是H3-15的那些。

[1932] 679.如实施例587或实施例588所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时，ABM2或ABM5包含表150-1所示的轻链可变序列和表150-2所示的相应重链可

变序列。

[1933] 680.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是AB1的那些。

[1934] 681.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是AB2的那些。

[1935] 682.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是AB3的那些。

[1936] 683.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是R1F2的那些。

[1937] 684.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是PALF03的那些。

[1938] 685.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是PALF04的那些。

[1939] 686.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是PALF05的那些。

[1940] 687.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是PALF06的那些。

[1941] 688.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是PALF07的那些。

[1942] 689.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是PALF08的那些。

[1943] 690.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是PALF09的那些。

[1944] 691.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是PALF12的那些。

[1945] 692.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是PALF13的那些。

[1946] 693.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是PALF14的那些。

[1947] 694.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是PALF15的那些。

[1948] 695.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是PALF16的那些。

[1949] 696.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是PALF17的那些。

[1950] 697.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是PALF18的那些。

[1951] 698.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是PALF19的那些。

[1952] 699.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是PALF20的那些。

[1953] 700.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是PI-61的那些。

[1954] 701.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是H2/L2-88的那些。

[1955] 702.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是H2/L2-36的那些。

[1956] 703.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是H2/L2-34的那些。

[1957] 704.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是H2/L2-68的那些。

[1958] 705.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是H2/L2-18的那些。

[1959] 706.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是H2/L2-47的那些。

[1960] 707.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是H2/L2-20的那些。

[1961] 708.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是H2/L2-80的那些。

[1962] 709.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是H2/L2-83的那些。

[1963] 710.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是H3-1的那些。

[1964] 711.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是H3-2的那些。

[1965] 712.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是H3-3的那些。

[1966] 713.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是H3-4的那些。

[1967] 714.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是H3-5的那些。

[1968] 715.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是H3-6的那些。

[1969] 716.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是H3-7的那些。

[1970] 717.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是H3-8的那些。

[1971] 718.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可

变区序列是H3-9的那些。

[1972] 719.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是H3-10的那些。

[1973] 720.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是H3-11的那些。

[1974] 721.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是H3-12的那些。

[1975] 722.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是H3-13的那些。

[1976] 723.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是H3-14的那些。

[1977] 724.如实施例679所述的方法或组合,其中所述轻链可变序列和所述相应重链可变区序列是H3-15的那些。

[1978] 725.如实施例1至586中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含BCMA-1至BMCA-40之一的CDR序列。

[1979] 726.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-1的CDR序列。

[1980] 727.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-2的CDR序列。

[1981] 728.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-3的CDR序列。

[1982] 729.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-4的CDR序列。

[1983] 730.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-5的CDR序列。

[1984] 731.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-6的CDR序列。

[1985] 732.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-7的CDR序列。

[1986] 733.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-8的CDR序列。

[1987] 734.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-9的CDR序列。

[1988] 735.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-10的CDR序列。

[1989] 736.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-11的CDR序列。

[1990] 737.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-12的CDR序列。

[1991] 738.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-13的CDR序列。

[1992] 739.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-14的CDR序列。

[1993] 740.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-15的CDR序列。

[1994] 741.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-16的CDR序列。

[1995] 742.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-17的CDR序列。

[1996] 743.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-18的CDR序列。

[1997] 744.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-19的CDR序列。

[1998] 745.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-20的CDR序列。

[1999] 746.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-21的CDR序列。

[2000] 747.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-22的CDR序列。

[2001] 748.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-23的CDR序列。

[2002] 749.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-24的CDR序列。

[2003] 750.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-25的CDR序列。

[2004] 751.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-26的CDR序列。

[2005] 752.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-27的CDR序列。

[2006] 753.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-28的CDR序列。

[2007] 754.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-29的CDR序列。

[2008] 755.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-30的CDR序列。

[2009] 756.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-31的CDR序列。

[2010] 757.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-32的CDR序列。

[2011] 758.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-33的CDR序列。

[2012] 759.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-34的CDR序列。

[2013] 760.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-35的CDR序列。

[2014] 761.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-36的CDR序列。

[2015] 762.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-37的CDR序列。

[2016] 763.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-38的CDR序列。

[2017] 764.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-39的CDR序列。

[2018] 765.如实施例725所述的方法或组合,其中所述CDR序列是BCMA-40的CDR序列。

[2019] 766.如实施例725至765中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR由卡巴特编号定义,如表14B和表14E所示。

[2020] 767.如实施例725至765中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR由乔西亚编号定义,如表14C和表14F所示。

[2021] 768.如实施例725至765中任一项所述的方法或组合,其中所述CDR由卡巴特编号和乔西亚编号的组合定义,如表14D和表14G所示。

[2022] 769.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含BCMA-1的重链和轻链可变序列,如表14A所示。

[2023] 770.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含BCMA-2的重链和轻链可变序列,如表14A所示。

[2024] 771.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含BCMA-3的重链和轻链可变序列,如表14A所示。

[2025] 772.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含BCMA-4的重链和轻链可变序列,如表14A所示。

[2026] 773.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含BCMA-5的重链和轻链可变序列,如表14A所示。

[2027] 774.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含BCMA-6的重链和轻链可变序列,如表14A所示。

[2028] 775.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含BCMA-7的重链和轻链可变序列,如表14A所示。

[2029] 776.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含BCMA-8的重链和轻链可变序列,如表14A所示。

[2030] 777.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异

性结合至BCMA时，ABM2或ABM5包含BCMA-9的重链和轻链可变序列，如表14A所示。

[2031] 778.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时，ABM2或ABM5包含BCMA-10的重链和轻链可变序列，如表14A所示。

[2032] 779.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时，ABM2或ABM5包含BCMA-11的重链和轻链可变序列，如表14A所示。

[2033] 780.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时，ABM2或ABM5包含BCMA-12的重链和轻链可变序列，如表14A所示。

[2034] 781.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时，ABM2或ABM5包含BCMA-13的重链和轻链可变序列，如表14A所示。

[2035] 782.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时，ABM2或ABM5包含BCMA-14的重链和轻链可变序列，如表14A所示。

[2036] 783.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时，ABM2或ABM5包含BCMA-15的重链和轻链可变序列，如表14A所示。

[2037] 784.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时，ABM2或ABM5包含BCMA-16的重链和轻链可变序列，如表14A所示。

[2038] 785.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时，ABM2或ABM5包含BCMA-17的重链和轻链可变序列，如表14A所示。

[2039] 786.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时，ABM2或ABM5包含BCMA-18的重链和轻链可变序列，如表14A所示。

[2040] 787.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时，ABM2或ABM5包含BCMA-19的重链和轻链可变序列，如表14A所示。

[2041] 788.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时，ABM2或ABM5包含BCMA-20的重链和轻链可变序列，如表14A所示。

[2042] 789.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时，ABM2或ABM5包含BCMA-21的重链和轻链可变序列，如表14A所示。

[2043] 790.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时，ABM2或ABM5包含BCMA-22的重链和轻链可变序列，如表14A所示。

[2044] 791.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时，ABM2或ABM5包含BCMA-23的重链和轻链可变序列，如表14A所示。

[2045] 792.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时，ABM2或ABM5包含BCMA-24的重链和轻链可变序列，如表14A所示。

[2046] 793.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时，ABM2或ABM5包含BCMA-25的重链和轻链可变序列，如表14A所示。

[2047] 794.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时，ABM2或ABM5包含BCMA-26的重链和轻链可变序列，如表14A所示。

[2048] 795.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时，ABM2或ABM5包含BCMA-27的重链和轻链可变序列，如表14A所示。

[2049] 796.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时，ABM2或ABM5包含BCMA-28的重链和轻链可变序列，如表14A所示。

[2050] 797.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含BCMA-29的重链和轻链可变序列,如表14A所示。

[2051] 798.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含BCMA-30的重链和轻链可变序列,如表14A所示。

[2052] 799.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含BCMA-31的重链和轻链可变序列,如表14A所示。

[2053] 800.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含BCMA-32的重链和轻链可变序列,如表14A所示。

[2054] 801.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含BCMA-33的重链和轻链可变序列,如表14A所示。

[2055] 802.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含BCMA-34的重链和轻链可变序列,如表14A所示。

[2056] 803.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含BCMA-35的重链和轻链可变序列,如表14A所示。

[2057] 804.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含BCMA-36的重链和轻链可变序列,如表14A所示。

[2058] 805.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含BCMA-37的重链和轻链可变序列,如表14A所示。

[2059] 806.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含BCMA-38的重链和轻链可变序列,如表14A所示。

[2060] 807.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含BCMA-39的重链和轻链可变序列,如表14A所示。

[2061] 808.如实施例315至586中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至BCMA时,ABM2或ABM5包含BCMA-40的重链和轻链可变序列,如表14A所示。

[2062] 809.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD20时,ABM2或ABM5包含如卡巴特所定义并如表18所示的CD20_1的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[2063] 810.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD20时,ABM2或ABM5包含如乔西亚所定义并如表18所示的CD20_1的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[2064] 811.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD20时,ABM2或ABM5包含如IMGT所定义并如表18所示的CD20_1的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[2065] 812.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD20时,ABM2或ABM5包含如卡巴特和乔西亚的组合所定义并如表18所示的CD20_1的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[2066] 813.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD20时,ABM2或ABM5包含如表18所示的CD20_1的重链和/或轻链可变序列。

[2067] 814.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异

性结合至CD22时，ABM2或ABM5包含如卡巴特所定义并如表19所示的CD22_HA22的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[2068] 815.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD22时，ABM2或ABM5包含如乔西亚所定义并如表19所示的CD22_HA22的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[2069] 816.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD22时，ABM2或ABM5包含如IMGT所定义并如表19所示的CD22_HA22的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[2070] 817.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD22时，ABM2或ABM5包含如卡巴特和乔西亚的组合所定义并如表19所示的CD22_HA22的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[2071] 818.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD22时，ABM2或ABM5包含如表19所示的CD22_HA22的重链和/或轻链可变序列。

[2072] 819.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD22时，ABM2或ABM5包含如卡巴特所定义并如表19所示的CD22_m971的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[2073] 820.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD22时，ABM2或ABM5包含如乔西亚所定义并如表19所示的CD22_m971的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[2074] 821.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD22时，ABM2或ABM5包含如IMGT所定义并如表19所示的CD22_m971的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[2075] 822.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD22时，ABM2或ABM5包含如卡巴特和乔西亚的组合所定义并如表19所示的CD22_m971的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[2076] 823.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD22时，ABM2或ABM5包含如表19所示的CD22_m971的重链和/或轻链可变序列。

[2077] 824.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD22时，ABM2或ABM5包含如卡巴特所定义并如表19所示的CD22_65的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[2078] 825.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD22时，ABM2或ABM5包含如乔西亚所定义并如表19所示的CD22_65的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[2079] 826.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD22时，ABM2或ABM5包含如IMGT所定义并如表19所示的CD22_65的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[2080] 827.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合，其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD22时，ABM2或ABM5包含如卡巴特和乔西亚的组合所定义并如表19所示的CD22_65的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[2081] 828.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至CD22时,ABM2或ABM5包含如表19所示的CD22_65的重链和/或轻链可变序列。

[2082] 829.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至MSLN时,ABM2或ABM5包含如卡巴特所定义并如表20所示的MSLN_SS1的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[2083] 830.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至MSLN时,ABM2或ABM5包含如乔西亚所定义并如表20所示的MSLN_SS1的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[2084] 831.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至MSLN时,ABM2或ABM5包含如IMGT所定义并如表20所示的MSLN_SS1的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[2085] 832.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至MSLN时,ABM2或ABM5包含如卡巴特和乔西亚的组合所定义并如表20所示的MSLN_SS1的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[2086] 833.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至MSLN时,ABM2或ABM5包含如表20所示的MSLN_SS1的重链和/或轻链可变序列。

[2087] 834.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至MSLN时,ABM2或ABM5包含如卡巴特所定义并如表20所示的MSLN_M5的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[2088] 835.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至MSLN时,ABM2或ABM5包含如乔西亚所定义并如表20所示的MSLN_M5的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[2089] 836.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至MSLN时,ABM2或ABM5包含如IMGT所定义并如表20所示的MSLN_M5的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[2090] 837.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至MSLN时,ABM2或ABM5包含如卡巴特和乔西亚的组合所定义并如表20所示的MSLN_M5的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。

[2091] 838.如实施例315至551中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2和/或ABM5特异性结合至MSLN时,ABM2或ABM5包含如表20所示的MSLN_M5的重链和/或轻链可变序列。

[2092] 839.如实施例1至838中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM包含ABM3和/或所述第二MBM包含ABM6。

[2093] 840.如实施例839所述的方法或组合,其中所述第一MBM包含ABM3。

[2094] 841.如实施例840所述的方法或组合,其中ABM3是基于非免疫球蛋白支架的ABM。

[2095] 842.如实施例841所述的方法或组合,其中ABM3是Kunitz结构域、Adnexin、亲合体、DARPin、Avimer、Anticalin、脂质运载蛋白、Centyrin、Versabody、Knottin、Adnectin、Pronectin、Affitin/Nanofitin、Affilin、Atrimer/四连接素、二环肽、cys-knot、Fn3支架、Obody、Tn3、Affimer、BD、Adhiron、Duocalin、Alphabody、Armadillo重复蛋白质、Repebody或Fynomer。

[2096] 843.如实施例840所述的方法或组合,其中ABM3是基于免疫球蛋白支架的ABM。

[2097] 844.如实施例843所述的方法或组合,其中ABM3是抗体、抗体片段、scFv、dsFv、Fv、Fab、scFab、(Fab')2、单结构域抗体(SDAB)、VH或VL结构域、或骆驼科动物VHH结构域。

[2098] 845.如实施例844所述的方法或组合,其中ABM3是抗体或其抗原结合结构域。

[2099] 846.如实施例844所述的方法或组合,其中ABM3是scFv。

[2100] 847.如实施例844所述的方法或组合,其中ABM3是Fab。

[2101] 848.如实施例847所述的方法或组合,其中ABM3是Fab异二聚体。

[2102] 849.如实施例839至848中任一项所述的方法或组合,其中所述第二MBM包含ABM6。

[2103] 850.如实施例849所述的方法或组合,其中ABM6是基于非免疫球蛋白支架的ABM。

[2104] 851.如实施例850所述的方法或组合,其中ABM6是Kunitz结构域、Adnexin、亲合体、DARPin、Avimer、Anticalin、脂质运载蛋白、Centyrin、Versabody、Knottin、Adnectin、Pronectin、Affitin/Nanofitin、Affilin、Atrimer/四连接素、二环肽、cys-knot、Fn3支架、Obody、Tn3、Affimer、BD、Adhiron、Duocalin、Alphabody、Armadillo重复蛋白质、Repebody或Fynomer。

[2105] 852.如实施例849所述的方法或组合,其中ABM6是基于免疫球蛋白支架的ABM。

[2106] 853.如实施例852所述的方法或组合,其中ABM6是抗体、抗体片段、scFv、dsFv、Fv、Fab、scFab、(Fab')2、单结构域抗体(SDAB)、VH或VL结构域、或骆驼科动物VHH结构域。

[2107] 854.如实施例853所述的方法或组合,其中ABM6是抗体或其抗原结合结构域。

[2108] 855.如实施例854所述的方法或组合,其中ABM6是scFv。

[2109] 856.如实施例854所述的方法或组合,其中ABM6是Fab。

[2110] 857.如实施例856所述的方法或组合,其中ABM6是Fab异二聚体。

[2111] 858.如实施例839至857中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM包含ABM3并且所述第二MBM包含ABM6。

[2112] 859.如实施例858所述的方法或组合,其中ABM3和ABM6特异性结合至相同的TMEA。

[2113] 860.如实施例859所述的方法或组合,其中所述TMEA是APRIL、FAP、BAFF、IL-1R、VEGF-A、VEGFR、CSF1R、αvβ3或α5β1。

[2114] 861.如实施例860所述的方法或组合,其中所述TMEA是APRIL。

[2115] 862.如实施例860所述的方法或组合,其中所述TMEA是FAP。

[2116] 863.如实施例860所述的方法或组合,其中所述TMEA是BAFF。

[2117] 864.如实施例860所述的方法或组合,其中所述TMEA是IL-1R。

[2118] 865.如实施例860所述的方法或组合,其中所述TMEA是VEGF-A。

[2119] 866.如实施例860所述的方法或组合,其中所述TMEA是VEGFR。

[2120] 867.如实施例860所述的方法或组合,其中所述TMEA是CSF1R。

[2121] 868.如实施例860所述的方法或组合,其中所述TMEA是αvβ3。

[2122] 869.如实施例860所述的方法或组合,其中所述TMEA是α5β1。

[2123] 870.如实施例859至869中任一项所述的方法或组合,其中ABM3和ABM6特异性结合至相同TMEA上的不同表位。

[2124] 871.如实施例870所述的方法或组合,其中所述不同表位不重叠。

[2125] 872.如实施例859至871中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和第二MBM

能够同时特异性结合所述TMEA。

[2126] 873.如实施例859至872中任一项所述的方法或组合,其中在竞争测定中,所述第一MBM与所述TMEA的结合使所述第二MBM与所述TMEA的结合减少50%以下。

[2127] 874.如实施例859至872中任一项所述的方法或组合,其中在竞争测定中,所述第一MBM与所述TMEA的结合使所述第二MBM与所述TMEA的结合减少40%以下。

[2128] 875.如实施例859至872中任一项所述的方法或组合,其中在竞争测定中,所述第一MBM与所述TMEA的结合使所述第二MBM与所述TMEA的结合减少30%以下。

