



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111051346 A

(43)申请公布日 2020.04.21

(21)申请号 201880049988.7

(22)申请日 2018.05.30

(30)优先权数据

62/513,393 2017.05.31 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.02.03

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/035082 2018.05.30

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/222685 EN 2018.12.06

(71)申请人 斯特库伯株式会社

地址 韩国首尔

(72)发明人 斯蒂芬·成汉·柳 奉永植

韩奎利 迈克尔·约瑟夫·苏拉斯

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 武晶晶

(51)Int.Cl.

C07K 16/28(2006.01)

G01N 33/574(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

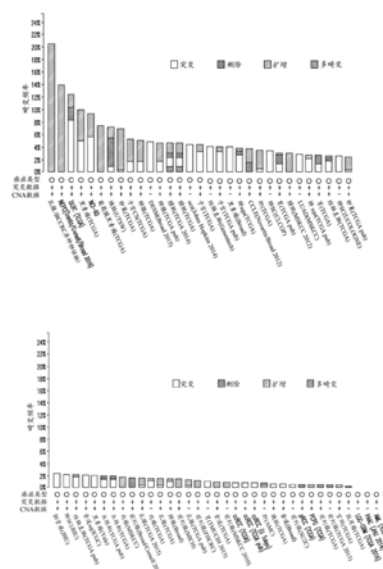
权利要求书9页 说明书166页
序列表94页 附图24页

(54)发明名称

使用免疫特异性结合BTN1A1的抗体和分子
治疗癌症的方法

(57)摘要

本文提供的是使用具有免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子,例如抗BTN1A1抗体治疗癌症的方法。这些分子包括具有免疫特异性结合糖基化的BTN1A1的抗原结合片段的那些,例如,抗糖基化的BTN1A1抗体。还包括的是具有免疫特异性结合BTN1A1二聚体的抗原结合片段的分子,例如,抗BTN1A1二聚体抗体。还提供的是治疗抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法抗性或非难治性癌症的方法。



1. 一种治疗对象中的抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法抗性或缺乏性癌症的方法,包括向所述对象施用治疗有效量的包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子。

2. 一种治疗对象中的癌症的方法,包括与放射疗法组合地向所述对象施用治疗有效量的包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子。

3. 权利要求2所述的方法,其中所述放射疗法是高剂量放射疗法。

4. 一种杀死对抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法有抗性的癌细胞或抑制其增殖的方法,包括使所述细胞接触有效量的包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子。

5. 一种治疗癌症的方法,包括

(i) 从患有所述癌症的对象获得包含癌细胞的样品;

(ii) 测定所述样品中BTN1A1的水平;

(iii) 如果所述样品中BTN1A1的水平高于或等于BTN1A1参考水平,将所述对象诊断为可能响应包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子,和

(iv) 向所述对象施用治疗有效量的所述包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子。

6. 一种治疗癌症的方法,包括

(i) 从患有所述癌症的对象获得包含癌细胞的样品;

(ii) 测定所述样品中PD-L1的水平;

(iii) 如果所述样品中PD-L1的水平低于或等于PD-L1参考水平,将所述对象诊断为可能响应包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子,和

(iv) 向所述对象施用治疗有效量的所述包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子。

7. 一种治疗抗PD1疗法或抗PD-L1疗法抗性或缺乏性癌症的方法,包括

(i) 从患有抗PD1疗法或抗PD-L1疗法抗性或缺乏性癌症的对象获得包含癌细胞的样品;

(ii) 测定所述样品中BTN1A1的水平;

(iii) 如果所述样品中BTN1A1的水平高于或等于BTN1A1参考水平,将所述对象诊断为可能响应包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子,和

(iv) 向所述对象施用治疗有效量的所述包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子。

8. 一种治疗抗PD1疗法或抗PD-L1疗法抗性或缺乏性癌症的方法,包括

(i) 从患有抗PD1疗法或抗PD-L1疗法抗性或缺乏性癌症的对象获得包含癌细胞的样品;

(ii) 测定所述样品中BTN1A1或PD-L1的水平;

(iii) 如果所述样品中BTN1A1的水平高于或等于BTN1A1参考水平,或如果所述样品中PD-L1的水平等于或低于PD-L1参考水平,将所述对象诊断为可能响应包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子,和

(iv) 向所述对象施用治疗有效量的所述包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子。

9. 一种治疗癌症的方法,包括

(i) 从患有所述癌症的对象获得包含癌细胞的样品；

(ii) 测定所述样品中BTN1A1和/或PD-L1的水平；

(iii) 如果所述样品中BTN1A1的水平高于或等于BTN1A1参考水平,和/或如果所述样品中PD-L1的水平等于或低于PD-L1参考水平,将所述对象诊断为可能响应包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子,和

(iv) 向所述对象施用治疗有效量的所述包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子。

10. 权利要求1到9的任一项所述的方法,其中所述癌症是抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法抗性或难治性癌症。

11. 权利要求1到9的任一项所述的方法,其中所述癌症是乳腺癌或肺部癌症。

12. 权利要求1到9的任一项所述的方法,其中所述癌症是乳腺癌或Lewis肺癌。

13. 权利要求1到9的任一项所述的方法,包括测定所述样品中BTN1A1的水平。

14. 权利要求1到9的任一项所述的方法,包括测定所述样品中PD-L1的水平。

15. 权利要求1到9的任一项所述的方法,包括测定所述样品中BTN1A1和PD-L1的水平。

16. 权利要求1到9的任一项所述的方法,其中如果所述样品中BTN1A1的水平高于BTN1A1参考水平,所述对象被诊断为可能响应包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子。

17. 权利要求1到9的任一项所述的方法,其中如果所述样品中PD-L1的水平低于PD-L1参考水平,所述对象被诊断为可能响应包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子。

18. 权利要求1到9的任一项所述的方法,其中如果所述样品中BTN1A1的水平高于BTN1A1参考水平以及如果PD-L1的水平低于PD-L1参考水平,所述对象被诊断为可能响应包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子。

19. 权利要求1到9的任一项所述的方法,其中测定所述样品中BTN1A1或PD-L1的水平包含通过免疫细胞化学分析组织样品中BTN1A1或PD-L1蛋白质的水平。

20. 权利要求1到9的任一项所述的方法,其中所述免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段相对于BTN1A1单体优先地结合BTN1A1二聚体。

21. 权利要求1到9的任一项所述的方法,其中所述免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子是STC810。

22. 权利要求1到9的任一项所述的方法,其中所述包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子是STC2714。

23. 一种治疗对象中的癌症的方法,包括向所述对象施用治疗有效量的包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子,以及治疗有效量的抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法。

24. 权利要求23所述的方法,包括施用抗PD-1疗法。

25. 权利要求23所述的方法,包括施用抗PD-L1疗法。

26. 权利要求23所述的方法,包括施用抗PD-1疗法和抗PD-L1疗法。

27. 权利要求23所述的方法,其中所述包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子与所述抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法配制在一起。

28. 权利要求23所述的方法,其中所述包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的

分子与所述抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法分开配制。

29. 权利要求23所述的方法,其中所述包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子与所述抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法在同一时间独立地施用或在时间间隔内分开施用,任选地继之以一个或更多个重复给药循环。

30. 权利要求23所述的方法,其中所述免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段相对于BTN1A1单体优先地结合BTN1A1二聚体。

31. 权利要求23所述的方法,其中所述免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子是STC810。

32. 权利要求23所述的方法,其中所述免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子是STC2714。

33. 权利要求1到32的任一项所述的方法,其中所述治疗产生选自如下的至少一个治疗效果:肿瘤尺寸的降低、随时间的转移性病变的数量降低、完全响应、部分响应、和稳定的疾病。

34. 权利要求2、3、5、6和9的任一项所述的方法,其中所述癌症是乳腺癌、神经内分泌的前列腺癌症(NEPC)、弥漫性大B细胞淋巴瘤、黑素瘤、来自国家癌症研究所癌症面板(NCI 60)的癌症、葡萄膜黑素瘤、胰腺癌症、卵巢癌症、子宫癌症、肺部腺癌、促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤、膀胱癌症、结肠直肠癌、肺部鳞状细胞癌、肝部癌症、肺部癌症、胃部癌症、胆管细胞癌、食道鳞状细胞癌、头颈部癌症、肉瘤、前列腺癌症、肝部癌症、胰腺癌症、嗜铬细胞瘤或副神经节瘤(PCPG)、宫颈癌症、胶质瘤、或急性骨髓性白血病(AML)。

35. 权利要求1、4、7、8、10或23的任一项所述的方法,其中所述抗PD-1疗法或所述抗PD-L1疗法包含抗PD-1或抗PD-L1抗体或抗体片段、或可溶的PD-1或PD-L1配体、或其Fc融合蛋白。

36. 权利要求1、4、7、8、10或23的任一项所述的方法,其中所述抗PD-1疗法包含纳武单抗(Opdivo)、派姆单抗(Keytruda)、匹迪珠单抗、AMP-514或AMP-224。

37. 权利要求1、4、7、8、10或23的任一项所述的方法,其中所述抗PD-1疗法包含国际申请NO. PCT/US2016/64394中提供的抗PD-1抗体。

38. 权利要求1、4、7、8、10或23的任一项所述的方法,其中所述抗PD-L1疗法包含YW243.55.S70、MPD13280A、MEDI-4736、MSB-0010718C或MDX-1105。

39. 权利要求1、4、7、8、10或23的任一项所述的方法,其中所述抗PD-L1疗法包含国际申请NO. PCT/US2016/024691和国际申请NO. PCT/US2017/024027中提供的抗体。

40. 权利要求1到39的任一项所述的方法,其中所述免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合糖基化的BTN1A1。