[2129] 876.如实施例859至872中任一项所述的方法或组合,其中在竞争测定中,所述第一MBM与所述TMEA的结合使所述第二MBM与所述TMEA的结合减少20%以下。

[2130] 877.如实施例859至872中任一项所述的方法或组合,其中在竞争测定中,所述第一MBM与所述TMEA的结合使所述第二MBM与所述TMEA的结合减少10%以下。

[2131] 878.如实施例873至877中任一项所述的方法或组合,其中所述竞争测定是ELISA测定、Biacore测定、FACS测定。

[2132] 879.如实施例839至858中任一项所述的方法或组合,其中ABM3当存在于所述第一MBM中时特异性结合至第一TMEA(“TMEA 1”),并且ABM6当存在于所述第二MBM中时特异性结合至第二TMEA(“TMEA 2”),并且其中当ABM3存在于所述第一MBM中并且ABM6存在于所述第二MBM中时,TMEA 1和TMEA 2是不同的TMEA。

[2133] 880.如实施例879所述的方法或组合,其中TMEA 1和TMEA 2选自APRIL、FAP、BAFF、IL-1R、VEGF-A、VEGFR、CSF1R、αvβ3和α5β1。

[2134] 881.如实施例879或880所述的方法或组合,其中TMEA 1是APRIL。

[2135] 882.如实施例879或880所述的方法或组合,其中TMEA 1是FAP。

[2136] 883.如实施例879或880所述的方法或组合,其中TMEA 1是BAFF。

[2137] 884.如实施例879或880所述的方法或组合,其中TMEA 1是IL-1R。

[2138] 885.如实施例879或880所述的方法或组合,其中TMEA 1是VEGF-A。

[2139] 886.如实施例879或880所述的方法或组合,其中TMEA 1是VEGFR。

[2140] 887.如实施例879或880所述的方法或组合,其中TMEA 1是CSF1R。

[2141] 888.如实施例879或880所述的方法或组合,其中TMEA 1是αvβ3。

[2142] 889.如实施例879或880所述的方法或组合,其中TMEA 1是α5β1。

[2143] 890.如不同于其中TMEA 1是APRIL的实施例的实施例879至889中任一项所述的方法或组合,其中TMEA 2是APRIL。

[2144] 891.如不同于其中TMEA 1是FAP的实施例的实施例879至889中任一项所述的方法或组合,其中TMEA 2是FAP。

[2145] 892.如不同于其中TMEA 1是BAFF的实施例的实施例879至889中任一项所述的方法或组合,其中TMEA 2是BAFF。

[2146] 893.如不同于其中TMEA 1是IL-1R的实施例的实施例879至889中任一项所述的方法或组合,其中TMEA 2是IL-1R。

[2147] 894.如不同于其中TMEA 1是VEGF-A的实施例的实施例879至889中任一项所述的方法或组合,其中TMEA 2是VEGF-A。

[2148] 895.如不同于其中TMEA 1是VEGFR的实施例的实施例879至889中任一项所述的方

法或组合,其中TMEA 2是VEGFR。

[2149] 896.如不同于其中TMEA 1是CSF1R的实施例的实施例879至889中任一项所述的方法或组合,其中TMEA 2是CSF1R。

[2150] 897.如不同于其中TMEA 1是αvβ3的实施例的实施例879至889中任一项所述的方法或组合,其中TMEA 2是αvβ3。

[2151] 898.如不同于其中TMEA 1是α5β1的实施例的实施例879至889中任一项所述的方法或组合,其中TMEA 2是α5β1。

[2152] 899.如实施例879至898中任一项所述的方法或组合,其中TMEA 1和TMEA 2在相同细胞上表达。

[2153] 900.如实施例879至898中任一项所述的方法或组合,其中TMEA 1和TMEA2 2在不同细胞上表达。

[2154] 901.如实施例839至900中任一项所述的方法或组合,其中ABM5和/或AMB6当存在时各自彼此独立地包含表21所示的抗体的CDR序列。

[2155] 902.如实施例901所述的方法或组合,其中ABM5和/或ABM6当存在时各自彼此独立地包含表21所示的抗体的重链和轻链可变区序列。

[2156] 903.如实施例1至902中任一项所述的方法或组合,其中与单独的所述第一MBM和单独的所述第二MBM相比,组合的所述第一MBM和所述第二MBM在体外重定向T细胞细胞毒性测定中显示出附加量的T细胞介导的凋亡。

[2157] 904.如实施例1至903中任一项所述的方法或组合,其中与单独的所述第一MBM和单独的所述第二MBM相比,组合的所述第一MBM和所述第二MBM在体外细胞因子释放测定中显示出附加量的细胞因子释放。

[2158] 905.如实施例1至904中任一项所述的方法或组合,其中与单独的所述第一MBM和单独的所述第二MBM相比,组合的所述第一MBM和所述第二MBM在体外T细胞增殖测定中显示出附加量的T细胞增殖。

[2159] 906.如实施例1至905中任一项所述的方法或组合,其中与单独的所述第一MBM和单独的所述第二MBM相比,组合的所述第一MBM和所述第二MBM在体外T细胞活化测定中显示出增加量的T细胞活化。

[2160] 907.如实施例1至906中任一项所述的方法或组合,其中当ABM2存在时,ABM2所特异性结合的TAA在所述增殖性疾病或自身免疫病症中上调。

[2161] 908.如实施例1至907中任一项所述的方法或组合,其中当ABM5存在时,ABM5所特异性结合的TAA在所述增殖性疾病或自身免疫病症中上调。

[2162] 909.如实施例1至908中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含一起形成Fc异二聚体的第一变体Fc区和第二变体Fc区。

[2163] 910.如实施例909所述的方法或组合,其中所述第一和第二变体Fc区包含氨基酸取代S364K/E357Q:L368D/K370S。

[2164] 911.如实施例909所述的方法或组合,其中所述第一和第二变体Fc区包含氨基酸取代L368D/K370S:S364K。

[2165] 912.如实施例909所述的方法或组合,其中所述第一和第二变体Fc区包含氨基酸取代L368E/K370S:S364K。

[2166] 913.如实施例909所述的方法或组合,其中所述第一和第二变体Fc区包含氨基酸取代T411T/E360E/Q362E:D401K。

[2167] 914.如实施例909所述的方法或组合,其中所述第一和第二变体Fc区包含氨基酸取代L368D 370S:S364/E357L。

[2168] 915.如实施例909所述的方法或组合,其中所述第一和第二变体Fc区包含氨基酸取代370S:S364K/E357Q。

[2169] 916.如实施例909所述的方法或组合,其中所述第一和第二变体Fc区包含在WO2014/110601的图4中列出的任何一种空间变体的氨基酸取代(转载于表3中)。

[2170] 917.如实施例909所述的方法或组合,其中所述第一和第二变体Fc区包含在WO2014/110601的图5中列出的任何一种变体的氨基酸取代(转载于表3中)。

[2171] 918.如实施例909所述的方法或组合,其中所述第一和第二变体Fc区包含在WO2014/110601的图6中列出的任何一种变体的氨基酸取代(转载于表3中)。

[2172] 919.如实施例909至918中任一项所述的方法或组合,其中所述Fc区中的至少一个包含消融变体修饰。

[2173] 920.如实施例919所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰选自表2。

[2174] 921.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括G236R。

[2175] 922.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括S239G。

[2176] 923.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括S239K。

[2177] 924.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括S239Q。

[2178] 925.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括S239R。

[2179] 926.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括V266D。

[2180] 927.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括S267K。

[2181] 928.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括S267R。

[2182] 929.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括H268K。

[2183] 930.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括E269R。

[2184] 931.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括299R。

[2185] 932.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括299K。

[2186] 933.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括K322A。

[2187] 934.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括A327G。

[2188] 935.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括A327L。

[2189] 936.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括A327N。

[2190] 937.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括A327Q。

[2191] 938.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括L328E。

[2192] 939.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括L328R。

[2193] 940.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括P329A。

[2194] 941.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括P329H。

[2195] 942.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括P329K。

[2196] 943.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括A330L。

[2197] 944.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括A330S/P331S。

[2198] 945.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括I332K。

[2199] 946.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括I332R。

[2200] 947.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括V266D/A327Q。

[2201] 948.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括V266D/P329K。

[2202] 949.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括G236R/L328R。

[2203] 950.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括E233P/L234V/L235A/G236del/S239K。

[2204] 951.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括E233P/L234V/L235A/G236del/S267K。

[2205] 952.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G。

[2206] 953.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G。

[2207] 954.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括E233P/L234V/L235A/G236del。

[2208] 955.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括S239K/S267K。

[2209] 956.如实施例920所述的方法或组合,其中所述消融变体修饰包括267K/P329K。

[2210] 957.如实施例919至956中任一项所述的方法或组合,其中包含所述消融变体修饰的所述Fc区可操作地连接至ABM1。

[2211] 958.如实施例919至956中任一项所述的方法或组合,其中包含所述消融变体修饰的所述Fc区可操作地连接至ABM2。

[2212] 959.如实施例919至956中任一项所述的方法或组合,其中包含所述消融变体修饰的所述Fc区可操作地连接至ABM4。

[2213] 960.如实施例919至956中任一项所述的方法或组合,其中包含所述消融变体修饰的所述Fc区可操作地连接至ABM5。

[2214] 961.如实施例919至956中任一项所述的方法或组合,其中两个变体Fc区均包含消融变体修饰。

[2215] 962.如实施例909至961中任一项所述的方法或组合,其中所述Fc区中的至少一个进一步包含pI变体取代。

[2216] 963.如实施例962所述的方法或组合,其中所述pI变体取代选自表3。

[2217] 964.如实施例963所述的方法或组合,其中所述pI变体取代包括pI_ISO(-)中存在的取代。

[2218] 965.如实施例963所述的方法或组合,其中所述pI变体取代包括pI_(-)_等电_A中存在的取代。

[2219] 966.如实施例963所述的方法或组合,其中所述pI变体取代包括pI_(-)_等电_B中存在的取代。

[2220] 967.如实施例963所述的方法或组合,其中所述pI变体取代包括PI_ISO(+RR)中存在的取代。

[2221] 968.如实施例963所述的方法或组合,其中所述pI变体取代包括pI_ISO(+)中存在

的取代。

[2222] 969.如实施例963所述的方法或组合,其中所述pI变体取代包括pl_(+)_等电_A中存在的取代。

[2223] 970.如实施例963所述的方法或组合,其中所述pI变体取代包括pl_(+)_等电_B中存在的取代。

[2224] 971.如实施例963所述的方法或组合,其中所述pI变体取代包括pl_(+)_等电_E269Q/E272Q中存在的取代。

[2225] 972.如实施例963所述的方法或组合,其中所述pI变体取代包括pl_(+)_等电_E269Q/E283Q中存在的取代。

[2226] 973.如实施例963所述的方法或组合,其中所述pI变体取代包括pl_(+)_等电_E2720/E283Q中存在的取代。

[2227] 974.如实施例963所述的方法或组合,其中所述pI变体取代包括pl_(+)_等电_E269Q中存在的取代。

[2228] 975.如实施例909至974中任一项所述的方法或组合,其中所述第一和/或第二Fc区进一步包含选自434A、434S、428L、308F、259I、428L/434S、259I/308F、436I/428L、4361或V/434S、436V/428L、252Y、252Y/254T/256E、259I/308F/428L、236A、239D、239E、332E、332D、239D/332E、267D、267E、328F、267E/328F、236A/332E、239D/332E/330Y、239D、332E/330L、236R、328R、236R/328R、236N/267E、243L、298A和299T中的一个或多个氨基酸取代。

[2229] 976.如实施例909至974中任一项所述的方法或组合,其中所述第一Fc区和/或第二Fc区还包含氨基酸取代434A、434S或434V。

[2230] 977.如实施例976所述的方法或组合,其中所述第一Fc区和/或第二Fc区还包含氨基酸取代428L。

[2231] 978.如实施例976至977中任一项所述的方法或组合,其中所述第一Fc区和/或第二Fc区还包含氨基酸取代308F。

[2232] 979.如实施例976至978中任一项所述的方法或组合,其中所述第一Fc区和/或第二Fc区还包含氨基酸取代259I。

[2233] 980.如实施例976至979中任一项所述的方法或组合,其中所述第一Fc区和/或第二Fc区还包含氨基酸取代436I。

[2234] 981.如实施例976至980中任一项所述的方法或组合,其中所述第一Fc区和/或第二Fc区还包含氨基酸取代252Y。

[2235] 982.如实施例976至981中任一项所述的方法或组合,其中所述第一Fc区和/或第二Fc区还包含氨基酸取代254T。

[2236] 983.如实施例976至982中任一项所述的方法或组合,其中所述第一Fc区和/或第二Fc区还包含氨基酸取代256E。

[2237] 984.如实施例976至983中任一项所述的方法或组合,其中所述第一Fc区和/或第二Fc区还包含氨基酸取代239D或239E。

[2238] 985.如实施例976至984中任一项所述的方法或组合,其中所述第一Fc区和/或第二Fc区还包含氨基酸取代332E或332D。

[2239] 986.如实施例976至985中任一项所述的方法或组合,其中所述第一Fc区和/或第

二Fc区还包含氨基酸取代267D或267E。

[2240] 987.如实施例976至986中任一项所述的方法或组合,其中所述第一Fc区和/或第二Fc区还包含氨基酸取代330L。

[2241] 988.如实施例976至987中任一项所述的方法或组合,其中所述第一Fc区和/或第二Fc区还包含氨基酸取代236R或236N。

[2242] 989.如实施例976至988中任一项所述的方法或组合,其中所述第一Fc区和/或第二Fc区还包含氨基酸取代328R。

[2243] 990.如实施例976至989中任一项所述的方法或组合,其中所述第一Fc区和/或第二Fc区还包含氨基酸取代243L。

[2244] 991.如实施例976至990中任一项所述的方法或组合,其中所述第一Fc区和/或第二Fc区还包含氨基酸取代298A。

[2245] 992.如实施例976至991中任一项所述的方法或组合,其中所述第一Fc区和/或第二Fc区还包含氨基酸取代299T。

[2246] 993.如实施例909所述的方法或组合,其中:

[2247] (a)所述第一和第二变体Fc区包含氨基酸取代S364K/E357Q:L368D/K370S;

[2248] (b)所述第一变体Fc区和/或第二变体Fc区包含所述消融变体修饰E233P/L234V/L235A/G236del/S267K,并且

[2249] (c)所述第一变体Fc区和/或第二变体Fc区包含所述pI变体取代N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D(pI_(-)_等电_A)。

[2250] 994.如实施例993所述的方法或组合,其中所述第一变体Fc区包含消融变体修饰E233P/L234V/L235A/G236del/S267K。

[2251] 995.如实施例993至994中任一项所述的方法或组合,其中所述第二变体Fc区包含消融变体修饰E233P/L234V/L235A/G236del/S267K。

[2252] 996.如实施例993至995中任一项所述的方法或组合,其中所述第一变体Fc区包含pI变体取代N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D(pI_(-)_等电_A)。

[2253] 997.如实施例993至996中任一项所述的方法或组合,其中所述第二变体Fc区包含pI变体取代N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D(pI_(-)_等电_A)。

[2254] 998.如实施例1至908中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含Fc结构域。

[2255] 999.如实施例998所述的方法或组合,其中所述Fc结构域是Fc异二聚体。

[2256] 1000.如实施例999所述的方法或组合,其中所述Fc异二聚体包含表3所示的Fc修饰中的任一种。

[2257] 1001.如实施例999所述的方法或组合,其中所述Fc异二聚体包含杵臼结构(“KIH”)修饰。

[2258] 1002.如实施例1001所述的方法或组合,其中所述KIH修饰是第7.3节或表3中所述的KIH修饰中的任一种。

[2259] 1003.如实施例1001所述的方法或组合,其中所述KIH修饰是第7.3节或表3中所述的替代性KIH修饰中的任一种。

[2260] 1004.如实施例999至1003中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第

二MBM包含极性桥修饰。

[2261] 1005.如实施例1004所述的方法或组合,其中所述极性桥修饰是第7.3节或表3中所述的极性桥修饰中的任一种。

[2262] 1006.如实施例999至1005中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含指定为Fc 1至Fc 150的Fc修饰中的至少一种。

[2263] 1007.如实施例1006所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含指定为Fc 1至Fc 5的Fc修饰中的至少一种。

[2264] 1008.如实施例1006所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含指定为Fc 6至Fc 10的Fc修饰中的至少一种。

[2265] 1009.如实施例1006所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含指定为Fc 11至Fc 15的Fc修饰中的至少一种。

[2266] 1010.如实施例1006所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含指定为Fc 16至Fc 20的Fc修饰中的至少一种。

[2267] 1011.如实施例1006所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含指定为Fc 21至Fc 25的Fc修饰中的至少一种。

[2268] 1012.如实施例1006所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含指定为Fc 26至Fc 30的Fc修饰中的至少一种。

[2269] 1013.如实施例1006所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含指定为Fc 31至Fc 35的Fc修饰中的至少一种。

[2270] 1014.如实施例1006所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含指定为Fc 36至Fc 40的Fc修饰中的至少一种。

[2271] 1015.如实施例1006所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含指定为Fc 41至Fc 45的Fc修饰中的至少一种。

[2272] 1016.如实施例1006所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含指定为Fc 46至Fc 50的Fc修饰中的至少一种。

[2273] 1017.如实施例1006所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含指定为Fc 51至Fc 55的Fc修饰中的至少一种。

[2274] 1018.如实施例1006所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含指定为Fc 56至Fc 60的Fc修饰中的至少一种。

[2275] 1019.如实施例1006所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含指定为Fc 61至Fc 65的Fc修饰中的至少一种。

[2276] 1020.如实施例1006所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含指定为Fc 66至Fc 70的Fc修饰中的至少一种。

[2277] 1021.如实施例1006所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含指定为Fc 71至Fc 75的Fc修饰中的至少一种。

[2278] 1022.如实施例1006所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含指定为Fc 76至Fc 80的Fc修饰中的至少一种。

[2279] 1023.如实施例1006所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含指定为Fc 81至Fc 85的Fc修饰中的至少一种。

[2280] 1024.如实施例1006所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含指定为Fc 86至Fc 90的Fc修饰中的至少一种。

[2281] 1025.如实施例1006所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含指定为Fc 91至Fc 95的Fc修饰中的至少一种。

[2282] 1026.如实施例1006所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含指定为Fc 96至Fc 100的Fc修饰中的至少一种。

[2283] 1027.如实施例1006所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含指定为Fc 101至Fc 105的Fc修饰中的至少一种。

[2284] 1028.如实施例1006所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含指定为Fc 106至Fc 110的Fc修饰中的至少一种。

[2285] 1029.如实施例1006所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含指定为Fc 111至Fc 115的Fc修饰中的至少一种。

[2286] 1030.如实施例1006所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含指定为Fc 116至Fc 120的Fc修饰中的至少一种。

[2287] 1031.如实施例1006所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含指定为Fc 121至Fc 125的Fc修饰中的至少一种。

[2288] 1032.如实施例1006所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含指定为Fc 126至Fc 130的Fc修饰中的至少一种。

[2289] 1033.如实施例1006所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含指定为Fc 131至Fc 135的Fc修饰中的至少一种。

[2290] 1034.如实施例1006所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含指定为Fc 136至Fc 140的Fc修饰中的至少一种。

[2291] 1035.如实施例1006所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含指定为Fc 141至Fc 145的Fc修饰中的至少一种。

[2292] 1036.如实施例1006所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含指定为Fc 146至Fc 150的Fc修饰中的至少一种。

[2293] 1037.如实施例998至1036中任一项所述的方法或组合,其中所述Fc结构域具有改变的效应子功能。

[2294] 1038.如实施例1037所述的方法或组合,其中所述Fc结构域具有与一种或多种Fc受体的改变的结合。

[2295] 1039.如实施例1038所述的方法或组合,其中所述一种或多种Fc受体包含FcRN。

[2296] 1040.如实施例1038或实施例1039所述的方法或组合,其中所述一种或多种Fc受体包含白细胞受体。

[2297] 1041.如实施例998至1040中任一项所述的方法或组合,其中所述Fc具有修饰的二硫键架构。

[2298] 1042.如实施例998至1041中任一项所述的方法或组合,其中所述Fc具有改变的糖基化模式。

[2299] 1043.如实施例998至1042中任一项所述的方法或组合,其中所述Fc包含铰链区。

[2300] 1044.如实施例1043所述的方法或组合,其中所述铰链区包括第7.3.2节中所述的

铰链区中的任一个。

[2301] 1045.如实施例1044所述的方法或组合,其中所述铰链区包含指定为H1的铰链区的氨基酸序列。

[2302] 1046.如实施例1044所述的方法或组合,其中所述铰链区包含指定为H2的铰链区的氨基酸序列。

[2303] 1047.如实施例1044所述的方法或组合,其中所述铰链区包含指定为H3的铰链区的氨基酸序列。

[2304] 1048.如实施例1044所述的方法或组合,其中所述铰链区包含指定为H4的铰链区的氨基酸序列。

[2305] 1049.如实施例1044所述的方法或组合,其中所述铰链区包含指定为H5的铰链区的氨基酸序列。

[2306] 1050.如实施例1044所述的方法或组合,其中所述铰链区包含指定为H6的铰链区的氨基酸序列。

[2307] 1051.如实施例1044所述的方法或组合,其中所述铰链区包含指定为H7的铰链区的氨基酸序列。

[2308] 1052.如实施例1044所述的方法或组合,其中所述铰链区包含指定为H8的铰链区的氨基酸序列。

[2309] 1053.如实施例1044所述的方法或组合,其中所述铰链区包含指定为H9的铰链区的氨基酸序列。

[2310] 1054.如实施例1044所述的方法或组合,其中所述铰链区包含指定为H10的铰链区的氨基酸序列。

[2311] 1055.如实施例1044所述的方法或组合,其中所述铰链区包含指定为H11的铰链区的氨基酸序列。

[2312] 1056.如实施例1044所述的方法或组合,其中所述铰链区包含指定为H12的铰链区的氨基酸序列。

[2313] 1057.如实施例1044所述的方法或组合,其中所述铰链区包含指定为H13的铰链区的氨基酸序列。

[2314] 1058.如实施例1044所述的方法或组合,其中所述铰链区包含指定为H14的铰链区的氨基酸序列。

[2315] 1059.如实施例1044所述的方法或组合,其中所述铰链区包含指定为H15的铰链区的氨基酸序列。

[2316] 1060.如实施例1044所述的方法或组合,其中所述铰链区包含指定为H16的铰链区的氨基酸序列。

[2317] 1061.如实施例1044所述的方法或组合,其中所述铰链区包含指定为H17的铰链区的氨基酸序列。

[2318] 1062.如实施例1044所述的方法或组合,其中所述铰链区包含指定为H18的铰链区的氨基酸序列。

[2319] 1063.如实施例1044所述的方法或组合,其中所述铰链区包含指定为H19的铰链区的氨基酸序列。

[2320] 1064.如实施例1044所述的方法或组合，其中所述铰链区包含指定为H20的铰链区的氨基酸序列。

[2321] 1065.如实施例1044所述的方法或组合，其中所述铰链区包含指定为H21的铰链区的氨基酸序列。

[2322] 1066.如实施例1至1065中任一项所述的方法或组合，其中所述第一MBM和/或第二MBM包含至少一个scFv结构域。

[2323] 1067.如实施例1066所述的方法或组合，其中至少一个scFv包含连接VH和VL结构域的接头。

[2324] 1068.如实施例1067所述的方法或组合，其中所述接头的长度为5至25个氨基酸。

[2325] 1069.如实施例1068所述的方法或组合，其中所述接头的长度为12至20个氨基酸。

[2326] 1070.如实施例1067至1069中任一项所述的方法或组合，其中所述接头是带电荷的接头和/或柔性接头。

[2327] 1071.如实施例1067至1070中任一项所述的方法或组合，其中所述接头选自接头L1至L54中的任一个。

[2328] 1072.如实施例1071所述的方法或组合，其中所述接头区包含指定为L1的接头的氨基酸序列。

[2329] 1073.如实施例1071所述的方法或组合，其中所述接头区包含指定为L2的接头的氨基酸序列。

[2330] 1074.如实施例1071所述的方法或组合，其中所述接头区包含指定为L3的接头的氨基酸序列。

[2331] 1075.如实施例1071所述的方法或组合，其中所述接头区包含指定为L4的接头的氨基酸序列。

[2332] 1076.如实施例1071所述的方法或组合，其中所述接头区包含指定为L5的接头的氨基酸序列。

[2333] 1077.如实施例1071所述的方法或组合，其中所述接头区包含指定为L6的接头的氨基酸序列。

[2334] 1078.如实施例1071所述的方法或组合，其中所述接头区包含指定为L7的接头的氨基酸序列。

[2335] 1079.如实施例1071所述的方法或组合，其中所述接头区包含指定为L8的接头的氨基酸序列。

[2336] 1080.如实施例1071所述的方法或组合，其中所述接头区包含指定为L9的接头的氨基酸序列。

[2337] 1081.如实施例1071所述的方法或组合，其中所述接头区包含指定为L10的接头的氨基酸序列。

[2338] 1082.如实施例1071所述的方法或组合，其中所述接头区包含指定为L11的接头的氨基酸序列。

[2339] 1083.如实施例1071所述的方法或组合，其中所述接头区包含指定为L12的接头的氨基酸序列。

[2340] 1084.如实施例1071所述的方法或组合，其中所述接头区包含指定为L13的接头的

氨基酸序列。

[2341] 1085.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L14的接头的氨基酸序列。

[2342] 1086.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L15的接头的氨基酸序列。

[2343] 1087.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L16的接头的氨基酸序列。

[2344] 1088.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L17的接头的氨基酸序列。

[2345] 1089.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L18的接头的氨基酸序列。

[2346] 1090.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L19的接头的氨基酸序列。

[2347] 1091.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L20的接头的氨基酸序列。

[2348] 1092.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L21的接头的氨基酸序列。

[2349] 1093.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L22的接头的氨基酸序列。

[2350] 1094.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L23的接头的氨基酸序列。

[2351] 1095.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L24的接头的氨基酸序列。

[2352] 1096.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L25的接头的氨基酸序列。

[2353] 1097.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L26的接头的氨基酸序列。

[2354] 1098.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L27的接头的氨基酸序列。

[2355] 1099.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L28的接头的氨基酸序列。

[2356] 1100.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L29的接头的氨基酸序列。

[2357] 1101.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L30的接头的氨基酸序列。

[2358] 1102.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L31的接头的氨基酸序列。

[2359] 1103.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L32的接头的氨基酸序列。

[2360] 1104.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L33的接头的氨基酸序列。

[2361] 1105.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L34的接头的氨基酸序列。

[2362] 1106.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L35的接头的氨基酸序列。

[2363] 1107.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L36的接头的氨基酸序列。

[2364] 1108.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L37的接头的氨基酸序列。

[2365] 1109.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L38的接头的氨基酸序列。

[2366] 1110.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L39的接头的氨基酸序列。

[2367] 1111.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L40的接头的氨基酸序列。

[2368] 1112.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L41的接头的氨基酸序列。

[2369] 1113.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L42的接头的氨基酸序列。

[2370] 1114.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L43的接头的氨基酸序列。

[2371] 1115.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L44的接头的氨基酸序列。

[2372] 1116.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L45的接头的氨基酸序列。

[2373] 1117.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L46的接头的氨基酸序列。

[2374] 1118.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L47的接头的氨基酸序列。

[2375] 1119.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L48的接头的氨基酸序列。

[2376] 1120.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L49的接头的氨基酸序列。

[2377] 1121.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L50的接头的氨基酸序列。

[2378] 1122.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L51的接头的氨基酸序列。

[2379] 1123.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L52的接头的

氨基酸序列。

[2380] 1124.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L53的接头的氨基酸序列。

[2381] 1125.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L54的接头的氨基酸序列。

[2382] 1126.如实施例1至1125中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含至少一个Fab结构域。

[2383] 1127.如实施例1126所述的方法或组合,其中至少一个Fab结构域包含表1所示的Fab异二聚化修饰中的任一种。

[2384] 1128.如实施例1127所述的方法或组合,其中至少一个Fab结构域包含指定为F1的Fab异二聚化修饰。

[2385] 1129.如实施例1127所述的方法或组合,其中至少一个Fab结构域包含指定为F2的Fab异二聚化修饰。

[2386] 1130.如实施例1127所述的方法或组合,其中至少一个Fab结构域包含指定为F3的Fab异二聚化修饰。

[2387] 1131.如实施例1127所述的方法或组合,其中至少一个Fab结构域包含指定为F4的Fab异二聚化修饰。

[2388] 1132.如实施例1127所述的方法或组合,其中至少一个Fab结构域包含指定为F5的Fab异二聚化修饰。

[2389] 1133.如实施例1127所述的方法或组合,其中至少一个Fab结构域包含指定为F6的Fab异二聚化修饰。

[2390] 1134.如实施例1127所述的方法或组合,其中至少一个Fab结构域包含指定为F7的Fab异二聚化修饰。

[2391] 1135.如实施例1至1134中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM包含至少两个ABM:ABM和ABM链,或经由接头相互连接的两条ABM链。

[2392] 1136.如实施例1135所述的方法或组合,其中所述接头的长度为5至25个氨基酸。

[2393] 1137.如实施例1136所述的方法或组合,其中所述接头的长度为12至20个氨基酸。

[2394] 1138.如实施例1135至1137中任一项所述的方法或组合,其中所述接头是带电荷的接头和/或柔性接头。

[2395] 1139.如实施例1135至1138中任一项所述的方法或组合,其中所述接头选自接头L1至L54中的任一个。

[2396] 1140.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L1的接头的氨基酸序列。

[2397] 1141.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L2的接头的氨基酸序列。

[2398] 1142.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L3的接头的氨基酸序列。

[2399] 1143.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L4的接头的氨基酸序列。

[2400] 1144.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L5的接头的氨基酸序列。

[2401] 1145.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L6的接头的氨基酸序列。

[2402] 1146.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L7的接头的氨基酸序列。

[2403] 1147.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L8的接头的氨基酸序列。

[2404] 1148.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L9的接头的氨基酸序列。

[2405] 1149.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L10的接头的氨基酸序列。

[2406] 1150.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L11的接头的氨基酸序列。

[2407] 1151.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L12的接头的氨基酸序列。

[2408] 1152.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L13的接头的氨基酸序列。

[2409] 1153.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L14的接头的氨基酸序列。

[2410] 1154.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L15的接头的氨基酸序列。

[2411] 1155.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L16的接头的氨基酸序列。

[2412] 1156.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L17的接头的氨基酸序列。

[2413] 1157.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L18的接头的氨基酸序列。

[2414] 1158.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L19的接头的氨基酸序列。

[2415] 1159.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L20的接头的氨基酸序列。

[2416] 1160.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L21的接头的氨基酸序列。

[2417] 1161.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L22的接头的氨基酸序列。

[2418] 1162.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L23的接头的氨基酸序列。

[2419] 1163.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L24的接头的

氨基酸序列。

[2420] 1164.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L25的接头的氨基酸序列。

[2421] 1165.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L26的接头的氨基酸序列。

[2422] 1166.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L27的接头的氨基酸序列。

[2423] 1167.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L28的接头的氨基酸序列。

[2424] 1168.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L29的接头的氨基酸序列。

[2425] 1169.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L30的接头的氨基酸序列。

[2426] 1170.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L31的接头的氨基酸序列。

[2427] 1171.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L32的接头的氨基酸序列。

[2428] 1172.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L33的接头的氨基酸序列。

[2429] 1173.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L34的接头的氨基酸序列。

[2430] 1174.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L35的接头的氨基酸序列。

[2431] 1175.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L36的接头的氨基酸序列。

[2432] 1176.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L37的接头的氨基酸序列。

[2433] 1177.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L38的接头的氨基酸序列。

[2434] 1178.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L39的接头的氨基酸序列。

[2435] 1179.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L40的接头的氨基酸序列。

[2436] 1180.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L41的接头的氨基酸序列。

[2437] 1181.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L42的接头的氨基酸序列。

[2438] 1182.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L43的接头的氨基酸序列。

[2439] 1183.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L44的接头的氨基酸序列。

[2440] 1184.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L45的接头的氨基酸序列。

[2441] 1185.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L46的接头的氨基酸序列。

[2442] 1186.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L47的接头的氨基酸序列。

[2443] 1187.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L48的接头的氨基酸序列。

[2444] 1188.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L49的接头的氨基酸序列。

[2445] 1189.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L50的接头的氨基酸序列。

[2446] 1190.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L51的接头的氨基酸序列。

[2447] 1191.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L52的接头的氨基酸序列。

[2448] 1192.如实施例1071所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L53的接头的氨基酸序列。

[2449] 1193.如实施例1139所述的方法或组合,其中所述接头区包含指定为L54的接头的氨基酸序列。

[2450] 1194.如实施例1至1193中任一项所述的方法或组合,其中当所述第一MBM不含ABM2或不含ABM3时,所述第一MBM是双特异性结合分子(“BBM”)。

[2451] 1195.如实施例1至1194中任一项所述的方法或组合,其中当所述第二MBM不含ABM5或不含ABM6时,所述第二MBM是BBM。

[2452] 1196.如实施例1194或实施例1195所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM是二价的。

[2453] 1197.如实施例1196所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM各自彼此独立地具有图1B-1F中所描绘的构型中的任一种。

[2454] 1198.如实施例1197所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图1B中所描绘的构型。

[2455] 1199.如实施例1197所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图1C中所描绘的构型。

[2456] 1200.如实施例1197所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图1D中所描绘的构型。

[2457] 1201.如实施例1197所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图1E中所描绘的构型。

[2458] 1202.如实施例1197所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图1F

中所描绘的构型。

[2459] 1203.如实施例1197至1202中任一项实施例所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM的所述ABM具有指定为B1的构型。

[2460] 1204.如实施例1197至1202中任一项实施例所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM的所述ABM具有指定为B2的构型。

[2461] 1205.如实施例1194或实施例1195所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或所述第二MBM是三价的。

[2462] 1206.如实施例1205所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM各自彼此独立地具有图1G-1Z中所描绘的构型中的任一种。

[2463] 1207.如实施例1206所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图1G中所描绘的构型。

[2464] 1208.如实施例1206所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图1H中所描绘的构型。

[2465] 1209.如实施例1206所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图1I中所描绘的构型。

[2466] 1210.如实施例1206所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图1J中所描绘的构型。

[2467] 1211.如实施例1206所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图1K中所描绘的构型。

[2468] 1212.如实施例1206所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图1L中所描绘的构型。

[2469] 1213.如实施例1206所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图1M中所描绘的构型。

[2470] 1214.如实施例1206所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图1N中所描绘的构型。

[2471] 1215.如实施例1206所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图1O中所描绘的构型。

[2472] 1216.如实施例1206所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图1P中所描绘的构型。

[2473] 1217.如实施例1206所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图1Q中所描绘的构型。

[2474] 1218.如实施例1206所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图1R中所描绘的构型。