41. 权利要求1到40的任一项所述的方法,其中所述抗原结合片段相对于BTN1A1单体优先地结合BTN1A1二聚体。

42. 权利要求1到41的任一项所述的方法,其中所述包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子是STC810。

43. 权利要求1到42的任一项所述的方法,其中所述包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子是STC2714。

44. 权利要求1到43的任一项所述的方法,其中所述抗原结合片段包含:

(a) 重链可变 (V_H) 区, 其包含:

(1) 具有选自SEQ ID NO:7、10、13、16、35、38、41、44、63、66、69和72的氨基酸序列的V_H CDR1;

(2) 具有选自SEQ ID NO:8、11、14、17、36、39、42、45、64、67、70和73的氨基酸序列的V_H CDR2; 和

(3) 具有选自SEQ ID NO:9、12、15、18、37、40、43、46、65、68、71和74的氨基酸序列的V_H CDR3; 或

(b) 轻链可变 (V_L) 区, 其包含:

(1) 具有选自SEQ ID NO:19、22、25、28、47、50、53、56、75、78、81和84的氨基酸序列的V_L CDR1;

(2) 具有选自SEQ ID NO:20、23、26、29、48、51、54、57、76、79、82和85的氨基酸序列的V_L CDR2; 和

(3) 具有选自SEQ ID NO:21、24、27、30、49、52、55、58、77、80、83和86的氨基酸序列的V_L CDR3。

45. 权利要求44所述的方法, 其中所述抗原结合片段包含重链可变 (V_H) 区, 其包含:

(1) 具有选自SEQ ID NO:7、10、13、16、35、38、41、44、63、66、69和72的氨基酸序列的V_H CDR1;

(2) 具有选自SEQ ID NO:8、11、14、17、36、39、42、45、64、67、70和73的氨基酸序列的V_H CDR2; 和

(3) 具有选自SEQ ID NO:9、12、15、18、37、40、43、46、65、68、71和74的氨基酸序列的V_H CDR3。

46. 权利要求45所述的方法, 其中所述重链可变 (V_H) 区包含:

(a) (1) 具有SEQ ID NO:7、35或63的氨基酸序列的V_H CDR1;

(2) 具有SEQ ID NO:8、36或64的氨基酸序列的V_H CDR2; 和

(3) 具有SEQ ID NO:9、37或65的氨基酸序列的V_H CDR3;

(b) (1) 具有SEQ ID NO:10、38或66的氨基酸序列的V_H CDR1;

(2) 具有SEQ ID NO:11、39或67的氨基酸序列的V_H CDR2; 和

(3) 具有SEQ ID NO:12、40或68的氨基酸序列的V_H CDR3;

(c) (1) 具有SEQ ID NO:13、41或69的氨基酸序列的V_H CDR1;

(2) 具有SEQ ID NO:14、42或70的氨基酸序列的V_H CDR2; 和

(3) 具有SEQ ID NO:15、43或71的氨基酸序列的V_H CDR3;

或

(d) (1) 具有SEQ ID NO:16、44或72的氨基酸序列的V_H CDR1;

(2) 具有SEQ ID NO:17、45或73的氨基酸序列的V_H CDR2; 和

(3) 具有SEQ ID NO:18、46或74的氨基酸序列的V_H CDR3。

47. 权利要求46所述的方法, 其中所述重链可变 (V_H) 区包含SEQ ID NO:3、31或59的氨基酸序列。

48. 权利要求44所述的方法, 其中所述抗原结合片段包含轻链可变 (V_L) 区, 其包含:

(1) 具有选自SEQ ID NO:19、22、25、28、47、50、53、56、75、78、81和84的氨基酸序列的V_L

CDR1;

(2) 具有选自SEQ ID NO:20、23、26、29、48、51、54、57、76、79、82和85的氨基酸序列的V_L CDR2;和

(3) 具有选自SEQ ID NO:21、24、27、30、49、52、55、58、77、80、83和86的氨基酸序列的V_L CDR3。

49. 权利要求48所述的方法,其中所述轻链可变(V_L)区包含:

(a) (1) 具有SEQ ID NO:19、47或75的氨基酸序列的V_L CDR1;

(2) 具有SEQ ID NO:20、48或76的氨基酸序列的V_L CDR2;和

(3) 具有SEQ ID NO:21、49或77的氨基酸序列的V_L CDR3;

(b) (1) 具有SEQ ID NO:22、50或78的氨基酸序列的V_L CDR1;

(2) 具有SEQ ID NO:23、51或79的氨基酸序列的V_L CDR2;和

(3) 具有SEQ ID NO:24、52或80的氨基酸序列的V_L CDR3;

(c) (1) 具有SEQ ID NO:25、53或81的氨基酸序列的V_L CDR1;

(2) 具有SEQ ID NO:26、54或82的氨基酸序列的V_L CDR2;和

(3) 具有SEQ ID NO:27、55或83的氨基酸序列的V_L CDR3;

或

(d) (1) 具有SEQ ID NO:28、56或84的氨基酸序列的V_L CDR1;

(2) 具有SEQ ID NO:29、57或85的氨基酸序列的V_L CDR2;和

(3) 具有SEQ ID NO:30、58或86的氨基酸序列的V_L CDR3。

50. 权利要求49所述的方法,其中所述轻链可变(V_L)区包含SEQ ID NO:5、33、61、89、117或145的氨基酸序列。

51. 权利要求49所述的方法,其中所述抗原结合片段包含:

(a) 重链可变(V_H)区,其包含:

(1) 具有选自SEQ ID NO:7、10、13、16、35、38、41、44、63、66、69和72的氨基酸序列的V_H CDR1;

(2) 具有选自SEQ ID NO:8、11、14、17、36、39、42、45、64、67、70和73的氨基酸序列的V_H CDR2;和

(3) 具有选自SEQ ID NO:9、12、15、18、37、40、43、46、65、68、71和74的氨基酸序列的V_H CDR3;和

(b) 轻链可变(V_L)区,其包含:

(1) 具有选自SEQ ID NO:19、22、25、28、47、50、53、56、75、78、81或84的氨基酸序列的V_L CDR1;

(2) 具有选自SEQ ID NO:20、23、26、29、48、51、54、57、76、79、82或85的氨基酸序列的V_L CDR2;和

(3) 具有选自SEQ ID NO:21、24、27、30、49、52、55、58、77、80、83或86的氨基酸序列的V_L CDR3。

52. 权利要求51所述的方法,其中所述抗原结合片段包含:

(i) (a) 重链可变(V_H)区,其包含:

(1) 具有SEQ ID NO:7、35或63的氨基酸序列的V_H CDR1;

(2) 具有SEQ ID NO:8、36或64的氨基酸序列的V_H CDR2;和

(3) 具有SEQ ID NO:9、37或65的氨基酸序列的V_H CDR3;和

(b) 轻链可变 (V_L) 区,其包含:

(1) 具有SEQ ID NO:19、47或75的氨基酸序列的V_L CDR1;

(2) 具有SEQ ID NO:20、48或76的氨基酸序列的V_L CDR2;和

(3) 具有SEQ ID NO:21、49或77的氨基酸序列的V_L CDR3;

(ii) (a) 重链可变 (V_H) 区,其包含:

(1) 具有SEQ ID NO:10、38或66的氨基酸序列的V_H CDR1;

(2) 具有SEQ ID NO:11、39或67的氨基酸序列的V_H CDR2;和

(3) 具有SEQ ID NO:12、40或68的氨基酸序列的V_H CDR3;和

(b) 轻链可变 (V_L) 区,其包含:

(1) 具有SEQ ID NO:22、50或78的氨基酸序列的V_L CDR1;

(2) 具有SEQ ID NO:23、51或79的氨基酸序列的V_L CDR2;和

(3) 具有SEQ ID NO:24、52或80的氨基酸序列的V_L CDR3;

(iii) (a) 重链可变 (V_H) 区,其包含:

(1) 具有SEQ ID NO:13、41或69的氨基酸序列的V_H CDR1;

(2) 具有SEQ ID NO:14、42或70的氨基酸序列的V_H CDR2;和

(3) 具有SEQ ID NO:15、43或71的氨基酸序列的V_H CDR3;和

(b) 轻链可变 (V_L) 区,其包含:

(1) 具有SEQ ID NO:25、53或81的氨基酸序列的V_L CDR1;

(2) 具有SEQ ID NO:26、54或82的氨基酸序列的V_L CDR2;和

(3) 具有SEQ ID NO:27、55或83的氨基酸序列的V_L CDR3;或

(iv) (a) 重链可变 (V_H) 区,其包含:

(1) 具有SEQ ID NO:16、44或72的氨基酸序列的V_H CDR1;

(2) 具有SEQ ID NO:17、45或73的氨基酸序列的V_H CDR2;和

(3) 具有SEQ ID NO:18、46或74的氨基酸序列的V_H CDR3;和

(b) 轻链可变 (V_L) 区,其包含:

(1) 具有SEQ ID NO:28、56或84的氨基酸序列的V_L CDR1;

(2) 具有SEQ ID NO:29、57或85的氨基酸序列的V_L CDR2;和

(3) 具有SEQ ID NO:30、58或86的氨基酸序列的V_L CDR3。

53. 权利要求52所述的方法,其中所述V_H区包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列和所述V_L区包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列。

54. 权利要求52所述的方法,其中所述V_H区包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列和所述V_L区包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列。

55. 权利要求52所述的方法,其中所述V_H区包含SEQ ID NO:59的氨基酸序列和所述V_L区包含SEQ ID NO:61的氨基酸序列。

56. 权利要求52所述的方法,其中所述包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子选自STC703、STC810和STC820、或其人源化变体。

57. 权利要求52所述的方法,其中所述包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的

分子选自STC703和STC810、或其人源化变体。

58. 权利要求52所述的方法, 其中所述包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子是STC810或其人源化变体。

59. 权利要求1到43的任一项所述的方法, 其中所述抗原结合片段包含:

(a) 重链可变 (V_H) 区, 其包含:

- (1) 具有选自SEQ ID NO:225、228、231和234的氨基酸序列的 V_H CDR1;
- (2) 具有选自SEQ ID NO:226、229、232和235的氨基酸序列的 V_H CDR2; 和
- (3) 具有选自SEQ ID NO:227、230、233和236的氨基酸序列的 V_H CDR3; 或

(b) 轻链可变 (V_L) 区, 其包含:

- (1) 具有选自SEQ ID NO:237、240、243和246的氨基酸序列的 V_L CDR1;
- (2) 具有选自SEQ ID NO:238、241、244和247的氨基酸序列的 V_L CDR2; 和
- (3) 具有选自SEQ ID NO:239、242、245和248的氨基酸序列的 V_L CDR3。

60. 权利要求59所述的方法, 其中所述抗原结合片段包含重链可变 (V_H) 区, 其包含:

- (1) 具有选自SEQ ID NO:225、228、231和234的氨基酸序列的 V_H CDR1;
- (2) 具有选自SEQ ID NO:226、229、232和235的氨基酸序列的 V_H CDR2; 和
- (3) 具有选自SEQ ID NO:227、230、233和236的氨基酸序列的 V_H CDR3。

61. 权利要求60所述的方法, 其中所述重链可变 (V_H) 区包含:

- (a) (1) 具有SEQ ID NO:225的氨基酸序列的 V_H CDR1;
- (2) 具有SEQ ID NO:226的氨基酸序列的 V_H CDR2; 和
- (3) 具有SEQ ID NO:227的氨基酸序列的 V_H CDR3;
- (b) (1) 具有SEQ ID NO:228或284或氨基酸序列的 V_H CDR1;
- (2) 具有SEQ ID NO:229的氨基酸序列的 V_H CDR2; 和
- (3) 具有SEQ ID NO:230的氨基酸序列的 V_H CDR3;
- (c) (1) 具有SEQ ID NO:231的氨基酸序列的 V_H CDR1;
- (2) 具有SEQ ID NO:232的氨基酸序列的 V_H CDR2; 和
- (3) 具有SEQ ID NO:233的氨基酸序列的 V_H CDR3; 或
- (d) (1) 具有SEQ ID NO:234的氨基酸序列的 V_H CDR1;
- (2) 具有SEQ ID NO:235的氨基酸序列的 V_H CDR2; 和
- (3) 具有SEQ ID NO:236的氨基酸序列的 V_H CDR3。

62. 权利要求61所述的方法, 其中所述重链可变 (V_H) 区包含SEQ ID NO:221的氨基酸序列。

63. 权利要求59所述的方法, 其中所述抗原结合片段包含轻链可变 (V_L) 区, 其包含:

- (1) 具有选自SEQ ID NO:237、240、243和246的氨基酸序列的 V_L CDR1;
- (2) 具有选自SEQ ID NO:238、241、244和247的氨基酸序列的 V_L CDR2; 和
- (3) 具有选自SEQ ID NO:239、242、245和248的氨基酸序列的 V_L CDR3。

64. 权利要求63所述的方法, 其中所述轻链可变 (V_L) 区包含:

- (a) (1) 具有SEQ ID NO:237的氨基酸序列的 V_L CDR1;
- (2) 具有SEQ ID NO:238的氨基酸序列的 V_L CDR2; 和
- (3) 具有SEQ ID NO:239的氨基酸序列的 V_L CDR3;

- (b) (1) 具有SEQ ID NO:240的氨基酸序列的V_L CDR1;
- (2) 具有SEQ ID NO:241的氨基酸序列的V_L CDR2;和
- (3) 具有SEQ ID NO:242的氨基酸序列的V_L CDR3;
- (c) (1) 具有SEQ ID NO:243的氨基酸序列的V_L CDR1;
- (2) 具有SEQ ID NO:244的氨基酸序列的V_L CDR2;和
- (3) 具有SEQ ID NO:245的氨基酸序列的V_L CDR3;或
- (d) (1) 具有SEQ ID NO:246的氨基酸序列的V_L CDR1;
- (2) 具有SEQ ID NO:247的氨基酸序列的V_L CDR2;和
- (3) 具有SEQ ID NO:248的氨基酸序列的V_L CDR3。

65. 权利要求64所述的方法, 其中所述轻链可变 (V_L) 区包含SEQ ID NO:223的氨基酸序列。

66. 权利要求64所述的方法, 其中所述抗原结合片段包含:

- (a) 重链可变 (V_H) 区, 其包含:
 - (1) 具有选自SEQ ID NO:225、228、231和234的氨基酸序列的V_H CDR1;
 - (2) 具有选自SEQ ID NO:226、229、232和235的氨基酸序列的V_H CDR2;和
 - (3) 具有选自SEQ ID NO:227、230、233和236的氨基酸序列的V_H CDR3;和
- (b) 轻链可变 (V_L) 区, 其包含:
 - (1) 具有选自SEQ ID NO:237、240、243和246的氨基酸序列的V_L CDR1;
 - (2) 具有选自SEQ ID NO:238、241、244和247的氨基酸序列的V_L CDR2;和
 - (3) 具有选自SEQ ID NO:239、242、245和248的氨基酸序列的V_L CDR3。

67. 权利要求66所述的方法, 其中所述抗原结合片段包含:

- (i) (a) 重链可变 (V_H) 区, 其包含:
 - (1) 具有SEQ ID NO:225的氨基酸序列的V_H CDR1;
 - (2) 具有SEQ ID NO:226的氨基酸序列的V_H CDR2;和
 - (3) 具有SEQ ID NO:227的氨基酸序列的V_H CDR3;和
- (b) 轻链可变 (V_L) 区, 其包含:
 - (1) 具有SEQ ID NO:237的氨基酸序列的V_L CDR1;
 - (2) 具有SEQ ID NO:238的氨基酸序列的V_L CDR2;和
 - (3) 具有SEQ ID NO:239的氨基酸序列的V_L CDR3;
- (ii) (a) 重链可变 (V_H) 区, 其包含:
 - (1) 具有SEQ ID NO:228的氨基酸序列的V_H CDR1;
 - (2) 具有SEQ ID NO:229的氨基酸序列的V_H CDR2;和
 - (3) 具有SEQ ID NO:230的氨基酸序列的V_H CDR3;和
- (b) 轻链可变 (V_L) 区, 其包含:
 - (1) 具有SEQ ID NO:240的氨基酸序列的V_L CDR1;
 - (2) 具有SEQ ID NO:241的氨基酸序列的V_L CDR2;和
 - (3) 具有SEQ ID NO:242的氨基酸序列的V_L CDR3;
- (iii) (a) 重链可变 (V_H) 区, 其包含:
 - (1) 具有SEQ ID NO:231的氨基酸序列的V_H CDR1;

(2) 具有SEQ ID NO:232的氨基酸序列的V_H CDR2;和

(3) 具有SEQ ID NO:233的氨基酸序列的V_H CDR3;和

(b) 轻链可变 (V_L) 区,其包含:

(1) 具有SEQ ID NO:243的氨基酸序列的V_L CDR1;

(2) 具有SEQ ID NO:244的氨基酸序列的V_L CDR2;和

(3) 具有SEQ ID NO:245的氨基酸序列的V_L CDR3;或

(iv) (a) 重链可变 (V_H) 区,其包含:

(1) 具有SEQ ID NO:234的氨基酸序列的V_H CDR1;

(2) 具有SEQ ID NO:235的氨基酸序列的V_H CDR2;和

(3) 具有SEQ ID NO:236的氨基酸序列的V_H CDR3;和

(b) 轻链可变 (V_L) 区,其包含:

(1) 具有SEQ ID NO:246的氨基酸序列的V_L CDR1;

(2) 具有SEQ ID NO:247的氨基酸序列的V_L CDR2;和

(3) 具有SEQ ID NO:248的氨基酸序列的V_L CDR3。

68. 权利要求67所述的方法,其中所述V_H区包含SEQ ID NO:221的氨基酸序列和所述V_L区包含SEQ ID NO:223的氨基酸序列。

69. 权利要求67所述的方法,其中所述包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子是STC2714或其人源化变体。

70. 权利要求1-42的任一项所述的方法,其中所述结合BTN1A1以剂量依赖性方式竞争性地阻断权利要求39到53的任一项的所述分子与BTN1A1的结合。

71. 权利要求1-70的任一项所述的方法,其中所述包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子以不超过1 μ M的解离常数 (K_D) 结合糖基化的BTN1A1。

72. 权利要求1-71的任一项所述的方法,其中所述包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子以不超过500nM、不超过400nM、不超过300nM、不超过200nM、不超过100nM、不超过50nM、不超过10nM、或不超过5nM的解离常数 (K_D) 结合糖基化的BTN1A1。

73. 权利要求1-72的任一项所述的方法,其中所述包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子以不超过1 μ M的解离常数 (K_D) 结合BTN1A1二聚体。

74. 权利要求1-73的任一项所述的方法,其中所述包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子以不超过500nM、不超过400nM、不超过300nM、不超过200nM、不超过100nM、不超过50nM、不超过10nM、或不超过5nM的解离常数 (K_D) 结合BTN1A1二聚体。

75. 权利要求1-74的任一项所述的方法,其中所述包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子是抗体。