[2475] 1219.如实施例1206所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图1S中所描绘的构型。

[2476] 1220.如实施例1206所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图1T中所描绘的构型。

[2477] 1221.如实施例1206所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图1U中所描绘的构型。

[2478] 1222.如实施例1206所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图1V中所描绘的构型。

[2479] 1223.如实施例1206所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图1W中所描绘的构型。

[2480] 1224.如实施例1206所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图1X中所描绘的构型。

[2481] 1225.如实施例1206所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图1Y中所描绘的构型。

[2482] 1226.如实施例1206所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图1Z中所描绘的构型。

[2483] 1227.如实施例1206至1226中任一项实施例所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM的所述ABM具有指定为T1的构型。

[2484] 1228.如实施例1206至1226中任一项实施例所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM的所述ABM具有指定为T2的构型。

[2485] 1229.如实施例1206至1226中任一项实施例所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM的所述ABM具有指定为T3的构型。

[2486] 1230.如实施例1206至1226中任一项实施例所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM的所述ABM具有指定为T4的构型。

[2487] 1231.如实施例1206至1226中任一项实施例所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM的所述ABM具有指定为T5的构型。

[2488] 1232.如实施例1206至1226中任一项实施例所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM的所述ABM具有指定为T6的构型。

[2489] 1233.如实施例1194或实施例1195所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM是四价的。

[2490] 1234.如实施例1233所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM各自彼此独立地具有图1AA-1AH中所描绘的构型中的任一种。

[2491] 1235.如实施例1234所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图1AA中所描绘的构型。

[2492] 1236.如实施例1234所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图1AB中所描绘的构型。

[2493] 1237.如实施例1234所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图1AC中所描绘的构型。

[2494] 1238.如实施例1234所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图1AD中所描绘的构型。

[2495] 1239.如实施例1234所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图1AE中所描绘的构型。

[2496] 1240.如实施例1234所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图1AF中所描绘的构型。

[2497] 1241.如实施例1234所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图

1AG中所描绘的构型。

[2498] 1242.如实施例1234所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图1AH中所描绘的构型。

[2499] 1243.如实施例1234至1242中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM的所述ABM具有指定为Tv 1至Tv 24的构型中的任一种。

[2500] 1244.如实施例1243所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM的所述ABM具有指定为Tv 1的构型。

[2501] 1245.如实施例1243所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM的所述ABM具有指定为Tv 2的构型。

[2502] 1246.如实施例1243所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM的所述ABM具有指定为Tv 3的构型。

[2503] 1247.如实施例1243所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM的所述ABM具有指定为Tv 4的构型。

[2504] 1248.如实施例1243所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM的所述ABM具有指定为Tv 5的构型。

[2505] 1249.如实施例1243所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM的所述ABM具有指定为Tv 6的构型。

[2506] 1250.如实施例1243所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM的所述ABM具有指定为Tv 7的构型。

[2507] 1251.如实施例1243所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM的所述ABM具有指定为Tv 8的构型。

[2508] 1252.如实施例1243所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM的所述ABM具有指定为Tv 9的构型。

[2509] 1253.如实施例1243所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM的所述ABM具有指定为Tv 10的构型。

[2510] 1254.如实施例1243所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM的所述ABM具有指定为Tv 11的构型。

[2511] 1255.如实施例1243所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM的所述ABM具有指定为Tv 12的构型。

[2512] 1256.如实施例1243所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM的所述ABM具有指定为Tv 13的构型。

[2513] 1257.如实施例1243所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM的所述ABM具有指定为Tv 14的构型。

[2514] 1258.如实施例1至1193中任一项所述的方法或组合,其中当所述第一MBM包含ABM1、ABM2和ABM3时,所述第一MBM是三特异性结合分子(“TBM”)。

[2515] 1259.如实施例1至1193和1258中任一项所述的方法或组合,其中当所述第二MBM包含ABM4、ABM5和ABM6时,所述第二MBM是TBM。

[2516] 1260.如实施例1258或实施例1259所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM是三价的。

[2517] 1261.如实施例1260所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM各自彼此独立地具有图2B-2P中所描绘的构型中的任一种。

[2518] 1262.如实施例1261所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图2B中所描绘的构型。

[2519] 1263.如实施例1261所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图2C中所描绘的构型。

[2520] 1264.如实施例1261所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图2D中所描绘的构型。

[2521] 1265.如实施例1261所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图2E中所描绘的构型。

[2522] 1266.如实施例1261所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图2F中所描绘的构型。

[2523] 1267.如实施例1261所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图2G中所描绘的构型。

[2524] 1268.如实施例1261所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图2H中所描绘的构型。

[2525] 1269.如实施例1261所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图2I中所描绘的构型。

[2526] 1270.如实施例1261所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图2J中所描绘的构型。

[2527] 1271.如实施例1261所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图2K中所描绘的构型。

[2528] 1272.如实施例1261所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图2L中所描绘的构型。

[2529] 1273.如实施例1261所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图2M中所描绘的构型。

[2530] 1274.如实施例1261所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图2N中所描绘的构型。

[2531] 1275.如实施例1261所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图2O中所描绘的构型。

[2532] 1276.如实施例1261所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图2P中所描绘的构型。

[2533] 1277.如实施例1260至1276中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有称为T1的构型。

[2534] 1278.如实施例1260至1276中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有称为T2的构型。

[2535] 1279.如实施例1260至1276中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有称为T3的构型。

[2536] 1280.如实施例1260至1276中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或

第二MBM具有称为T4的构型。

[2537] 1281.如实施例1260至1276中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有称为T5的构型。

[2538] 1282.如实施例1260至1276中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有称为T6的构型。

[2539] 1283.如实施例1258或实施例1259所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM是四价的。

[2540] 1284.如实施例1283所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM各自彼此独立地具有图2Q-2S中所描绘的构型中的任一种。

[2541] 1285.如实施例1284所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图2Q中所描绘的构型。

[2542] 1286.如实施例1284所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图2R中所描绘的构型。

[2543] 1287.如实施例1284所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM具有图2S中所描绘的构型。

[2544] 1288.如实施例1283至1287中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或所述第二MBM各自彼此独立地具有称为Tv1至Tv24的构型中的任一种。

[2545] 1289.如实施例1258或实施例1259所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM是五价的。

[2546] 1290.如实施例1289所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或所述第二MBM具有图2T中所描绘的构型。

[2547] 1291.如实施例1289或实施例1290所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或所述第二MBM各自彼此独立地具有称为Pv1到Pv100的构型中的任一种。

[2548] 1292.如实施例1258或实施例1259所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或所述第二MBM是六价的。

[2549] 1293.如实施例1292所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或所述第二MBM各自彼此独立地具有图2U-2V中所描绘的构型中的任一种。

[2550] 1294.如实施例1293所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或所述第二MBM具有图2U中所描绘的构型。

[2551] 1295.如实施例1293所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或所述第二MBM具有图2V中所描绘的构型。

[2552] 1296.如实施例1292至1295中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或所述第二MBM各自彼此独立地具有称为Hv1至Hv330的构型中的任一种。

[2553] 1297.如实施例1至1296中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM的每个抗原结合模块能够在所述第一MBM的其他抗原结合模块中的每一个与其各自的靶结合的同时结合其各自的靶。

[2554] 1298.如实施例1至1297中任一项所述的方法或组合,其中所述第二MBM的每个抗原结合模块能够在所述第二MBM的其他抗原结合模块中的每一个与其各自的靶结合的同时结合其各自的靶。

[2555] 1299.如实施例1至1298中任一项所述的方法或组合，其中ABM1、ABM2(当存在时)、ABM3(当存在时)、ABM4、ABM5(当存在时)和ABM6(当存在时)中的任一个、任两个、三个、四个、五个或六个具有跨物种反应性。

[2556] 1300.如实施例1299所述的方法或组合，其中ABM1还特异性结合至一种或多种非人哺乳动物物种中的CD2。

[2557] 1301.如实施例1299或实施例1300所述的方法或组合，其中ABM2当存在时还特异性结合至一种或多种非人哺乳动物物种中的TAA。

[2558] 1302.如实施例1297至1301中任一项所述的方法或组合，其中ABM3当存在时还特异性结合至一种或多种非人哺乳动物物种中的TMEA。

[2559] 1303.如实施例1297至1302中任一项所述的方法或组合，其中ABM4还特异性结合至一种或多种非人哺乳动物物种中的TCR复合物的组分或次级T细胞信号传导分子。

[2560] 1304.如实施例1297至1303中任一项所述的方法或组合，其中ABM5当存在时还特异性结合至一种或多种非人哺乳动物物种中的TAA。

[2561] 1305.如实施例1297至1304中任一项所述的方法或组合，其中ABM6当存在时还特异性结合至一种或多种非人哺乳动物物种中的TMEA。

[2562] 1306.如实施例1299至1305中任一项所述的方法或组合，其中所述一种或多种非人哺乳动物物种包括一种或多种非人灵长类物种。

[2563] 1307.如实施例1306所述的方法或组合，其中所述一种或多种非人灵长类动物物种包括食蟹猴。

[2564] 1308.如实施例1306所述的方法或组合，其中所述一种或多种非人灵长类物种包括普通狨猴。

[2565] 1309.如实施例1306所述的方法或组合，其中所述一种或多种非人灵长类物种包括豚尾猴。

[2566] 1310.如实施例1299至1309中任一项所述的方法或组合，其中所述一种或多种非人哺乳动物物种包括小家鼠。

[2567] 1311.如实施例1至1298中任一项所述的方法或组合，其中ABM1、ABM2、ABM3、ABM4、ABM5和ABM6中的任一个、任两个、三个、四个、五个或全部六个不具有跨物种反应性。

[2568] 1312.如实施例1所述的方法或如实施例2所述的组合，其中所述第一MBM包含具有表28所示的CD22_HA22-CD58双特异性分子的氨基酸序列的多肽。

[2569] 1313.如实施例1所述的方法或如实施例2所述的组合，其中所述第一MBM包含具有表28所示的CD22_65-CD58双特异性分子的氨基酸序列的多肽。

[2570] 1314.如实施例1所述的方法或如实施例2所述的组合，其中所述第一MBM包含具有表28所示的CD22_M971-CD58双特异性分子的氨基酸序列的多肽。

[2571] 1315.如实施例1所述的方法或如实施例2所述的组合，其中所述第一MBM包含具有表28所示的CD22_HA22 CD2双特异性分子的氨基酸序列的多肽。

[2572] 1316.如实施例1所述的方法或如实施例2所述的组合，其中所述第一MBM包含具有表28所示的CD22_65-CD2双特异性分子的氨基酸序列的多肽。

[2573] 1317.如实施例1所述的方法或如实施例2所述的组合，其中所述第一MBM包含具有表28所示的CD22_M971-CD2双特异性分子的氨基酸序列的多肽。

[2574] 1318.如实施例1所述的方法或如实施例2所述的组合,其中所述第一MBM包含具有表28所示的CD20_1-CD58双特异性分子的氨基酸序列的多肽。

[2575] 1319.如实施例1所述的方法或如实施例2所述的组合,其中所述第一MBM包含具有表28所示的CD20_1-CD2_2双特异性分子的氨基酸序列的多肽。

[2576] 1320.如实施例1所述的方法或如实施例2所述的组合,其中所述第一MBM包含具有表29所示的MSLN_SS1-CD58双特异性分子的氨基酸序列的多肽。

[2577] 1321.如实施例1所述的方法或如实施例2所述的组合,其中所述第一MBM包含具有表29所示的MSLN_M5-CD58双特异性分子的氨基酸序列的多肽。

[2578] 1322.如实施例1所述的方法或如实施例2所述的组合,其中所述第一MBM包含具有表29所示的MSLN_SS1-CD2双特异性分子的氨基酸序列的多肽。

[2579] 1323.如实施例1所述的方法或如实施例2所述的组合,其中所述第一MBM包含具有表29所示的MSLN_M5-CD2双特异性分子的氨基酸序列的多肽。

[2580] 1324.如实施例1所述的方法或如实施例2所述的组合,其中所述第一MBM包含具有表30A所示的CD2xCD20 BBM双特异性分子的氨基酸序列的多肽。

[2581] 1325.如实施例1所述的方法或如实施例2所述的组合或如实施例1312至1324中任一项所述的方法或组合,其中所述第二MBM包含具有表28所示的CD22_HA22-CD3双特异性分子的氨基酸序列的多肽。

[2582] 1326.如实施例1所述的方法或如实施例2所述的组合或如实施例1312至1324中任一项所述的方法或组合,其中所述第二MBM包含具有表28所示的CD22_M971-CD3双特异性分子的氨基酸序列的多肽。

[2583] 1327.如实施例1所述的方法或如实施例2所述的组合或如实施例1312至1324中任一项所述的方法或组合,其中所述第二MBM包含具有表28所示的CD22_M971-CD3双特异性分子的氨基酸序列的多肽。

[2584] 1328.如实施例1所述的方法或如实施例2所述的组合或如实施例1312至1324中任一项所述的方法或组合,其中所述第二MBM包含具有表29所示的MSLN_SS1-CD3-16nM双特异性分子的氨基酸序列的多肽。

[2585] 1329.如实施例1所述的方法或如实施例2所述的组合或如实施例1312至1324中任一项所述的方法或组合,其中所述第二MBM包含具有表29所示的MSLN_M5-CD3-16nM双特异性分子的氨基酸序列的多肽。

[2586] 1330.如实施例1所述的方法或如实施例2所述的组合或如实施例1312至1324中任一项所述的方法或组合,其中所述第二MBM包含具有表30B所示的CD3xCD19 BBM双特异性分子的氨基酸序列的多肽。

[2587] 1331.如实施例1至1330中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至药剂,任选地治疗剂、诊断剂、掩盖部分、可裂解部分或其任何组合。

[2588] 1332.如实施例1331所述的方法或组合,其中所述药剂是细胞毒性剂或细胞抑制剂。

[2589] 1333.如实施例1332所述的方法或组合,其中所述药剂是第7.12节中所述的药剂中的任一种。

[2590] 1334.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或

第二MBM缀合至放射性核素。

[2591] 1335.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至烷基化剂。

[2592] 1336.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至拓扑异构酶抑制剂,所述拓扑异构酶抑制剂任选地是拓扑异构酶I抑制剂或拓扑异构酶II抑制剂。

[2593] 1337.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至DNA损伤剂。

[2594] 1338.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至DNA嵌入剂,任选地是凹槽结合剂,诸如小凹槽结合剂。

[2595] 1339.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至RNA/DNA抗代谢物。

[2596] 1340.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至激酶抑制剂。

[2597] 1341.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至蛋白质合成抑制剂。

[2598] 1342.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂。

[2599] 1343.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至线粒体抑制剂,所述线粒体抑制剂任选地是线粒体中的磷酰基转移反应的抑制剂。

[2600] 1344.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至抗有丝分裂剂。

[2601] 1345.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至美登木素生物碱。

[2602] 1346.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至驱动蛋白抑制剂。

[2603] 1347.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至驱动蛋白样蛋白KIF11抑制剂。

[2604] 1348.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至V-ATP酶(液泡型H+-ATP酶)抑制剂。

[2605] 1349.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至促凋亡剂。

[2606] 1350.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至Bcl2(B细胞淋巴瘤2)抑制剂。

[2607] 1351.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至MCL1(骨髓细胞白血病1)抑制剂。

[2608] 1352.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至HSP90(热休克蛋白90)抑制剂。

[2609] 1353.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至IAP(凋亡抑制剂)抑制剂。

[2610] 1354.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至mTOR(雷帕霉素的机制靶标)抑制剂。

[2611] 1355.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至微管稳定剂。

[2612] 1356.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至微管去稳定剂。

[2613] 1357.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至奥瑞斯他汀。

[2614] 1358.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至多拉司他汀。

[2615] 1359.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至MetAP(甲硫氨酸氨基肽酶)。

[2616] 1360.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至CRM1(染色体维持蛋白1)抑制剂。

[2617] 1361.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至DPPIV(二肽基肽酶IV)抑制剂。

[2618] 1362.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至蛋白酶体抑制剂。

[2619] 1363.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至蛋白质合成抑制剂。

[2620] 1364.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至CDK2(细胞周期蛋白依赖性激酶2)抑制剂。

[2621] 1365.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至CDK9(细胞周期蛋白依赖性激酶9)抑制剂。

[2622] 1366.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至RNA聚合酶抑制剂。

[2623] 1367.如实施例1331至1333中任一项所述的方法或组合,其中所述第一MBM和/或第二MBM缀合至DHFR(二氢叶酸还原酶)抑制剂。

[2624] 1368.如实施例1331至1367中任一项所述的方法或组合,其中将所述药剂用接头附接至所述第一MBM和/或第二MBM,所述接头任选地是可切割的接头或不可切割的接头,例如在第7.12.2节中所述的接头。

[2625] 1369.如实施例1331至1368中任一项所述的方法或组合,其中所述细胞毒性剂或细胞抑制剂经由如第7.12.2节中所述的接头缀合至所述第一MBM和/或第二MBM。

[2626] 1370.如实施例1至1369中任一项所述的方法或组合,其中所述受试者患有增殖性疾病。

[2627] 1371.如实施例1370所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是癌症或癌前病状。

[2628] 1372.如实施例1370或1371所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是血液增殖

性疾病。

[2629] 1373.如实施例1372所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、慢性骨髓增殖性肿瘤、巨球蛋白血症、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤、或浆细胞样树突状细胞瘤。