76. 权利要求75所述的方法,其中所述抗体是单克隆抗体。

77. 权利要求75或权利要求76所述的方法,其中所述抗体是人抗体或人源化抗体。

78. 权利要求75到77的任一项所述的方法,其中所述抗体是IgG、IgM或IgA。

79. 权利要求1-74的任一项所述的方法,其中所述包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子是Fab'、F(ab')₂、F(ab')₃、单价的scFv、二价的scFv或单结构域抗体。

80. 权利要求1-79的任一项所述的方法,其中所述包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子是重组生产的。

使用免疫特异性结合BTN1A1的抗体和分子治疗癌症的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年5月31日提交的美国临时申请No.62/513,393的权益;其公开内容通过引用以其整体合并在本文中。

[0003] 关于序列表

[0004] 本申请与2018年5月25日创建的、大小为2018年5月25日字节、名为13532-019-228_ST25.txt的序列表的计算机可读形式(CRF)拷贝一起提交;通过引用以其整体合并在本文中。

1. 技术领域

[0005] 本发明一般地涉及癌症免疫学和分子生物学的领域。本文提供的是使用具有免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的抗BTN1A1抗体或其他分子治疗癌症的方法。在某些实施方式中,所述癌症对于抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法是有抗性的或难治性的。

2. 背景技术

[0006] 人类和其他哺乳动物的免疫系统保护他们对抗感染和疾病。许多刺激性和抑制性配体与受体提供了紧密的调控系统以最大化针对感染的免疫反应同时限制自体免疫性。近来,调节免疫反应的疗法,例如,抗PD1或抗PD11抗体被发现在某些癌症治疗中是有效的。然而,开发通过调节免疫系统来安全有效治疗疾病的新疗法仍然是急需的,特别是对于抗PD1疗法或抗PD-L1疗法有抗性的或难治性的癌症而言。本文描述的方法满足了这些需求并提供了其他相关的优点。

3. 发明内容

[0007] 在一个方面,本文提供的是一种治疗对象中抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法抗性 or 难治性癌症的方法,包括向所述对象施用治疗有效量的分子,所述分子包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段。

[0008] 在另一个方面,本文提供的是一种治疗对象中的癌症的方法,包括与放射疗法组合地向所述对象施用治疗有效量分子,所述分子包含免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段。

[0009] 在某些实施方式中,所述放射疗法是高剂量放射疗法。

[0010] 在另一个方面,本文提供的是一种杀死对抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法有抗性的癌细胞或抑制其增殖的方法,包括使所述细胞接触有效量的分子,所述分子包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段。

[0011] 在另一个方面,本文提供的是一种治疗癌症的方法,包括(i)从患有所述癌症的所述对象获取包括癌细胞的样品;(ii)测定所述样品中BTN1A1的水平;(iii)如果所述样品中BTN1A1的水平高于或等于BTN1A1参考水平,将所述对象诊断为可能响应包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子,和(iv)向所述对象施用治疗有效量的所述包括免疫特异

性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子。

[0012] 在另一个方面,本文提供的是一种治疗癌症的方法,包括(i)从患有所述癌症的所述对象获取包括癌细胞的样品;(ii)测定所述样品中PD-L1的水平;(iii)如果所述样品中PD-L1的水平低于或等于PD-L1参考水平,将所述对象诊断为可能响应包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子,和(iv)向所述对象施用治疗有效量的所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子。

[0013] 在另一个方面,本文提供的是一种治疗抗PD1疗法或抗PD-L1疗法抗性 or 难治性癌症的方法,包括(i)从患有所述抗PD1疗法或抗PD-L1疗法抗性 or 难治性癌症的所述对象获取包括癌细胞的样品;(ii)测定所述样品中BTN1A1的水平;(iii)如果所述样品中BTN1A1的水平高于或等于BTN1A1参考水平,将所述对象诊断为可能响应包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子,和(iv)向所述对象施用治疗有效量的所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子。

[0014] 在另一个方面,本文提供的是一种治疗抗PD1疗法或抗PD-L1疗法抗性 or 难治性癌症的方法,包括(i)从患有所述抗PD1疗法或抗PD-L1疗法抗性 or 难治性癌症的所述对象获取包括癌细胞的样品;(ii)测定所述样品中BTN1A1或PD-L1的水平;(iii)如果所述样品中BTN1A1的水平高于或等于BTN1A1参考水平,或如果所述样品中PD-L1的水平等于或低于PD-L1参考水平,将所述对象诊断为可能响应包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子,和(iv)向所述对象施用治疗有效量的所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子。

[0015] 在另一个方面,本文提供的是一种治疗癌症的方法,包括(i)从患有所述癌症的所述对象获取包括癌细胞的样品;(ii)测定所述样品中BTN1A1和/或PD-L1的水平;(iii)如果所述样品中BTN1A1的水平高于或等于BTN1A1参考水平,和/或如果所述样品中PD-L1的水平等于或低于PD-L1参考水平,将所述对象诊断为可能响应包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子,和(iv)向所述对象施用治疗有效量的所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子。

[0016] 在某些实施方式中,所述癌症是抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法抗性 or 难治性癌症。

[0017] 在某些实施方式中,所述癌症是乳腺癌或肺部癌症。

[0018] 在某些实施方式中,所述癌症是乳腺癌或Lewis肺癌。

[0019] 在某些实施方式中,所述方法包括测定所述样品中BTN1A1的水平。

[0020] 在某些实施方式中,所述方法包括测定所述样品中PD-L1的水平。

[0021] 在某些实施方式中,所述方法包括测定所述样品中BTN1A1和PD-L1的水平。

[0022] 在某些实施方式中,如果所述样品中BTN1A1的水平高于BTN1A1参考水平,所述对象被诊断为可能响应包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子。

[0023] 在某些实施方式中,如果所述样品中PD-L1的水平低于PD-L1参考水平,所述对象被诊断为可能响应包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子。

[0024] 在某些实施方式中,如果所述样品中BTN1A1的水平高于BTN1A1参考水平,并且如果所述PD-L1的水平低于PD-L1参考水平,所述对象被诊断为可能响应包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子。

[0025] 在某些实施方式中,测定所述样品中BTN1A1或PD-L1的水平包括通过免疫细胞化

学分析组织样品中BTN1A1或PD-L1蛋白质的水平。

[0026] 在某些实施方式中,相对于BTN1A1单体,所述免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段优先地结合BTN1A1二聚体。

[0027] 在某些实施方式中,所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子是STC810。

[0028] 在某些实施方式中,所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子是STC2714。

[0029] 在另一个方面,本文提供的是一种治疗对象中的癌症的方法,包括向所述对象施用治疗有效量的包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子,以及治疗有效量的抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法。

[0030] 在某些实施方式中,所述方法包括施用抗PD-1疗法。

[0031] 在某些实施方式中,所述方法包括施用抗PD-L1疗法。

[0032] 在某些实施方式中,所述方法包括施用抗PD-1疗法和抗PD-L1疗法。

[0033] 在某些实施方式中,所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子与所述抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法被配制在一起。

[0034] 在某些实施方式中,所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子与所述抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法被分开配制。

[0035] 在某些实施方式中,所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子与所述抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法在同一时间独立地施用或在时间间隔内分开施用,任选地继之以一个或更多个重复给药循环。

[0036] 在某些实施方式中,相对于BTN1A1单体,所述免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段优先地结合BTN1A1二聚体。

[0037] 在某些实施方式中,所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子是STC810。

[0038] 在某些实施方式中,所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子是STC2714。

[0039] 在某些实施方式中,所述治疗生产至少一个治疗效果,例如,肿瘤尺寸的降低、随时间的转移性病变的数量降低、完全响应、部分响应、或稳定的疾病。

[0040] 在某些实施方式中,所述癌症是乳腺癌、神经内分泌的前列腺癌症(NEPC)、弥漫性大B细胞淋巴瘤、黑素瘤、来自国家癌症研究所癌症面板(NCI 60)的癌症、葡萄膜黑素瘤、胰腺癌症、卵巢癌症、子宫癌症、肺部腺癌、促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤、膀胱癌症、结肠直肠癌、肺部鳞状细胞癌、肝部癌症、肺部癌症、胃部癌症、胆管细胞癌、食道鳞状细胞癌、头颈部癌症、肉瘤、前列腺癌症、肝部癌症、胰腺癌症、嗜铬细胞瘤或副神经节瘤(PCPG)、宫颈癌症、胶质瘤、或急性骨髓性白血病(AML)。

[0041] 在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法或所述抗PD-L1疗法包括抗PD-1或抗PD-L1抗体或抗体片段、或可溶的PD-1或PD-L1配体、或其Fc融合蛋白。

[0042] 在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法包括纳武单抗(nivolumab,Opdivo)、派姆单抗(pembrolizumab,Keytruda)、匹迪珠单抗(pidilizumab)、AMP-514或AMP-224。

[0043] 在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法包括国际申请NO.PCT/US2016/64394中提供

的抗PD-1抗体。

[0044] 在某些实施方式中,所述抗PD-L1疗法包括YW243.55.S70、MPD13280A、MEDI-4736、MSB-0010718C或MDX-1105。

[0045] 在某些实施方式中,所述抗PD-L1疗法包括国际申请NO.PCT/US2016/024691和国际申请NO.PCT/US2017/024027中提供的抗体。

[0046] 在某些实施方式中,相对于非糖基化的BTN1A1,所述免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段优先地结合糖基化的BTN1A1。