[2630] 1374.如实施例1373所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是淋巴瘤。

[2631] 1375.如实施例1374所述的方法或组合,其中所述淋巴瘤是霍奇金氏淋巴瘤。

[2632] 1376.如实施例1375所述的方法或组合,其中所述霍奇金氏淋巴瘤是结节性硬化霍奇金氏淋巴瘤、混合细胞亚型霍奇金氏淋巴瘤、淋巴细胞富集或淋巴细胞优势的霍奇金氏淋巴瘤或淋巴细胞耗减霍奇金氏淋巴瘤。

[2633] 1377.如实施例1376所述的方法或组合,其中所述霍奇金氏淋巴瘤是结节硬化性霍奇金氏淋巴瘤。

[2634] 1378.如实施例1376所述的方法或组合,其中所述霍奇金氏淋巴瘤是混合细胞亚型霍奇金氏淋巴瘤。

[2635] 1379.如实施例1376所述的方法或组合,其中所述霍奇金氏淋巴瘤是淋巴细胞富集型或淋巴细胞优势型霍奇金氏淋巴瘤。

[2636] 1380.如实施例1376所述的方法或组合,其中所述霍奇金氏淋巴瘤是淋巴细胞耗减型霍奇金氏淋巴瘤。

[2637] 1381.如实施例1374所述的方法或组合,其中所述淋巴瘤是非霍奇金氏淋巴瘤。

[2638] 1382.如实施例1381所述的方法或组合,其中所述非霍奇金氏淋巴瘤是B细胞淋巴瘤或T细胞淋巴瘤。

[2639] 1383.如实施例1382所述的方法或组合,其中所述非霍奇金氏淋巴瘤是B细胞淋巴瘤。

[2640] 1384.如实施例1382所述的方法或组合,其中所述非霍奇金氏淋巴瘤是T细胞淋巴瘤。

[2641] 1385.如实施例1381所述的方法或组合,其中所述非霍奇金氏淋巴瘤是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)/小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤(瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症)、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、原发性纵隔大B细胞淋巴瘤、纵隔灰区淋巴瘤(MGZL)、脾边缘区B细胞淋巴瘤、MALT的结外边缘区B细胞淋巴瘤、结节边缘区B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)、成人T细胞淋巴瘤、血管中心性淋巴瘤、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、结外自然杀伤/T细胞淋巴瘤、肠病型肠T细胞淋巴瘤、前体T淋巴母细胞性淋巴瘤或未指明的外周T细胞淋巴瘤。

[2642] 1386.如实施例1385所述的方法或组合,其中所述非霍奇金氏淋巴瘤是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。

[2643] 1387.如实施例1385所述的方法或组合,其中所述非霍奇金氏淋巴瘤是滤泡性淋巴瘤。

[2644] 1388.如实施例1385所述的方法或组合,其中所述非霍奇金氏淋巴瘤是慢性淋巴细胞性白血病(CLL)/小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)。

[2645] 1389.如实施例1385所述的方法或组合,其中所述非霍奇金氏淋巴瘤是套细胞淋

巴瘤(MCL)、边缘区淋巴瘤。

[2646] 1390.如实施例1385所述的方法或组合,其中所述非霍奇金氏淋巴瘤是伯基特淋巴瘤。

[2647] 1391.如实施例1385所述的方法或组合,其中所述非霍奇金氏淋巴瘤是淋巴浆细胞性淋巴瘤(瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症)。

[2648] 1392.如实施例1385所述的方法或组合,其中所述非霍奇金氏淋巴瘤是原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤。

[2649] 1393.如实施例1385所述的方法或组合,其中所述非霍奇金氏淋巴瘤是原发性纵隔大B细胞淋巴瘤。

[2650] 1394.如实施例1385所述的方法或组合,其中所述非霍奇金氏淋巴瘤是纵隔灰区淋巴瘤(MGZL)。

[2651] 1395.如实施例1385所述的方法或组合,其中所述非霍奇金氏淋巴瘤是脾边缘区B细胞淋巴瘤。

[2652] 1396.如实施例1385所述的方法或组合,其中所述非霍奇金氏淋巴瘤是MALT的结外边缘区B细胞淋巴瘤。

[2653] 1397.如实施例1385所述的方法或组合,其中所述非霍奇金氏淋巴瘤是结节边缘区B细胞淋巴瘤。

[2654] 1398.如实施例1385所述的方法或组合,其中所述非霍奇金氏淋巴瘤是原发性渗出性淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)。

[2655] 1399.如实施例1385所述的方法或组合,其中所述非霍奇金氏淋巴瘤是成人T细胞淋巴瘤。

[2656] 1400.如实施例1385所述的方法或组合,其中所述非霍奇金氏淋巴瘤是血管中心性淋巴瘤。

[2657] 1401.如实施例1385所述的方法或组合,其中所述非霍奇金氏淋巴瘤是血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤。

[2658] 1402.如实施例1385所述的方法或组合,其中所述非霍奇金氏淋巴瘤是皮肤T细胞淋巴瘤。

[2659] 1403.如实施例1385所述的方法或组合,其中所述非霍奇金氏淋巴瘤是结外自然杀伤细胞/T细胞淋巴瘤。

[2660] 1404.如实施例1385所述的方法或组合,其中所述非霍奇金氏淋巴瘤是肠病型肠T细胞淋巴瘤。

[2661] 1405.如实施例1385所述的方法或组合,其中所述非霍奇金氏淋巴瘤是前体T淋巴母细胞性淋巴瘤。

[2662] 1406.如实施例1385所述的方法或组合,其中所述非霍奇金氏淋巴瘤是未指明的外周T细胞淋巴瘤。

[2663] 1407.如实施例1373所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是白血病。

[2664] 1408.如实施例1407所述的方法或组合,其中所述白血病是B细胞急性淋巴性白血病(BALL)、T细胞急性淋巴性白血病(TALL)、急性淋巴性白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、慢性髓细胞性白血病(CML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、B细胞慢性淋巴细胞性白

血病(B-CLL)、B细胞幼淋巴细胞白血病(B-PLL)、毛细胞白血病、前体B淋巴母细胞白血病(PB-LBL)、大颗粒淋巴细胞白血病、前体T淋巴母细胞白血病(T-LBL)、或T细胞慢性淋巴细胞性白血病/幼淋巴细胞白血病(T-CLL/PLL)。

[2665] 1409.如实施例1408所述的方法或组合,其中所述白血病是B细胞急性淋巴性白血病(BALL)。

[2666] 1410.如实施例1408所述的方法或组合,其中所述白血病是T细胞急性淋巴性白血病(TALL)。

[2667] 1411.如实施例1408所述的方法或组合,其中所述白血病是急性淋巴性白血病(ALL)。

[2668] 1412.如实施例1408所述的方法或组合,其中所述白血病是急性髓性白血病(AML)。

[2669] 1413.如实施例1408所述的方法或组合,其中所述白血病是慢性髓细胞性白血病(CML)。

[2670] 1414.如实施例1408所述的方法或组合,其中所述白血病是慢性淋巴细胞性白血病(CLL)。

[2671] 1415.如实施例1408所述的方法或组合,其中所述白血病是B细胞慢性淋巴细胞性白血病(B-CLL)。

[2672] 1416.如实施例1408所述的方法或组合,其中所述白血病是B细胞幼淋巴细胞白血病(B-PLL)。

[2673] 1417.如实施例1408所述的方法或组合,其中所述白血病是毛细胞白血病。

[2674] 1418.如实施例1408所述的方法或组合,其中所述白血病是前体B淋巴母细胞白血病(PB-LBL)。

[2675] 1419.如实施例1408所述的方法或组合,其中所述白血病是大颗粒淋巴细胞白血病。

[2676] 1420.如实施例1408所述的方法或组合,其中所述白血病是前体T淋巴母细胞白血病(T-LBL)。

[2677] 1421.如实施例1408所述的方法或组合,其中所述白血病是T细胞慢性淋巴细胞性白血病/幼淋巴细胞白血病(T-CLL/PLL)。

[2678] 1422.如实施例1373所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是多发性骨髓瘤。

[2679] 1423.如实施例1373所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是慢性骨髓增殖性肿瘤。

[2680] 1424.如实施例1373所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是巨球蛋白血症。

[2681] 1425.如实施例1373所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是骨髓增生异常综合征。

[2682] 1426.如实施例1373所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤。

[2683] 1427.如实施例1373所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是浆细胞样树突状细胞瘤。

[2684] 1428.如实施例1370或1371所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是肾上腺皮

质癌、肛门癌、阑尾癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、支气管肿瘤、原发灶不明癌、宫颈癌、脊索瘤、结肠癌、结肠直肠癌、胚胎性肿瘤、子宫内膜癌、室管膜瘤、食管癌、鼻腔神经胶质瘤、尤因氏肉瘤、眼癌、恶性纤维组织细胞瘤、生殖细胞瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠道类癌瘤、胃肠道间质瘤、妊娠滋养细胞疾病、胶质瘤、头颈癌、心脏癌、HER2+癌、下咽癌、卡波西肉瘤、肾癌、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、喉癌、唇和口腔癌、肝癌、肺癌、间皮瘤、原发不明的转移性鳞状细胞颈癌、涉及NUT基因的中线道癌、口癌、鼻腔癌、鼻咽癌、成神经细胞瘤、口咽癌、卵巢癌、胰腺癌、鼻旁窦癌、副神经节瘤、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、垂体癌、胸膜肺母细胞瘤、前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌、肾盂和输尿管癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌样瘤、唾液腺癌、皮肤癌、小肠癌、软组织肉瘤、脊髓肿瘤、胃癌、畸胎瘤、睾丸癌、咽喉癌、胸腺瘤、胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、阴道癌、外阴癌、或肾母细胞瘤。

[2685] 1429.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是肾上腺皮质癌。

[2686] 1430.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是肛门癌。

[2687] 1431.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是阑尾癌。

[2688] 1432.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是胆管癌。

[2689] 1433.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是膀胱癌。

[2690] 1434.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是骨癌。

[2691] 1435.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是脑癌。

[2692] 1436.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是乳腺癌。

[2693] 1437.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是支气管肿瘤。

[2694] 1438.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是原发灶不明癌。

[2695] 1439.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是宫颈癌。

[2696] 1440.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是脊索瘤。

[2697] 1441.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是结肠癌。

[2698] 1442.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是结肠直肠癌。

[2699] 1443.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是胚胎性肿瘤。

[2700] 1444.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是子宫内膜癌。

[2701] 1445.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是室管膜瘤。

[2702] 1446.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是食道癌。

[2703] 1447.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是鼻腔神经胶质瘤。

[2704] 1448.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是尤因氏肉瘤。

[2705] 1449.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是眼癌。

[2706] 1450.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是恶性纤维组织细胞瘤。

[2707] 1451.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是生殖细胞瘤。

[2708] 1452.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是胆囊癌。

[2709] 1453.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是胃癌(gastric cancer)。

[2710] 1454.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是胃肠道类癌瘤。

[2711] 1455.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是胃肠道间质瘤。

[2712] 1456.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是妊娠滋养细胞疾病。

[2713] 1457.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是胶质瘤。

[2714] 1458.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是头颈癌。

[2715] 1459.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是心脏癌。

[2716] 1460.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是HER2+癌症。

[2717] 1461.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是下咽癌。

[2718] 1462.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是卡波西肉瘤。

[2719] 1463.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是肾癌。

[2720] 1464.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是朗格汉斯细胞组织细胞增生症。

[2721] 1465.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是喉癌。

[2722] 1466.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是唇和口腔癌。

[2723] 1467.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是肝癌。

[2724] 1468.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是肺癌。

[2725] 1469.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是间皮瘤。

[2726] 1470.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是原发不明的转移性鳞状细胞颈癌。

[2727] 1471.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是涉及NUT基因的中线道癌。

[2728] 1472.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是口癌。

[2729] 1473.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是鼻腔癌。

[2730] 1474.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是鼻咽癌。

[2731] 1475.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是成神经细胞瘤。

[2732] 1476.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是口咽癌。

[2733] 1477.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是卵巢癌。

[2734] 1478.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是胰腺癌。

[2735] 1479.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是鼻旁窦癌。

[2736] 1480.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是副神经节瘤。

[2737] 1481.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是甲状旁腺癌。

[2738] 1482.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是阴茎癌。

[2739] 1483.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是咽癌。

[2740] 1484.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是垂体癌。

[2741] 1485.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是胸膜肺母细胞瘤。

[2742] 1486.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是前列腺癌。

[2743] 1487.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是直肠癌。

[2744] 1488.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是肾细胞癌。

[2745] 1489.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是肾盂和输尿管癌。

[2746] 1490.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是视网膜母细胞瘤。

[2747] 1491.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是横纹肌样瘤。

[2748] 1492.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是唾液腺癌。

[2749] 1493.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是皮肤癌。

[2750] 1494.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是小肠癌。

[2751] 1495.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是软组织肉瘤。

[2752] 1496.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是脊髓肿瘤。

[2753] 1497.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是胃癌(stomach cancer)。

[2754] 1498.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是畸胎瘤。

[2755] 1499.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是睾丸癌。

[2756] 1500.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是咽喉癌。

[2757] 1501.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是胸腺瘤。

[2758] 1502.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是胸腺癌。

[2759] 1503.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是甲状腺癌。

[2760] 1504.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是尿道癌。

[2761] 1505.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是子宫癌。

[2762] 1506.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是阴道癌。

[2763] 1507.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是外阴癌。

[2764] 1508.如实施例1428所述的方法或组合,其中所述增殖性疾病是肾母细胞瘤。

[2765] 1509.如实施例1至1369中任一项所述的方法或组合,其中所述受试者患有自身免疫病症。

[2766] 1510.如实施例1509所述的方法或组合,其中所述自身免疫病症是系统性红斑狼疮(SLE)、干燥综合征、硬皮病、类风湿性关节炎(RA)、幼年特发性关节炎、移植物抗宿主病、皮肌炎、I型糖尿病、桥本氏甲状腺炎、格雷夫斯病、爱迪生氏病、乳糜泻、克罗恩病、恶性贫血、寻常型天疱疮、白癜风、自身免疫溶血性贫血、特发性血小板减少性紫癜、巨细胞动脉炎、重症肌无力、多发性硬化症(MS)(例如复发缓解型多发性硬化症(RRMS))、肾小球肾炎、肺出血肾炎综合征、大疱性类天疱疮、溃疡性结肠炎、格巴二氏综合征、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病、抗磷脂综合征、发作性睡病、结节病、或韦格纳氏肉芽肿病。

[2767] 1511.如实施例1510所述的方法或组合,其中所述自身免疫病症是系统性红斑狼疮(SLE)。

[2768] 1512.如实施例1510所述的方法或组合,其中所述自身免疫病症是干燥综合征。

[2769] 1513.如实施例1510所述的方法或组合,其中所述自身免疫病症是硬皮病。

[2770] 1514.如实施例1510所述的方法或组合,其中所述自身免疫病症是类风湿性关节炎(RA)。

[2771] 1515.如实施例1510所述的方法或组合,其中所述自身免疫病症是幼年特发性关节炎。

[2772] 1516.如实施例1510所述的方法或组合,其中所述自身免疫病症是移植物抗宿主病。

[2773] 1517.如实施例1510所述的方法或组合,其中所述自身免疫病症是皮肌炎。

[2774] 1518.如实施例1510所述的方法或组合,其中所述自身免疫病症是I型糖尿病。

[2775] 1519.如实施例1510所述的方法或组合,其中所述自身免疫病症是桥本氏甲状腺炎。

[2776] 1520.如实施例1510所述的方法或组合,其中所述自身免疫病症是格雷夫斯病。

[2777] 1521.如实施例1510所述的方法或组合,其中所述自身免疫病症是爱迪生氏病。

[2778] 1522.如实施例1510所述的方法或组合,其中所述自身免疫病症是乳糜泻。

[2779] 1523.如实施例1510所述的方法或组合,其中所述自身免疫病症是克罗恩病。

[2780] 1524.如实施例1510所述的方法或组合,其中所述自身免疫病症是恶性贫血。

[2781] 1525.如实施例1510所述的方法或组合,其中所述自身免疫病症是寻常型天疱疮。

[2782] 1526.如实施例1510所述的方法或组合,其中所述自身免疫病症是白癜风。

[2783] 1527.如实施例1510所述的方法或组合,其中所述自身免疫病症是自身免疫溶血性贫血。

[2784] 1528.如实施例1510所述的方法或组合,其中所述自身免疫病症是特发性血小板减少性紫癜。

[2785] 1529.如实施例1510所述的方法或组合,其中所述自身免疫病症是巨细胞动脉炎。

[2786] 1530.如实施例1510所述的方法或组合,其中所述自身免疫病症是重症肌无力。

[2787] 1531.如实施例1510所述的方法或组合,其中所述自身免疫病症是多发性硬化症(MS)。

[2788] 1532.如实施例1531所述的方法或组合,其中所述自身免疫病症是复发缓解型MS(RRMS)。

[2789] 1533.如实施例1510所述的方法或组合,其中所述自身免疫病症是肾小球肾炎。

[2790] 1534.如实施例1510所述的方法或组合,其中所述自身免疫病症是肺出血肾炎综合征。

[2791] 1535.如实施例1510所述的方法或组合,其中所述自身免疫病症是大疱性类天疱疮。

[2792] 1536.如实施例1510所述的方法或组合,其中所述自身免疫病症是溃疡性结肠炎。

[2793] 1537.如实施例1510所述的方法或组合,其中所述自身免疫病症是格巴二氏综合征。

[2794] 1538.如实施例1510所述的方法或组合,其中所述自身免疫病症是慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病。