[0047] 在某些实施方式中,相对于BTN1A1单体,所述抗原结合片段优先地结合BTN1A1二聚体。

[0048] 在某些实施方式中,所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子是STC810。

[0049] 在某些实施方式中,所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子是STC2714。

[0050] 在某些实施方式中,所述抗原结合片段包括(a)重链可变(VH)区,其包括(1)具有选自SEQ ID NO:7、10、13、16、35、38、41、44、63、66、69和72的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有选自SEQ ID NO:8、11、14、17、36、39、42、45、64、67、70和73的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有选自SEQ ID NO:9、12、15、18、37、40、43、46、65、68、71和74的氨基酸序列的VH CDR3;或(b)轻链可变(VL)区,其包括(1)具有选自SEQ ID NO:19、22、25、28、47、50、53、56、75、78、81和84的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有选自SEQ ID NO:20、23、26、29、48、51、54、57、76、79、82和85的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有选自SEQ ID NO:21、24、27、30、49、52、55、58、77、80、83和86的氨基酸序列的VL CDR3。

[0051] 在某些实施方式中,所述抗原结合片段包括重链可变(VH)区,其包括(1)具有选自SEQ ID NO:7、10、13、16、35、38、41、44、63、66、69和72的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有选自SEQ ID NO:8、11、14、17、36、39、42、45、64、67、70和73的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有选自SEQ ID NO:9、12、15、18、37、40、43、46、65、68、71和74的氨基酸序列的VH CDR3。

[0052] 在某些实施方式中,所述重链可变(VH)区包括(a) (1)具有SEQ ID NO:7、35或63的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:8、36或64的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:9、37或65的氨基酸序列的VH CDR3;(b) (1)具有SEQ ID NO:10、38或66的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:11、39或67的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:12、40或68的氨基酸序列的VH CDR3;(c) (1)具有SEQ ID NO:13、41或69的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:14、42或70的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:15、43或71的氨基酸序列的VH CDR3;或(d) (1)具有SEQ ID NO:16、44或72的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:17、45或73的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:18、46或74的氨基酸序列的VH CDR3。

[0053] 在某些实施方式中,所述重链可变(VH)区包括SEQ ID NO:3、31或59的氨基酸序列。

[0054] 在某些实施方式中,所述抗原结合片段包括轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有选自SEQ ID NO:19、22、25、28、47、50、53、56、75、78、81和84的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有选自SEQ ID NO:20、23、26、29、48、51、54、57、76、79、82和85的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)

具有选自SEQ ID NO:21、24、27、30、49、52、55、58、77、80、83和86的氨基酸序列的VL CDR3。

[0055] 在某些实施方式中,所述轻链可变(VL)区包括(a) (1)具有SEQ ID NO:19、47或75的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:20、48或76的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:21、49或77的氨基酸序列的VL CDR3;(b) (1)具有SEQ ID NO:22、50或78的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:23、51或79的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:24、52或80的氨基酸序列的VL CDR3;(c) (1)具有SEQ ID NO:25、53或81的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:26、54或82的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:27、55或83的氨基酸序列的VL CDR3;或(d) (1)具有SEQ ID NO:28、56或84的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:29、57或85的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:30、58或86的氨基酸序列的VL CDR3。

[0056] 在某些实施方式中,所述轻链可变(VL)区包括SEQ ID NO:5、35、61、89、117或145的氨基酸序列。

[0057] 在某些实施方式中,所述抗原结合片段包括(a)重链可变(VH)区,其包括(1)具有选自SEQ ID NO:7、10、13、16、35、38、41、44、63、66、69和72的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有选自SEQ ID NO:8、11、14、17、36、39、42、45、64、67、70和73的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有选自SEQ ID NO:9、12、15、18、37、40、43、46、65、68、71和74的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括(1)具有选自SEQ ID NO:19、22、25、28、47、50、53、56、75、78、81或84的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有选自SEQ ID NO:20、23、26、29、48、51、54、57、76、79、82或85的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有选自SEQ ID NO:21、24、27、30、49、52、55、58、77、80、83或86的氨基酸序列的VL CDR3。

[0058] 在某些实施方式中,所述抗原结合片段包括(i) (a)重链可变(VH)区,其包括(1)具有SEQ ID NO:7、35或63的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:8、36或64的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:9、37或65的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括(1)具有SEQ ID NO:19、47或75的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:20、48或76或氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:21、49或77的氨基酸序列的VL CDR3;(ii) (a)重链可变(VH)区,其包括(1)具有SEQ ID NO:10、38或66的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:11、39或67的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:12、40或68的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括(1)具有SEQ ID NO:22、50或78的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:23、51或79或氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:24、52或80的氨基酸序列的VL CDR3;(iii) (a)重链可变(VH)区,其包括(1)具有SEQ ID NO:13、41或69的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:14、42或70的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:15、43或71的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括(1)具有SEQ ID NO:25、53或81的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:26、54或82或氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:27、55或83的氨基酸序列的VL CDR3;或(iv) (a)重链可变(VH)区,其包括(1)具有SEQ ID NO:16、44或72的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:17、45或73的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:18、46或74的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括(1)具有SEQ ID NO:28、56或84的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:29、57或85或氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:30、58或86的氨基酸序列的VL CDR3。

[0059] 在某些实施方式中,所述VH区包括SEQ ID NO:3的氨基酸序列以及所述VL区包括SEQ ID NO:5的氨基酸序列。

[0060] 在某些实施方式中,所述VH区包括SEQ ID NO:31的氨基酸序列以及所述VL区包括SEQ ID NO:33的氨基酸序列。

[0061] 在某些实施方式中,所述VH区包括SEQ ID NO:59的氨基酸序列以及所述VL区包括SEQ ID NO:61的氨基酸序列。

[0062] 在某些实施方式中,所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子是STC703、STC810或STC820,或其人源化变体。

[0063] 在某些实施方式中,所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子是STC703或STC81,或其人源化变体。

[0064] 在某些实施方式中,所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子是STC810,或其人源化变体。

[0065] 在某些实施方式中,所述抗原结合片段包括(a)重链可变(VH)区,其包括(1)具有选自SEQ ID NO:225、228、231和234的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有选自SEQ ID NO:226、229、232和235的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有选自SEQ ID NO:227、230、233和236的氨基酸序列的VH CDR3;或(b)轻链可变(VL)区,其包括(1)具有选自SEQ ID NO:237、240、243和246的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有选自SEQ ID NO:238、241、244和247的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有选自SEQ ID NO:239、242、245和248的氨基酸序列的VL CDR3。

[0066] 在某些实施方式中,所述抗原结合片段包括重链可变(VH)区,其包括(1)具有选自SEQ ID NO:225、228、231和234的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有选自SEQ ID NO:226、229、232和235的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有选自SEQ ID NO:227、230、233和236的氨基酸序列的VH CDR3;

[0067] 在某些实施方式中,所述重链可变(VH)区包括(a) (1)具有SEQ ID NO:225的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:226的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:227的氨基酸序列的VH CDR3;(b) (1)具有SEQ ID NO:228的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:229的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:230的氨基酸序列的VH CDR3;(c) (1)具有SEQ ID NO:231的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:232的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:233的氨基酸序列的VH CDR3;或(d) (1)具有SEQ ID NO:234的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:235的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:236的氨基酸序列的VH CDR3。

[0068] 在某些实施方式中,所述重链可变(VH)区包括SEQ ID NO:221的氨基酸序列。

[0069] 在某些实施方式中,所述抗原结合片段包括轻链可变(VL)区,其包括:其包括(1)具有选自SEQ ID NO:237、240、243和246的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有选自SEQ ID NO:238、241、244和247的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有选自SEQ ID NO:239、242、245和248的氨基酸序列的VL CDR3。

[0070] 在某些实施方式中,所述轻链可变(VL)区包括(a) (1)具有SEQ ID NO:237的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:238的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:239的氨基酸序列的VL CDR3;(b) (1)具有SEQ ID NO:240的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:241的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:242的氨基酸序列的VL

CDR3; (c) (1) 具有SEQ ID NO:243的氨基酸序列的VL CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:244的氨基酸序列的VL CDR2; 和 (3) 具有SEQ ID NO:245的氨基酸序列的VL CDR3; 或 (d) (1) 具有SEQ ID NO:246的氨基酸序列的VL CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:247的氨基酸序列的VL CDR2; 和 (3) 具有SEQ ID NO:248的氨基酸序列的VL CDR3;

[0071] 在某些实施方式中, 所述轻链可变 (VL) 区包括SEQ ID NO:223的氨基酸序列。

[0072] 在某些实施方式中, 所述抗原结合片段包括 (a) 重链可变 (VH) 区, 其包括 (1) 具有选自SEQ ID NO:225、228、231和234的氨基酸序列的VH CDR1; (2) 具有选自SEQ ID NO:226、229、232和235的氨基酸序列的VH CDR2; 和 (3) 具有选自SEQ ID NO:227、230、233和236的氨基酸序列的VH CDR3; 和 (b) 轻链可变 (VL) 区, 其包括 (1) 具有选自SEQ ID NO:237、240、243和246的氨基酸序列的VL CDR1; (2) 具有选自SEQ ID NO:238、241、244和247的氨基酸序列的VL CDR2; 和 (3) 具有选自SEQ ID NO:239、242、245和248的氨基酸序列的VL CDR3。

[0073] 在某些实施方式中, 所述抗原结合片段包括 (i) (a) 重链可变 (VH) 区, 其包括 (1) 具有SEQ ID NO:225的氨基酸序列的VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:226的氨基酸序列的VH CDR2; 和 (3) 具有SEQ ID NO:227的氨基酸序列的VH CDR3; 和 (b) 轻链可变 (VL) 区, 其包括 (1) 具有SEQ ID NO:237的氨基酸序列的VL CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:238的氨基酸序列的VL CDR2; 和 (3) 具有SEQ ID NO:239的氨基酸序列的VL CDR3; (ii) (a) 重链可变 (VH) 区, 其包括 (1) 具有SEQ ID NO:228的氨基酸序列的VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:229的氨基酸序列的VH CDR2; 和 (3) 具有SEQ ID NO:230的氨基酸序列的VH CDR3; 和 (b) 轻链可变 (VL) 区, 其包括 (1) 具有SEQ ID NO:240的氨基酸序列的VL CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:241的氨基酸序列的VL CDR2; 和 (3) 具有SEQ ID NO:242的氨基酸序列的VL CDR3; (iii) (a) 重链可变 (VH) 区, 其包括 (1) 具有SEQ ID NO:231的氨基酸序列的VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:232的氨基酸序列的VH CDR2; 和 (3) 具有SEQ ID NO:233的氨基酸序列的VH CDR3; 和 (b) 轻链可变 (VL) 区, 其包括 (1) 具有SEQ ID NO:243的氨基酸序列的VL CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:244的氨基酸序列的VL CDR2; 和 (3) 具有SEQ ID NO:245的氨基酸序列的VL CDR3; 或 (iv) (a) 重链可变 (VH) 区, 其包括 (1) 具有SEQ ID NO:234的氨基酸序列的VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:235的氨基酸序列的VH CDR2; 和 (3) 具有SEQ ID NO:236的氨基酸序列的VH CDR3; 和 (b) 轻链可变 (VL) 区, 其包括 (1) 具有SEQ ID NO:246的氨基酸序列的VL CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:247的氨基酸序列的VL CDR2; 和 (3) 具有SEQ ID NO:248的氨基酸序列的VL CDR3。

[0074] 在某些实施方式中, 所述VH区包括SEQ ID NO:221的氨基酸序列以及所述VL区包括SEQ ID NO:223的氨基酸序列。

[0075] 在某些实施方式中, 所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子是STC2714, 或其人源化变体。

[0076] 在某些实施方式中, 所述结合BTN1A1以剂量依赖性方式竞争性地阻断本文提供的分子与BTN1A1的结合。

[0077] 在某些实施方式中, 所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子以不超过1 μ M的解离常数 (K_D) 结合糖基化的BTN1A1。

[0078] 在某些实施方式中, 所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子以不超过500nM、不超过400nM、不超过300nM、不超过200nM、不超过100nM、不超过50nM、不超过10nM、或不超过5nM的解离常数 (K_D) 结合糖基化的BTN1A1。

[0079] 在某些实施方式中,所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子以不超过1 μ M的解离常数(K_D)结合BTN1A1二聚体。

[0080] 在某些实施方式中,所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子以不超过500nM、不超过400nM、不超过300nM、不超过200nM、不超过100nM、不超过50nM、不超过10nM、或不超过5nM的解离常数(K_D)结合BTN1A1二聚体。

[0081] 在某些实施方式中,所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子是抗体。

[0082] 在某些实施方式中,所述抗体是单克隆抗体。

[0083] 在某些实施方式中,所述抗体是人抗体或人源化抗体。

[0084] 在某些实施方式中,所述抗体是IgG、IgM或IgA。

[0085] 在某些实施方式中,所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子是Fab'、F(ab')₂、F(ab')₃、单价scFv、二价scFv、或单结构域抗体。

[0086] 在某些实施方式中,所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子是重组生产的。

[0087] 4.附图的简要说明

[0088] 以下附图形成了本说明书的部分,被包括在内以进一步说明本发明的某些实施方式。通过参考一个或多个这些附图并结合在此呈现的特定实施方式的详细说明,可以更好地理解本发明。

[0089] 附图1-人类癌症间的BTN1A1表达。附图1描述了直方图,说明根据cBioPortal的各种人类癌症型之间的BTN1A1表达。按照癌症类型绘制了突变(绿色)、删除(蓝色)、扩增(红色)、或多畸变(灰色)的频率。CAN=畸变拷贝数。

[0090] 附图2A-D-癌症组织中BTN1A1和PD-L1的互相排斥的表达。附图2A-D显示了肺部鳞状细胞癌(附图2A)、前列腺腺癌(附图2B)、胰腺腺癌(附图2C)和肝细胞癌(附图2D)石蜡包埋的组织样品的示范性图像。每种组织类型显示了两个样品(附图2A-D的顶部和底部的行)。每个样品的不同切片用PD-L1(附图2A-D中的左列)或BTN1A1(附图2A-D中的右列)染色。

[0091] 附图3A-D-癌症组织中BTN1A1和PD-L1的互相排斥的表达。附图3A-D显示了示范性人类肺部鳞状细胞癌组织切片的荧光显微镜图像。附图3A显示了PD-L1的荧光染色(绿色)。附图3B显示了BTN1A1的荧光染色(红色)。附图3C显示了细胞角蛋白的荧光染色(紫色)。附图3D显示了重叠附图3A-C的图像的合并图像。

[0092] 附图4A-D-癌症组织中BTN1A1和PD-L1的互相排斥的表达。附图4A-D显示了另外的示范性人类肺部鳞状细胞癌组织切片的进一步的荧光显微镜图像。附图4A显示了PD-L1的荧光染色(绿色)。附图4B显示了BTN1A1的荧光染色(红色)。附图4C显示了细胞角蛋白的荧光染色(紫色)。附图4D显示了重叠附图A-C的图像的合并图像。DAPI=荧光染料(4',6-二脒基-2-苯基吡啶)

[0093] 附图5A和附图5B-在混合淋巴细胞反应中STC810与抗PD-1抗体协同诱导IL-2和IFN γ 分泌。附图5A和附图5B显示了直方图,说明在混合淋巴细胞培养上指定的抗体对于IL-2(附图5A)或IFN γ (附图5B)分泌的影响。

[0094] 附图6A-C-BTN1A1-Fc结合固定的STC1011、STC1012或STC1029MAb的表面等离子体

共振分析。附图6A、附图6B和附图6C：显示可溶的BTN1A1-Fc蛋白(2倍稀释的2-64nm)与蛋白A-CM5芯片(BIAcore)上固定的STC1011(附图6A)、STC1012(附图6B)、或STC1029(附图6C)的实时结合的传感图。没有任何固定的蛋白质的流动池用作非特异性结合的对照,从测试流动池中减去。

[0095] 附图7A-C-荧光标记的STC1012被过量表达糖基化的小鼠BTN1A1WT或非糖基化的小鼠BTN1A1 2NQ的细胞内在化。附图7A显示了来自IncuCyte ZOOM®活细胞分析的代表性的图像。指示内在化的pHrodo™标记的STC1012的红色荧光在上部行的中间画面(293T mBTN1A1 (WT))中,以及在上部右侧画面(293T mBTN1A1 (2NQ))中是可见的,在对照画面中是不可见的。附图7B显示了随时间标绘内在化的STC1012-phRodo™荧光的图画。在表达糖基化的BTN1A1 WT的细胞中、以及在表达非糖基化的BTN1A1 2NQ的细胞中观察到提高的内在化的STC810-phRodo™荧光。附图7C显示了来自使用pHrodo™标记的对照mIgG1的对照实验的结果。

[0096] 附图8A和附图8B-抗mBTN1A1抗体促进与过量表达mBTN1A1的4T1细胞共培养的T细胞的增殖。附图8A和附图8B显示了4T1-BTN1A1小鼠脾细胞共培养实验的结果。过量表达BTN1A1的4T1细胞与小鼠脾细胞和指定的抗小鼠BTN1A1抗体共培养。附图8A显示了共培养中增殖的T细胞的流式细胞术分析。附图8B显示了直方图,说明STC1011、STC1012和STC1029对共培养中的T细胞增殖的影响。CFSE=荧光染料(5(6)-羧基荧光素N-羟基琥珀酰亚胺基酯)。

[0097] 附图9-PD-1/PD-L1疗法难治性癌症模型的给药日程。附图9显示了图形,说明向带有乳腺癌(4T1)植入物的Balb/c小鼠或带有Lewis肺癌(LLC)植入物的C57BL/6小鼠施用抗BTN1A1抗体的给药日程。Sac=处死小鼠的时间。

[0098] 附图10-STC1012在PD-1/PD-L1疗法难治性乳腺癌模型中是有效的。附图10显示了散布图,说明用抗小鼠BTN1A1抗体STC1012或IgG抗体对照治疗的Balb/c小鼠中进展中的4T1肿瘤生长。随时间标绘单个动物中的肿瘤体积。

[0099] 附图11-在PD-1/PD-L1疗法难治性肺癌模型(第6-16天)中STC1012是有效的。附图11显示了散布图,说明用抗小鼠BTN1A1抗体STC1012或IgG抗体对照治疗的C57BL/6小鼠中进展中的LLC肿瘤生长。随时间标绘单个动物中的肿瘤体积(第6-16天)。

[0100] 附图12-在PD-1/PD-L1疗法难治性肺癌模型(第6-29天)中STC1012是有效的。附图12显示了散布图,说明用抗小鼠BTN1A1抗体STC1012或IgG抗体对照治疗的C57BL/6小鼠中进展中的LLC肿瘤生长。随时间标绘单个动物中的肿瘤体积(第6-29天)。

[0101] 附图13A-BTN1A1-Fc的表位作图。STC810和BTN1A1 (ECD)-Fc进行Ag-Ab交联,通过高质量MALDI进行分析。附图13A显示了与STC810交联的BTN1A1 (ECD)-Fc的氨基酸残基,包括R41、K42、K43、T185和K188。

[0102] 附图13B-BTN1A1-His的表位作图。STC810和BTN1A1 (ECD)-His进行Ag-Ab交联,通过高质量MALDI进行分析。附图13B显示了与STC810交联的BTN1A1 (ECD)-His的氨基酸残基,包括R68、K78、T175、S179和T185。