[2795] 1539.如实施例1510所述的方法或组合,其中所述自身免疫病症是抗磷脂综合征。

[2796] 1540.如实施例1510所述的方法或组合,其中所述自身免疫病症是发作性睡病。

[2797] 1541.如实施例1510所述的方法或组合,其中所述自身免疫病症是结节病。

[2798] 1542.如实施例1510所述的方法或组合,其中所述自身免疫病症是韦格纳氏肉芽肿病。

[2799] 1543.如实施例1至1542中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述受试者施用一种或多种另外的药剂和/或疗法,任选地其中所述一种或多种另外的药剂和/或疗法包括手术、化疗、抗体、辐射、肽疫苗、类固醇、细胞毒素、蛋白酶体抑制剂、免疫调节药物(例如IMiD)、BH3模拟物、细胞因子疗法、干细胞移植或其任何组合。

[2800] 1544.一种试剂盒,其包含如实施例1至1369中任一项所述的第一MBM和如实施例1至1369中任一项所述的第二MBM。

[2801] 1545.如实施例1至1369中任一项所述的第一MBM。

[2802] 1546.如实施例1至1369中任一项所述的第二MBM。

[2803] 1547.一种第一MBM,其与第二MBM组合用于治疗患有增殖性疾病或自身免疫病症的受试者,其中所述第一MBM是如实施例1至1369中任一项所述的第一MBM,并且所述第二MBM是如实施例1至1369中任一项所述的第二MBM。

[2804] 1548.一种第二MBM,其与第一MBM组合用于治疗患有增殖性疾病或自身免疫病症的受试者,其中所述第一MBM是如实施例1至1369中任一项所述的第一MBM,并且所述第二MBM是如实施例1至1369中任一项所述的第二MBM。

[2805] 1549.如实施例1547所述使用的第一MBM或如实施例1548所述使用的第二MBM,其中所述增殖性疾病或自身免疫病症是如实施例1370至1542中任一项所述的增殖性疾病或自身免疫病症。

[2806] 1550.一种药物组合物,其包含如实施例1545所述的第一MBM和/或如实施例1546所述的第二MBM,以及赋形剂。

[2807] 1551.一种核酸或多种核酸,其编码如实施例1545所述的第一MBM或如实施例1546所述的第二MBM。

[2808] 1552.如实施例1551所述的一种或多种核酸,所述一种或多种核酸是DNA。

[2809] 1553.如实施例1551所述的一种或多种核酸,所述一种或多种核酸是mRNA。

[2810] 1554.一种细胞,其经工程化以表达如实施例1545所述的第一MBM或如实施例1546所述的第二MBM。

[2811] 1555.一种用一种或多种表达载体转染的细胞,所述表达载体包含在一种或多种启动子控制下的一种或多种编码如实施例1545所述的第一MBM或如实施例1546所述的第二MBM的核酸序列。

[2812] 1556.如实施例1554或实施例1555所述的细胞,其中所述MBM的表达处于诱导型启动子的控制之下。

[2813] 1557.如实施例1554至1556中任一项所述的细胞,其中所述MBM以可分泌的形式产生。

[2814] 1558.一种产生MBM的方法,所述方法包括:

[2815] (a)在所述MBM表达的条件下将如实施例1554至1557中任一项所述的细胞进行培养;以及

[2816] (b)从细胞培养物中回收所述MBM。

[2817] 1559.如实施例1545所述的第一MBM在制备用于治疗增殖性疾病或自身免疫病症的药物中的用途,其中所述药物用于与如实施例1546所述的第二MBM组合施用。

[2818] 1560.如实施例1546所述的第二MBM在制备用于治疗增殖性疾病或自身免疫病症的药物中的用途,其中所述药物用于与如实施例1545所述的第一MBM组合施用。

[2819] 1561.如实施例1559或1560所述的用途,其中所述增殖性疾病或自身免疫病症是如实施例1370至1542中任一项所述的增殖性疾病或自身免疫病症。

[2820] 10.通过引用并入

[2821] 本申请中引用的所有出版物、专利、专利申请和其他文献出于所有目的通过引用以其全文并入本文中，其程度如同每个单独的出版物、专利、专利申请或其他文献出于所有目的被单独指出以通过引用并入。在本文并入的一个或多个参考文献和本披露的教导之间存在任何不一致的情况下，预期的是本说明书的教导。

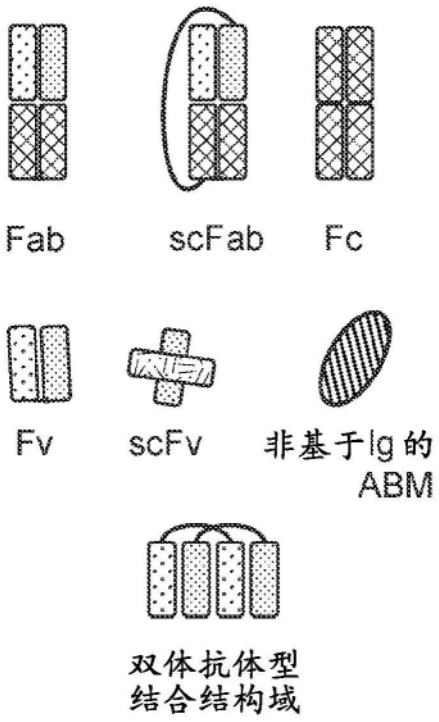


图1A

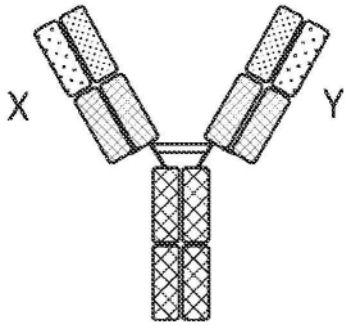


图1B

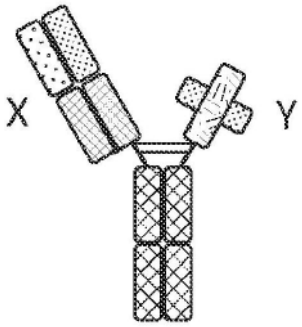


图1C

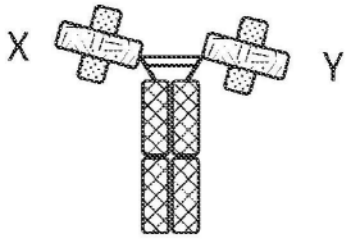


图1D

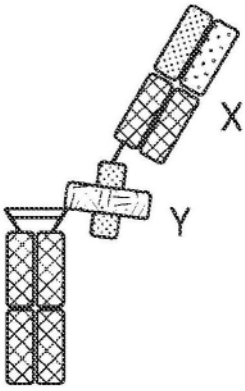


图1E

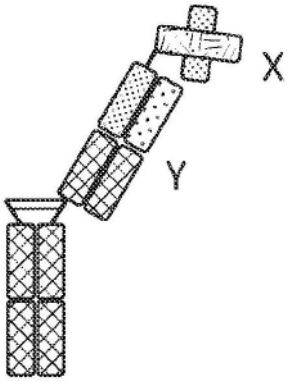


图1F

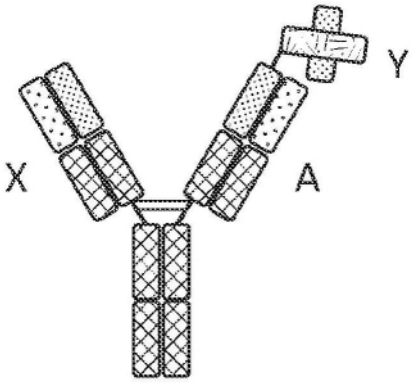


图1G

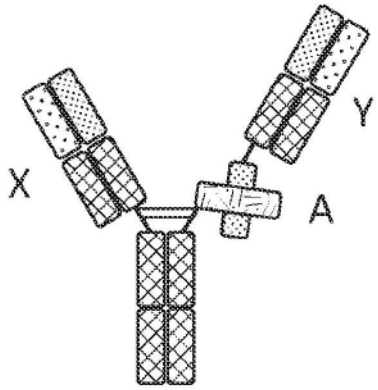


图1H

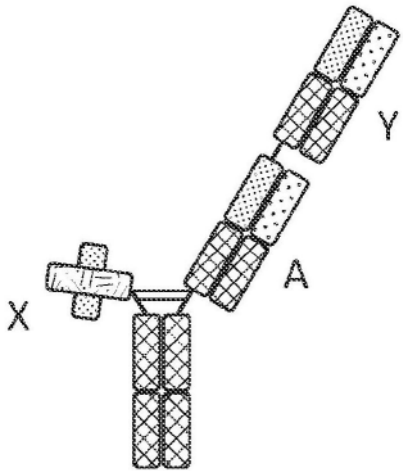


图1I

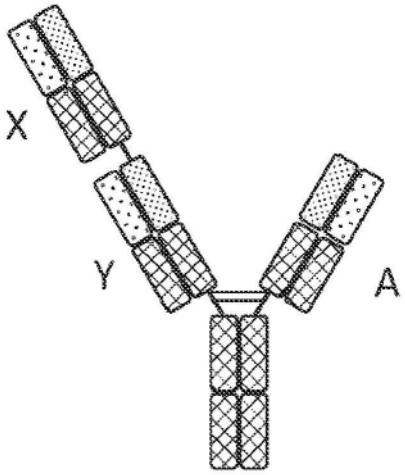


图1J

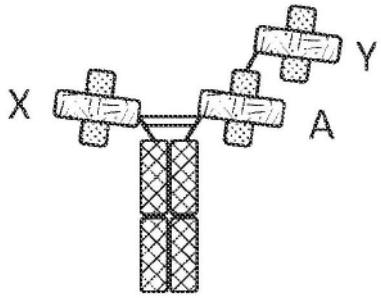


图1K

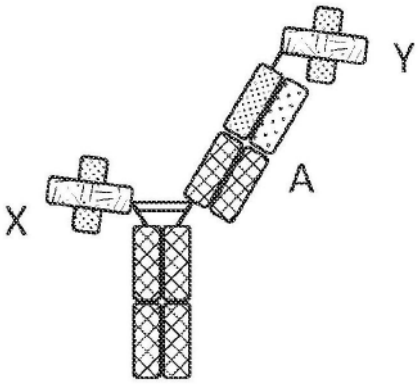


图1L

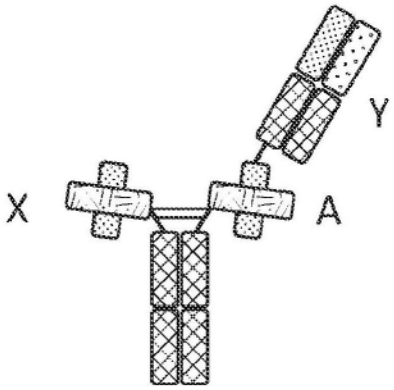


图1M

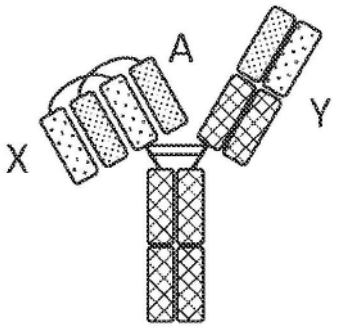


图1N

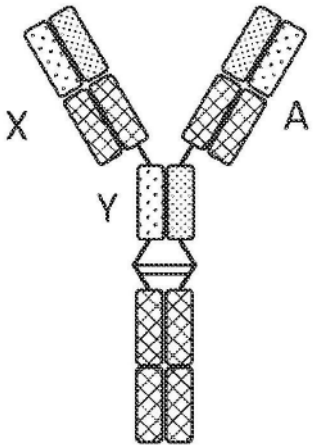


图1O

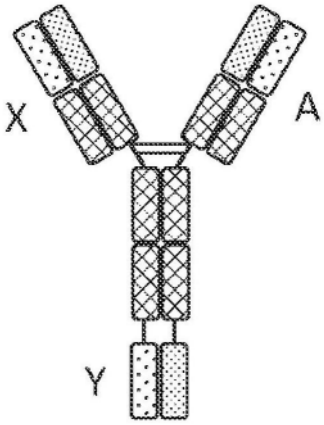


图1P

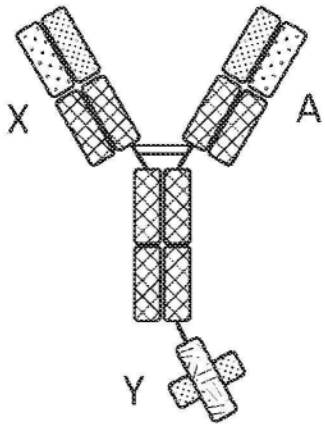


图1Q

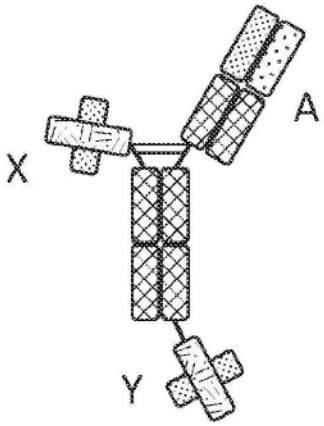


图1R

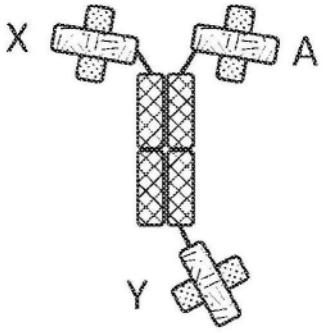


图1S

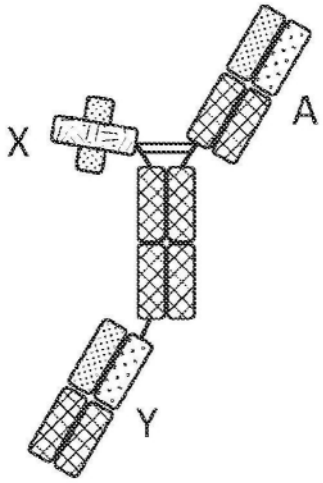


图1T

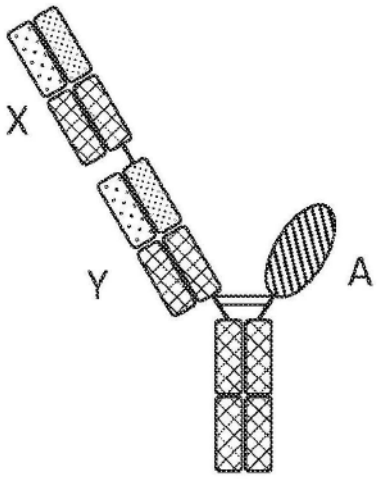


图1U

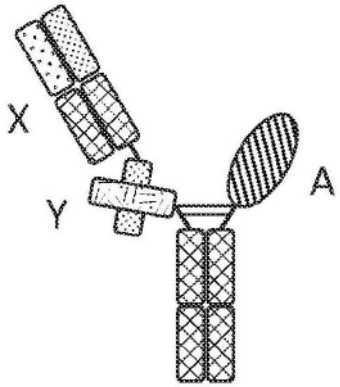


图1V

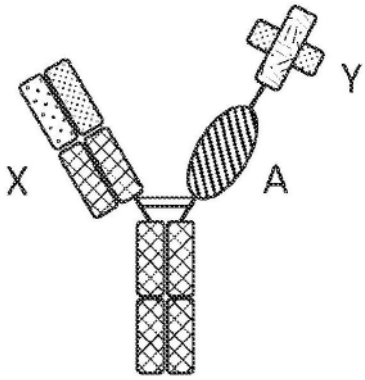


图1W

图1X

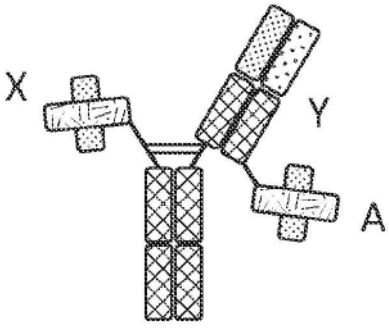


图1Y

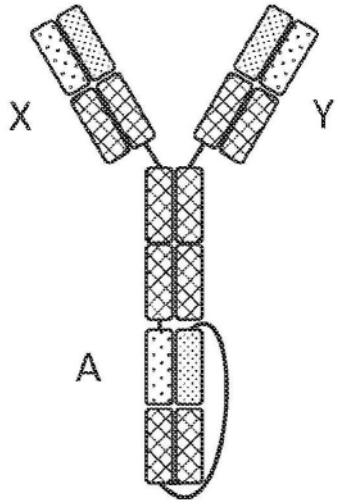


图1Z

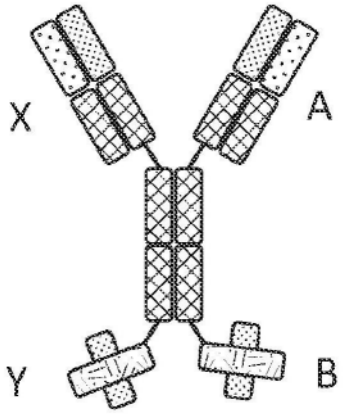


图1AA

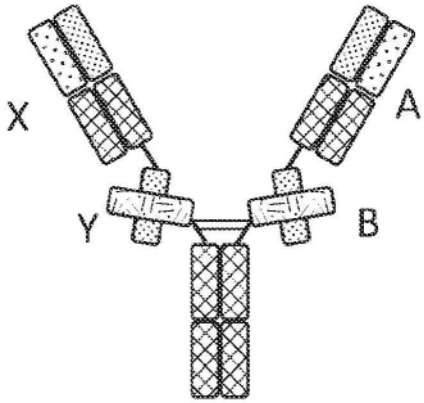


图1AB

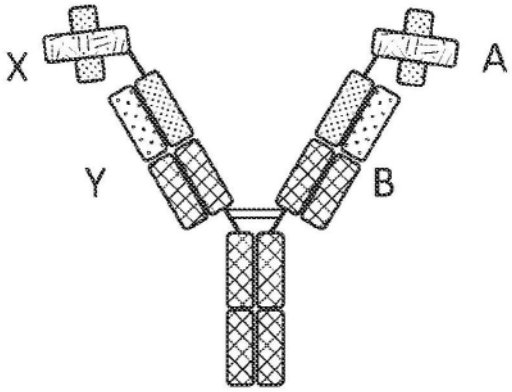


图1AC

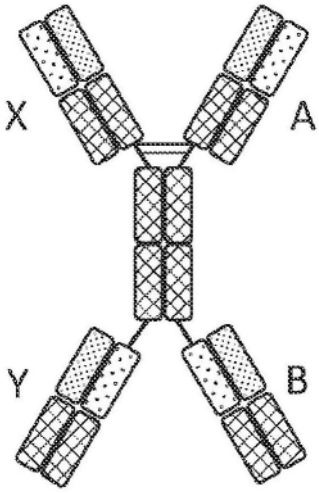


图1AD

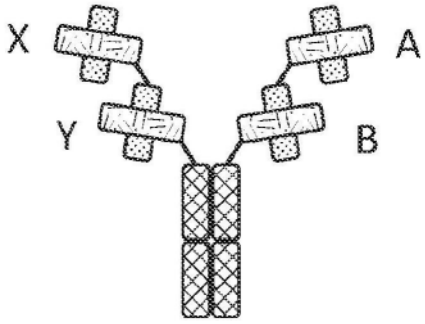


图1AE

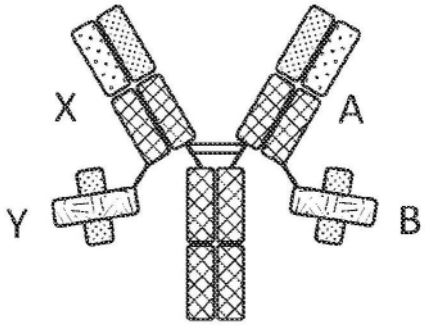


图1AF

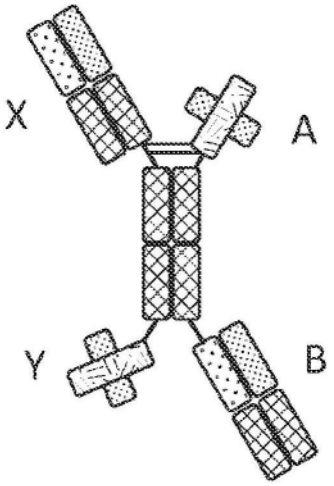


图1AG

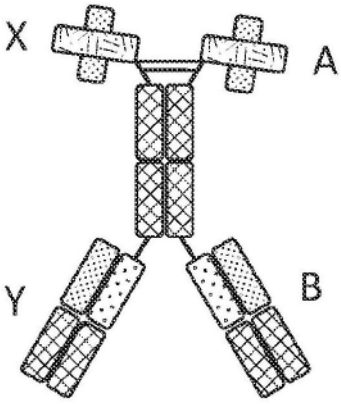


图1AH

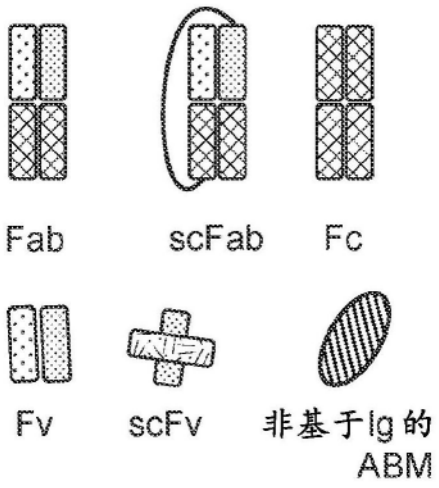


图2A

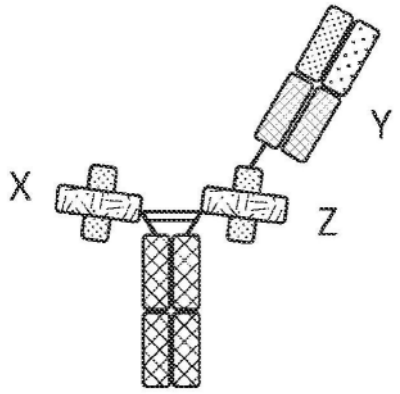


图2B

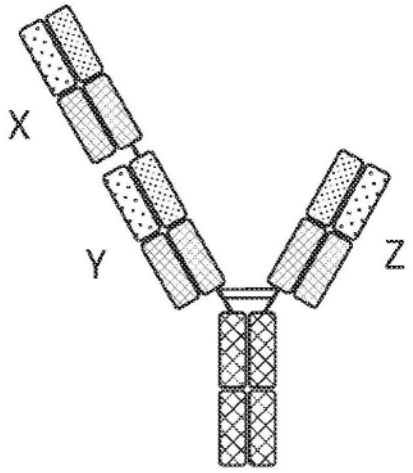


图2C

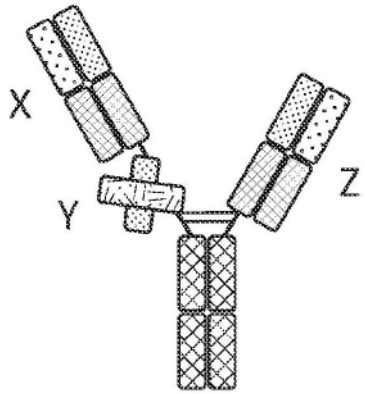


图2D

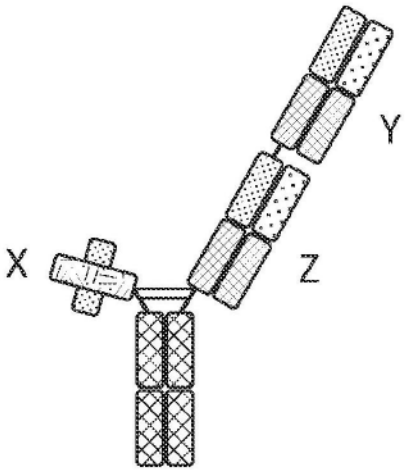


图2E

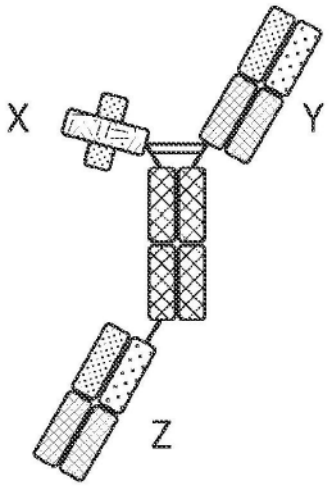


图2F

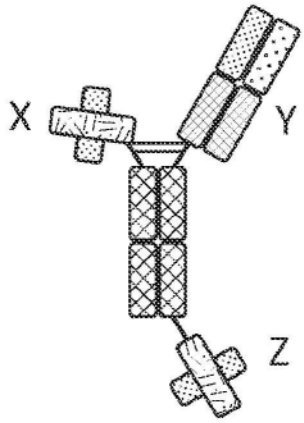


图2G

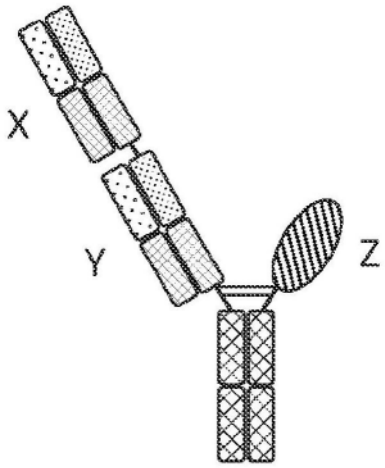


图2H

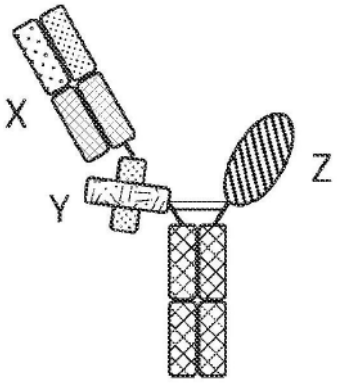


图2I

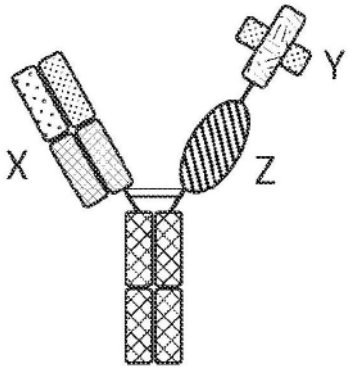


图2J

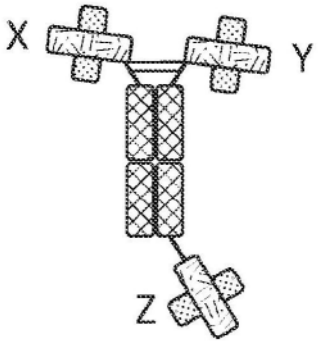


图2K

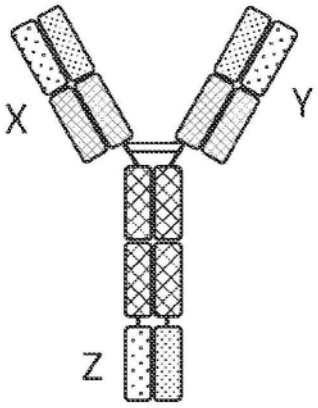


图2L

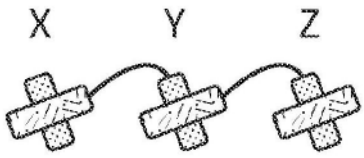


图2M

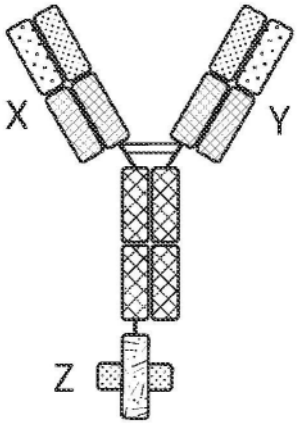


图2N

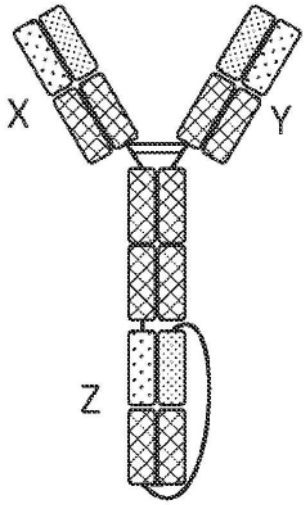


图2O

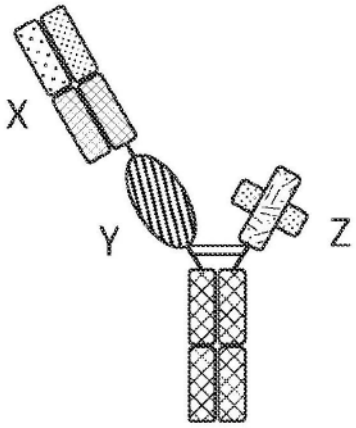


图2P

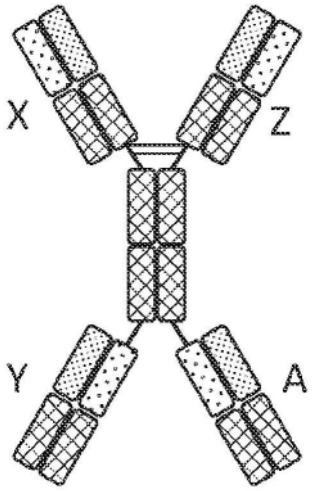


图2Q

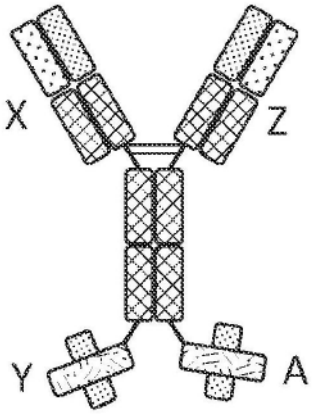


图2R

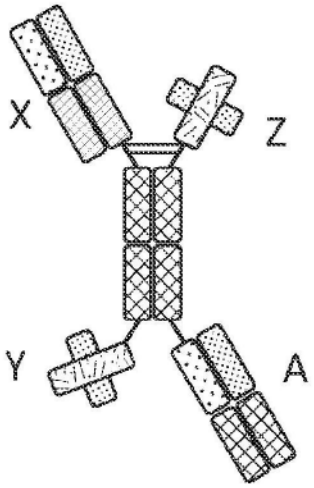


图2S

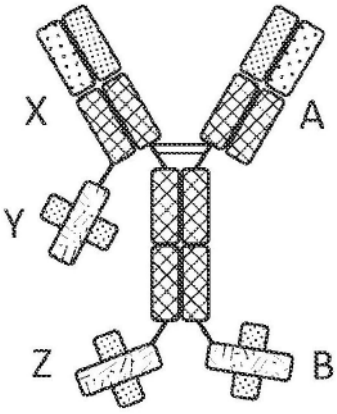


图2T

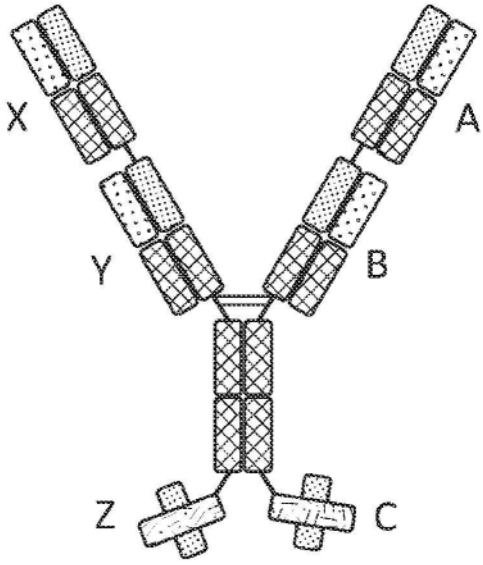


图2U

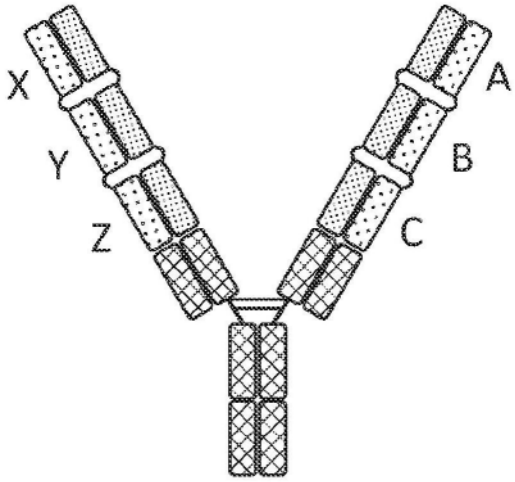


图2V

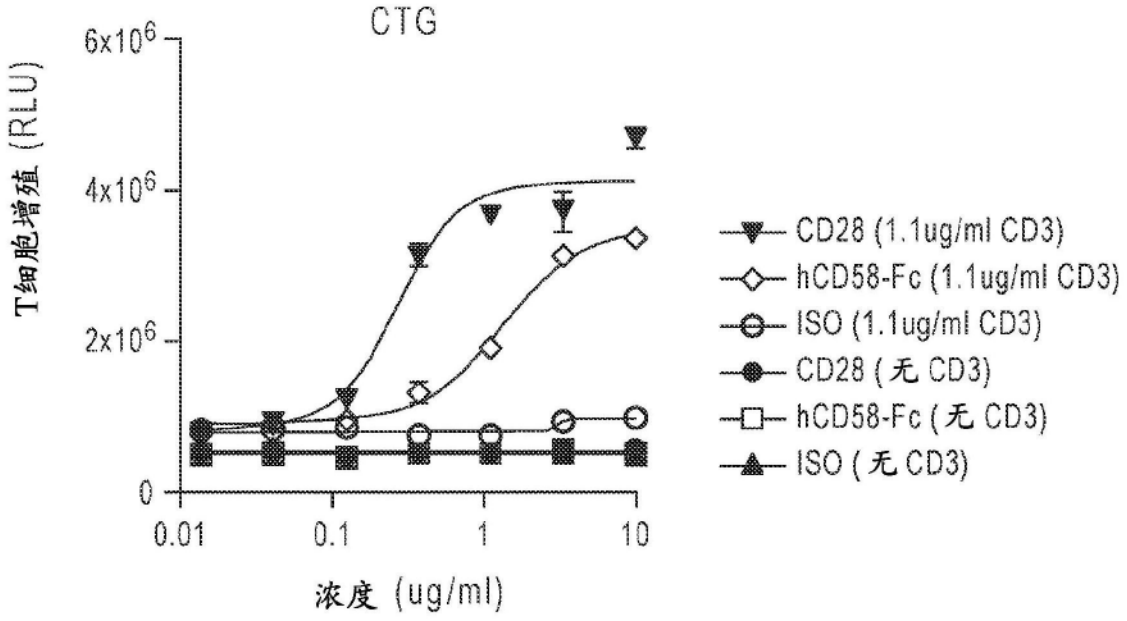

CTG
T细胞增殖 (RLU)
6x10^6
4x10^6
2x10^6
0
0.01
0.1
1
10
浓度 (ug/ml)
CD28 (1.1ug/ml CD3)
hCD58-Fc (1.1ug/ml CD3)
ISO (1.1ug/ml CD3)
CD28 (无 CD3)
hCD58-Fc (无 CD3)
ISO (无 CD3)