[0103] 附图14-BTN1A1抗体的T细胞杀伤作用。附图14显示了图片,描绘了在存在STC810、STC2602、STC2714或STC2781 BTN1A1抗体以及阴性对照的情况下PC3人类前列腺癌细胞的T细胞介导的细胞凋亡。

[0104] 附图15-BTN1A1抗体的二聚体特异性结合。附图15左侧第一个画面是考马斯亮蓝染色的SDS-PAGE凝胶的图像,显示了初始和还原条件下BTN1A1的单体和二聚体形式以及大小标准物的位置。第二个到第五个画面显示了wester印迹,分别使用STC810、STC2602、STC2714和STC2781抗体显现初始和还原条件下BTN1A1蛋白的单体和二聚体形式。

[0105] 附图16-B-STC2714对BTN1A1的单体和二聚体形式的结合亲和力(K_D)。附图16A:显示了可溶的BTN1A1-Fc蛋白(附图16A)(2倍稀释的2-64nm)与蛋白A-CM5芯片(BIAcore)上固定的STC2714的实时结合的传感图。附图16B:显示了可溶的BTN1A1-His蛋白(2倍稀释的2-64nm)与蛋白A-CM5芯片(BIAcore)上固定的STC2714的实时结合的传感图。

[0106] 5. 详细说明

[0107] 共刺激分子的B7家族可以驱动免疫细胞的活化和抑制。相关的分子家族——嗜乳脂蛋白类(buryrophilins)——也具有类似于B7家族成员的免疫调节功能。嗜乳脂蛋白(Butyrophilin)、亚族1、成员A1(“BTN1A1”)是I型膜糖蛋白,并且是乳脂小球膜的主要成分,具有与B7家族的结构相似性。已知BTN1A1是调节奶中脂肪滴形成的主要蛋白质。(Ogg et al.PNAS,101(27):10084-10089(2004))。BTN1A1在免疫细胞包括T细胞中表达。发现用重组BTN1A1处理抑制T细胞活化和保护EAE的动物模型。(Steffenl et al.,J.Immunol.165(5):2859-65(2000))。

[0108] BTN1A1也在癌细胞中特异性地和高度地表达。癌细胞中表达的BTN1A1一般是糖基化的。BTN1A1的表达可以用于帮助癌症诊断,以及用于评估癌症治疗的功效。

[0109] 本公开内容至少部分地基于令人惊讶的发现,即,BTN1A1在各种癌细胞之中表达。参见,例如,实施例1。

[0110] 本公开内容至少部分地基于令人惊讶的发现,即,在某些癌症中BTN1A1和PD-L1的表达是互相排斥的。参见,例如,实施例2。

[0111] 本公开内容至少部分地基于令人惊讶的发现,即,抗BTN1A1抗体可以在某些淋巴细胞的活化中与抗PD1抗体协同作用。参见,例如,实施例3。

[0112] 本公开内容至少部分地进一步基于令人惊讶的发现,可以免疫特异性结合BTN1A1的分子在抗PD1和抗PD-L1疗法难治性癌症的治疗中是有效的。参见,例如,实施例4。

[0113] 本文提供的是使用抗BTN1A1抗体和可以免疫特异性结合BTN1A1的其他分子治疗癌症的方法。在某些实施方式中,所述癌症是抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法难治性癌症。还提供的是使用抗BTN1A1抗体和可以免疫特异性结合BTN1A1的其他分子的癌症诊断的方法以及选择患者的方法。

[0114] 5.1. 定义

[0115] 如本文使用的,除非另作说明,词语“一”和“所述”是指一个或超过一个的所述词语的语法对象。举例来说,一抗体是指一个抗体或超过一个抗体。

[0116] 如本文使用的,除非另作说明,术语“嗜乳脂蛋白、亚族1、成员A1”或“BTN1A1”是指来自任何脊椎动物来源的BTN1A1,包括哺乳动物,例如灵长类(例如,人类、猕猴(cyno))、狗和啮齿动物(例如,小鼠和大鼠)。除非另作说明,BTN1A1还包括各种BTN1A1同种型、相关的BTN1A1多肽,包括其SNP变体,以及BTN1A1的不同修饰形式,包括但不限于磷酸化的BTN1A1、糖基化的BTN1A1和泛素化的BTN1A1。如本文使用的,糖基化的BTN1A1包括具有N55、N215和/或N449糖基化的BTN1A1。

[0117] 人类BTN1A1的示范性的氨基酸序列 (BC096314.1GI:64654887) 在下文提供,潜在的糖基化位点为粗体和下划线的:

MAVFPSSGLPRCLLTLILLQLPKLDSAPFDVIGPPEPILAVVGEDAKLPCRL
SPNASAHELELRWFRKKVSPAVLVHRDGREQEAEQMPEYRGRATLVQDGIAGRV
ALRIRGVRVSDDGEYTCFFREDGSYEEALVHLKVAALGSDPHISMQVQENGEICLEC
TSVGWYPEPQVQWRTSKGEKFPSTSESARNPDEEGLFTVAASVIIRDTSAKNVSCYIQN
[0118] LLLGQEKKVEISIPASSLPRLTPWIVAVAVILMVLGLLTIGSIFFTWRLYNERPRERRNE
FSSKERLLEELKWKKATLHAVDVTLDPDTAHPHLFLYEDSKSVRLEDSRQKLPEKTE
RFDSWPCVLGRETFTSGRHYWEVEVGDRTDWAIGVCRENVMMKKGFDPMTPENGFW
AVERYGNGYWALTPLRTPLPLAGPPRRVGIFLDYESGDISFYNMNDGSDIYTFSNVTF
SGPLRPFFCLWSSGKKPLTICPIADGPERVTVIANAQDLSKEIPLSPMGEDSAPRDADT
LHSLIPTQPSQGAP (SEQ ID NO:1)

[0119] 人类BTN1A1的示范性的编码核酸序列 (BC096314.1GI:64654887) 在下文提供:

[0120]

ATGGCAGTTTTCCCAAGCTCCGGTCTCCCCAGATGTCTGCTCACCCCTCA
TTCTCCTCCAGCTGCCCAAAGCTGGATTACAGCTCCCTTTGACGTGATTGGACCCCCG
GAGCCCATCCTGGCCGTTGTGGGTGAGGACGCCAAGCTGCCCTGTCGCCTGTCTC
CGAACGCGAGCGCCGAGCACTTGGAGCTACGCTGGTTCCGAAAGAAGGTTTTCGC
CGGCCGTGCTGGTGCATAGGGACGGGCGCGAGCAGGAAGCCGAGCAGATGCCCCG
AGTACCGCGGGCGGGCGACGCTGGTCCAGGACGGCATCGCCAAGGGGCGCGTGG
CCTTGAGGATCCGTGGCGTCAGAGTCTCTGACGACGGGGAGTACACGTGCTTTTT
CAGGGAGGATGGAAGCTACGAAGAAGCCCTGGTGCATCTGAAGGTGGCTGCTCT
GGGCTCTGACCCTCACATCAGTATGCAAGTTCAAGAGAATGGAGAAATCTGTCTG
GAGTGCACCTCAGTGGGATGGTACCCAGAGCCCCAGGTGCAGTGGAGAACTTCC
AAGGGAGAGAAGTTTCCATCTACATCAGAGTCCAGGAATCCTGATGAAGAAGGT
TTGTTCACTGTGGCTGCTTCAGTGATCATCAGAGACACTTCTGCGAAAAATGTGT
CCTGCTACATCCAGAATCTCCTTCTTGGCCAGGAGAAGAAAGTAGAAATATCCAT
ACCAGCTTCCTCCCTCCCAAGGCTGACTCCCTGGATAGTGGCTGTGGCTGTCATC
CTGATGGTTCTAGGACTTCTCACCATTGGGTCCATATTTTTCACTTGGAGACTATA
CAACGAAAGACCCAGAGAGAGGAGGAATGAATTCAGCTCTAAAGAGAGACTCCT
GGAAGAACTCAAATGGAAAAAGGCTACCTTGCATGCAGTTGATGTGACTCTGGA
CCCAGACACAGCTCATCCCCACCTCTTTCTTTATGAGGATTCAAAATCTGTTTCGAC
TGGAAGATTACGTCAGAAACTGCCTGAGAAAACAGAGAGATTTGACTCCTGGC
CCTGTGTGTTGGGCCGTGAGACCTTCACCTCAGGAAGGCATTACTGGGAGGTGGA
GGTGGGAGACAGGACTGACTGGGCAATCGGCGTGTGTAGGGAGAATGTGATGAA
GAAAGGATTTGACCCCATGACTCCTGAGAATGGGTTCTGGGCTGTAGAGTTGTAT
GGAAATGGGTACTGGGCCCTCACTCCTCTCCGGACCCCTCTCCCATTGGCAGGGC
CCCCACGCCGGGTTGGGATTTTCCTAGACTATGAATCAGGAGACATCTCCTTCTA
CAACATGAATGATGGATCTGATATCTATACTTTCTCCAATGTCACCTTCTCTGGCC
CCCTCCGGCCCTTCTTTTGCCTATGGTCTAGCGGTAAAAAGCCCCTGACCATCTGC
CCAATTGCTGATGGGCCTGAGAGGGTCACAGTCATTGCTAATGCCAGGACCTTT
CTAAGGAGATCCCATTGTCCCCCATGGGGGAGGACTCTGCCCTAGGGATGCAG
ACACTCTCCATTCTAAGCTAATCCCTACCCAACCCAGCCAAGGGGCACCTTAA
(SEQ ID NO:2)