图3A

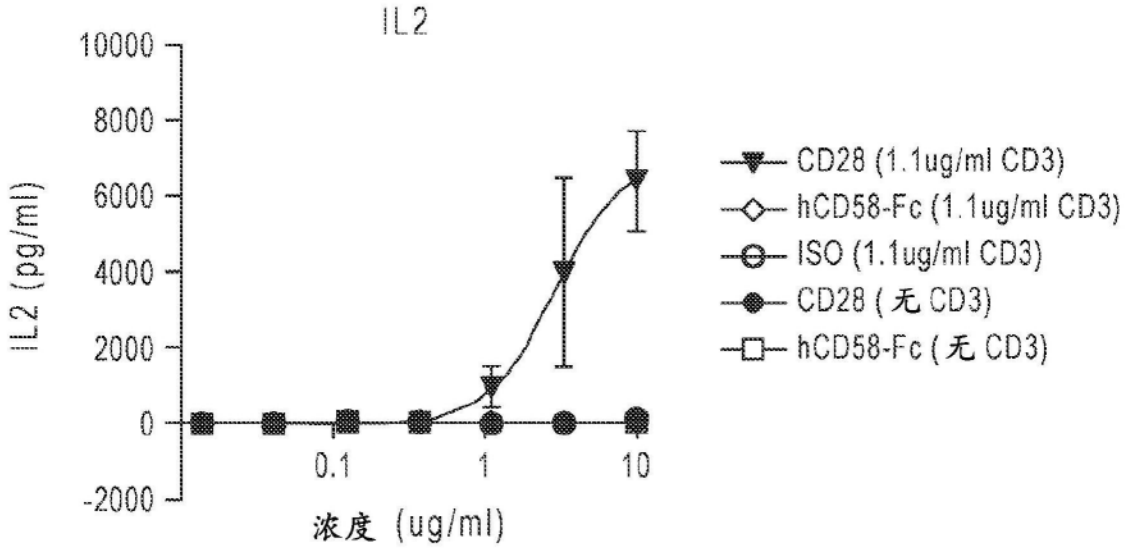

IL2
IL2 (pg/ml)
10000
8000
6000
4000
2000
0
-2000
0.1
1
10
浓度 (ug/ml)
CD28 (1.1ug/ml CD3)
hCD58-Fc (1.1ug/ml CD3)
ISO (1.1ug/ml CD3)
CD28 (无 CD3)
hCD58-Fc (无 CD3)

图3B

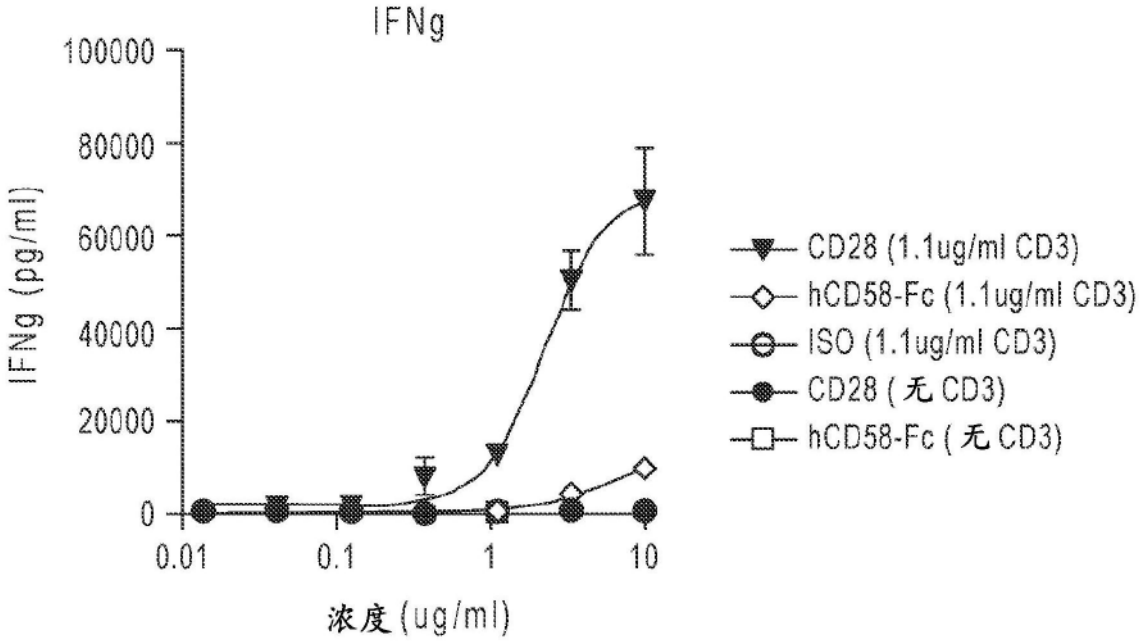

IFNg
IFNg (pg/ml)
100000
80000
60000
40000
20000
0
0.01
0.1
1
10
浓度 (ug/ml)
CD28 (1.1ug/ml CD3)
hCD58-Fc (1.1ug/ml CD3)
ISO (1.1ug/ml CD3)
CD28 (无 CD3)
hCD58-Fc (无 CD3)

图3C

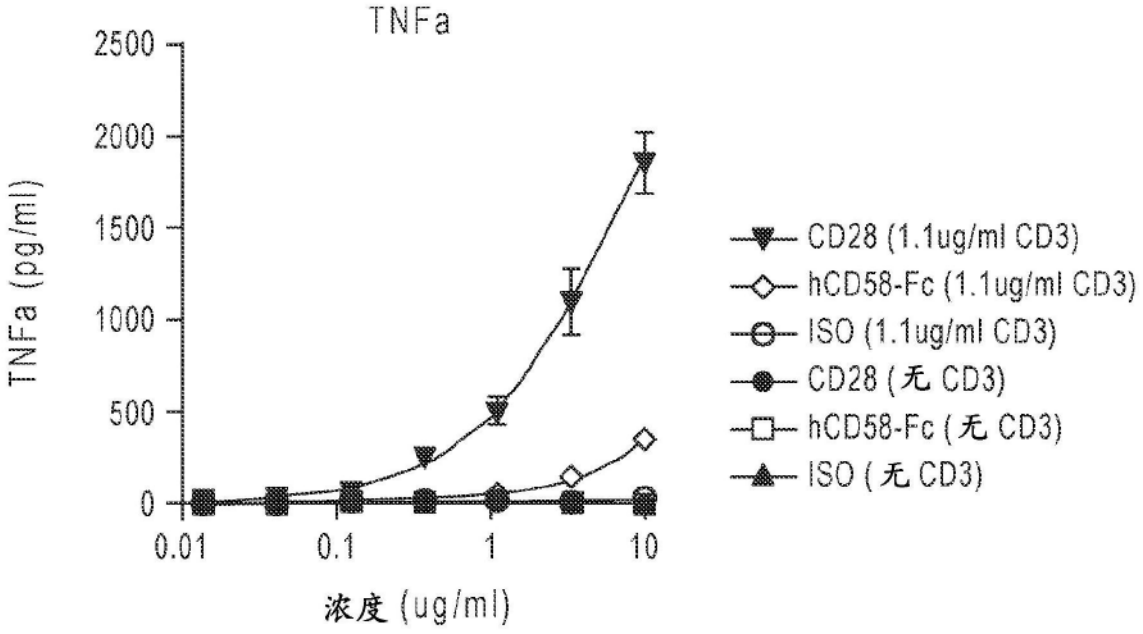

TNFa
TNFa (pg/ml)
2500
2000
1500
1000
500
0
0.01
0.1
1
10
浓度 (ug/ml)
CD28 (1.1ug/ml CD3)
hCD58-Fc (1.1ug/ml CD3)
ISO (1.1ug/ml CD3)
CD28 (无 CD3)
hCD58-Fc (无 CD3)
ISO (无 CD3)

图3D

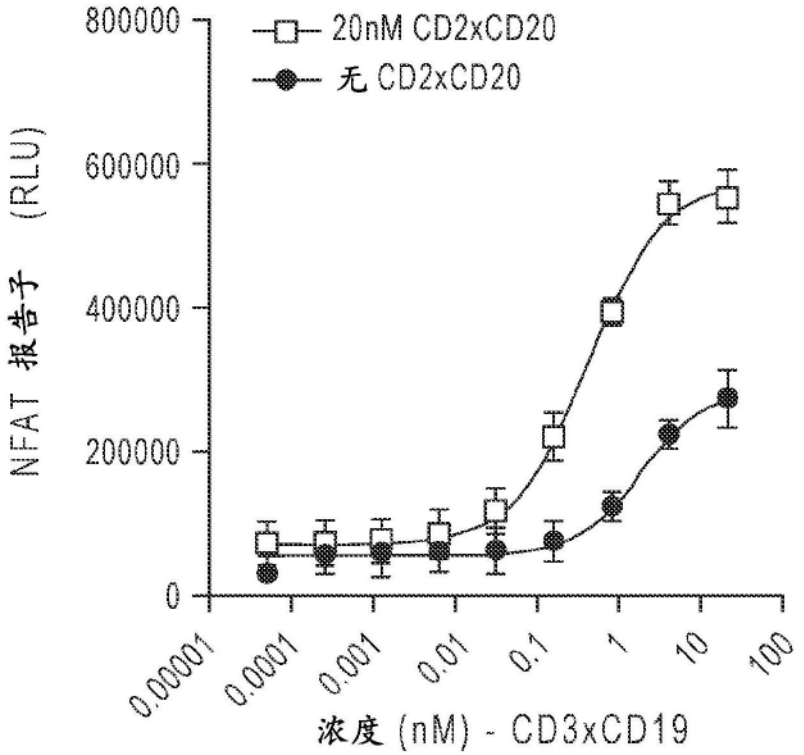

800000
600000
400000
200000
0
NFAT 报告子 (RLU)
20nM CD2xCD20
无 CD2xCD20
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
浓度 (nM) - CD3xCD19

图4A

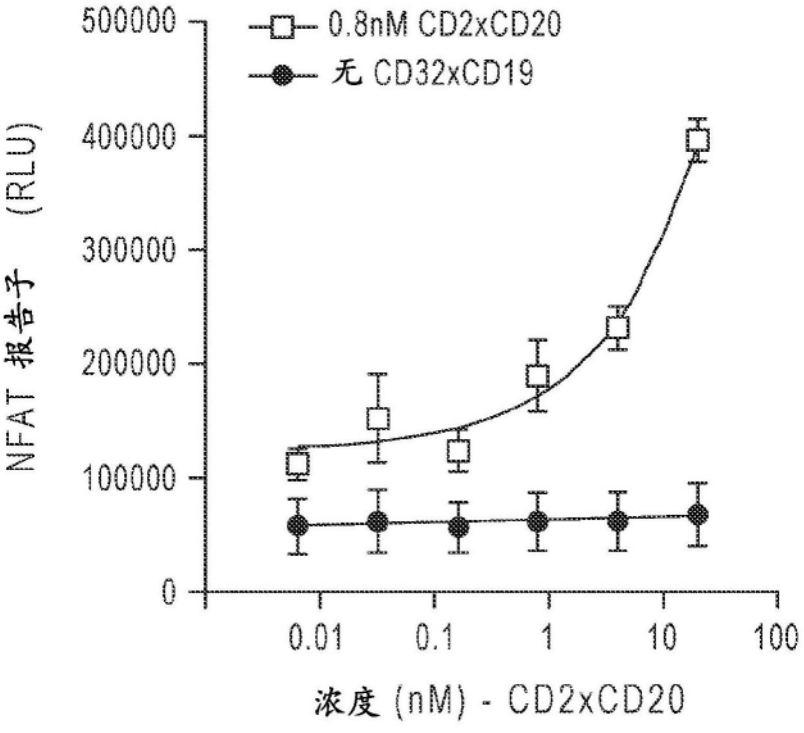

500000
400000
300000
200000
100000
0
NFAT 报告子 (RLU)
0.8nM CD2xCD20
无 CD32xCD19
0.01
0.1
1
10
100
浓度 (nM) - CD2xCD20

图4B

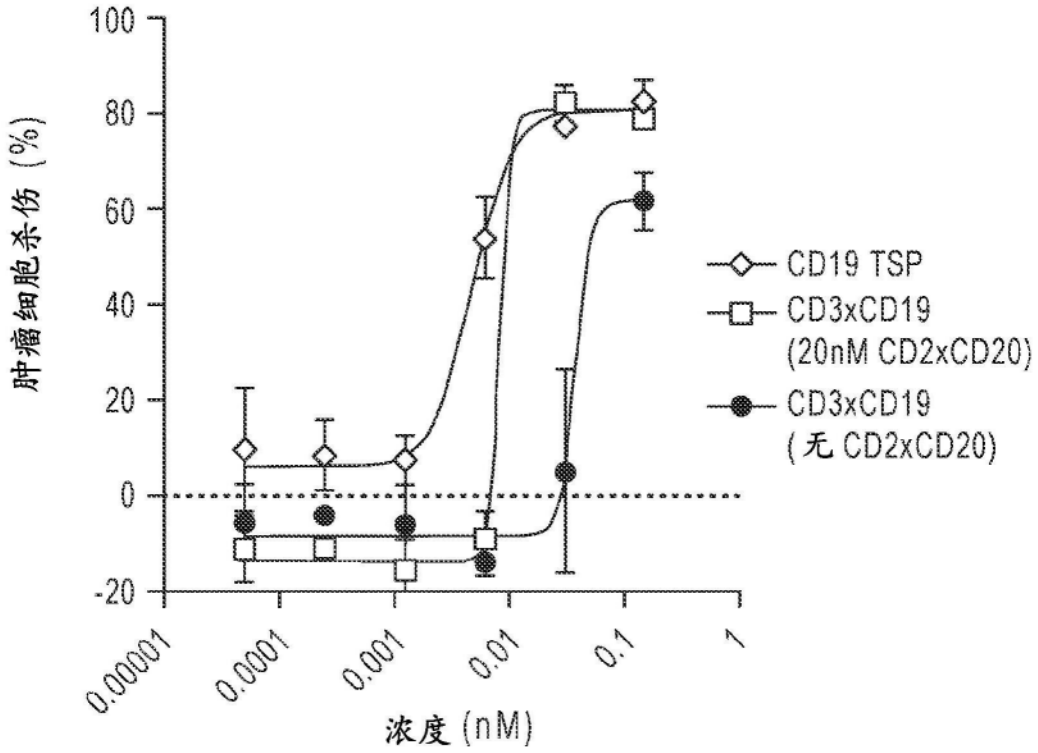

100
80
60
40
20
0
-20
肿瘤细胞杀伤 (%)
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
浓度 (nM)
CD19 TSP
CD3xCD19
(20nM CD2xCD20)
CD3xCD19
(无 CD2xCD20)

图5A

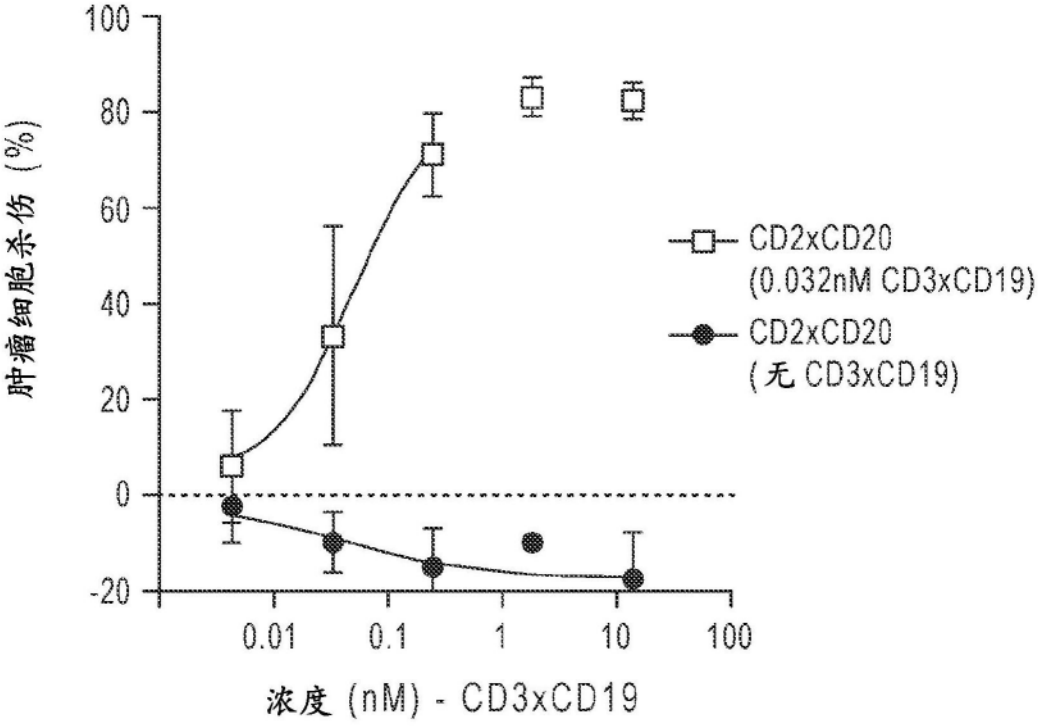

100
80
60
40
20
0
-20
肿瘤细胞杀伤 (%)
0.01
0.1
1
10
100
浓度 (nM) - CD3xCD19
CD2xCD20
(0.032nM CD3xCD19)
CD2xCD20
(无 CD3xCD19)

图5B