[0121] 示范性的二聚的BTN1A1细胞外结构域构建体 (BTN1A1-ECD-Fc) 的示范性的氨基酸序列在下文提供。

APFDVIGPPEPILAVVGEDAELPCRLSPNASAEHLELRWFRKKVSPAVLVHRDGREQE
AEQMPEYRGRATLVQDGIAGRVALRIRGVRVSDDGEYTCFFREDGSYEEALVHLK
VAALGSDPHISMQVQENGEICLECTSVGWYPEPQVQWRTSKGEKFPSTSESRNPDEE
GLFTVAASVIIRDTSAGNVSCYIQNLLLGQEKKEISIPASSLPRDKTHTCPPCPAPELL
[0122] GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO: 189)

[0123] 示范性的单体BTN1A1细胞外结构域构建体 (BTN1A1-His6) 的示范性的氨基酸序列在下文提供。

APFDVIGPPEPILAVVGEDAELPCRLSPNASAEHLELRWFRKKVSPAVLVHRDGREQE
AEQMPEYRGRATLVQDGIAGRVALRIRGVRVSDDGEYTCFFREDGSYEEALVHLK
[0124] VAALGSDPHISMQVQENGEICLECTSVGWYPEPQVQWRTSKGEKFPSTSESRNPDEE
GLFTVAASVIIRDTSAGNVSCYIQNLLLGQEKKEISIPASSLPRHHHHHH
(SEQ ID NO: 190)

[0125] 小鼠BTN1A1的示范性的氨基酸序列 (GenBank:AAH11497.1) 在下文提供,潜在的糖基化位点为粗体和下划线的:

MAVPTNSCLLVCLLTLTVLQLPTLDSAAPFDVTAPQEPVLALVGSDAELT
CGFSPNASSEYMELLWFRQTRSKAVLLYRDGQEQQMTEYRGRATLATAGLLD
GRATLLIRDVRVSDQGEYRCLFKDNDDFEEAAVYLKVAAGSDPQISMTVQENGEM
ELECTSSGWYPEPQVQWRTGNREMLPSTSESKKHNEEGLFTVAVSMMIRDSSIKNMS
CCIQNILLGQGKEVEISLPAPFVPRLTPWIVAVAIILLALGFLTIGSIFFTWKLYKERSL
[0126] RKKEFGSKERLLEELRCKKTVLHEVDVTLDPDTAHPHLFLYEDSKSVRLEDSRQILPD
RPERFDSWPCVLGRETFSTGRHYWEVEVGDRTDWAIGVCRENVKKGFDPMTDPN
GFWAVELYGNGYWALTPLRTSLRLAGPPRRVGVFLDYDAGDISFYNMNSGLIYTFP
SISFSGPLRPFFCLWSCGKKPLTICSTANGPEKVTVIANVQDDIPLSPLGEGCTSGDKD
TLHSLIPFSPSQAAP (SEQ ID NO: 191)

[0127] 小鼠BTN1A1的示范性的编码核酸序列 (GenBank:BC011497.1) 在下文提供:

[0128]

ATGGCAGTTCCCACCAACTCCTGCCTCCTGGTCTGTCTGCTCACCTCA
CTGTCTACAGCTGCCCACGCTGGATTGCGCAGCTCCCTTCGATGTGACCGCACC
TCAGGAGCCAGTGTTGGCCCTAGTGGGCTCAGATGCCGAGCTGACCTGTGGCTTT
TCCCCAAACGCGAGCTCAGAATACATGGAGCTGCTGTGGTTTCGACAGACGAGG
TCGAAAGCGGTACTTCTATACCGGGATGGCCAGGAGCAGGAGGGCCAGCAGATG
ACGGAGTACCGCGGGAGGGCGACGCTGGCGACAGCCGGGCTTCTAGACGGCCGC
GCTACTCTGCTGATCCGAGATGTCAGGGTCTCAGACCAGGGGGAGTACCGGTGC
CTTTTCAAAGACAACGACGACTTCGAGGAGGCCGCCGTATACCTCAAAGTGGCT
GCTGTGGGTTTCAGATCCTCAAATCAGTATGACGGTTCAAGAGAATGGAGAAATG
GAGCTGGAGTGCACCTCCTCTGGATGGTACCCAGAGCCTCAGGTGCAGTGGAGA
ACAGGCAACAGAGAGATGCTACCATCCACGTCAGAGTCCAAGAAGCATAATGAG
GAAGGCCTGTTCACTGTGGCAGTTTCAATGATGATCAGAGACAGCTCCATAAAG
AACATGTCTGCTGCATCCAGAATATCCTCCTTGGCCAGGGGAAGGAAGTAGAG
ATCTCCTTACCAGCTCCCTTCGTGCCAAGGCTGACTCCCTGGATAGTAGCTGTGG
CTATCATCTTACTGGCCTTAGGATTTCTCACCATTGGGTCCATATTTTCACTTGG
AAACTATACAAGGAAAGATCCAGTCTGCGGAAGAAGGAATTTGGCTCTAAAGAG
AGACTTCTGGAAGAACTCAGATGCAAAAAGACTGTACTGCATGAAGTTGACGTG
ACTCTGGATCCAGACACAGCCCACCCCCACCTCTTCTGTATGAAGATTCAAAGT
CAGTTCGATTGGAAGATTCACGTCAGATCCTGCCTGATAGACCAGAGAGATTTGA
CTCCTGGCCCTGTGTGTTGGGCCGTGAGACCTTTACTTCAGGGAGACATTACTGG
GAGGTGGAGGTGGGAGATAGAAGTACTGGGCCATTGGTGTGTGTAGGGAGAAT
GTGGTGAAGAAAGGGTTTGACCCCATGACTCCTGATAATGGGTCTTGGGCTGTGG
AGTTGTATGGAATGGGTACTGGGCCCTCACCCCACTCAGGACCTCTCTCCGATT
AGCAGGGCCCCCTCGCAGAGTTGGGGTTTTTCTGGACTATGACGCAGGAGACATT
TCCTTCTACAACATGAGTAACGGATCTCTTATCTATACTTTCCCTAGCATCTCTTT
CTCTGGCCCCCTCCGTCCCTTCTTTTGTCTGTGGTCTGTGGTAAAAAGCCCCCTGA
CCATCTGTTCAACTGCCAATGGGCCTGAGAAAGTCACAGTCATTGCTAATGTCCA
GGACGACATTCCCTTGTCCCCGCTGGGGGAAGGCTGTACTTCTGGAGACAAAGA
CACTCTCCATTCTAAACTGATCCCGTTCTCACCTAGCCAAGCGGCACCATAA
(SEQ ID NO: 192)

[0129] 如本文使用的,除非另作说明,术语“程序性死亡1”、“程序性细胞死亡1”、“蛋白PD-1”、“PD-1”、“PD-1多肽”、或“PD1”涵盖多肽(“多肽”和“蛋白质”在本文中可互换地使用),包括来自任何脊椎动物来源的任何天然多肽,包括哺乳动物例如灵长类(例如,人类和猕猴(cynomolgus))、狗、和啮齿动物(例如,小鼠和大鼠),除非另有陈述。在某些实施方式中,该术语包括“相关的PD-1多肽”,包括其SNP变体。术语“PD-1”还涵盖“全长的”、未加工的PD-1,以及产自细胞中的加工的任何形式的PD-1。NCBI参考序列NP005009.2提供了示范性的人类PD-L1氨基酸序列。GenBank™登记号L27440.1提供了示范性的人类PD-1核酸序列。

[0130] 如本文使用的,除非另作说明,术语“抗PD-1疗法”涵盖PD-1的任何抑制物。在某些实施方式中,抗PD-1疗法可以包括抗PD-1抗体或其抗原结合片段、抑制性核酸、或可溶的PD-1配体(例如,可溶的PD-L1)、或其融合蛋白(例如,Fc-融合蛋白)。在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法包括纳武单抗(nivolumab,Opdivo)、派姆单抗(pembrolizumab,Keytruda)、匹迪珠单抗(pidilizumab)、AMP-514或AMP-224。

[0131] 在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法包括纳武单抗(CAS登记号:946414-94-4)。纳武单抗也称为MDX-1 106、MDX-1 106-04、ON0-4538或BMS-936558。纳武单抗是特异性阻断PD-1的全人IgG4单克隆抗体。纳武单抗(克隆5C4)和特异性结合PD-1的其他人类单克隆抗体在US 8,008,449和W02006/121168中公开。

[0132] 在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法包括派姆单抗。派姆单抗也称为**KEYTRUDA®**、兰博丽珠单抗(lambrolizumab)、Merck 3745、MK-3475或SCH-900475。派姆单抗是结合PD-1的人源化IgG4单克隆抗体。例如在Hamid, O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369(2):134-44、W02009/114335和US 8,354,509中公开了派姆单抗。

[0133] 在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法是匹迪珠单抗。匹迪珠单抗也称为CT-011(CureTech),是结合PD-1的人源化IgG1单克隆抗体。匹迪珠单抗和其他人源化抗PD-1单克隆抗体在W02009/101611中公开。

[0134] 在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法包括国际申请NO. PCT/US2016/64394中提供的抗PD-1抗体。

[0135] 可以用作抗PD1疗法的其他抗PD1抗体在US 8,609,089、US 2010028330和/或US 20120114649中公开。

[0136] 在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法包括融合蛋白AMP 514(Amplimmune)。AMP-224也称为B7-DCIg,例如在W02010/027827和W02011/066342中公开。AMP-224是PD-L2 Fc融合可溶受体,其阻断PD1与B7-H1之间的相互作用。

[0137] 在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法包括免疫粘附素(例如,包括与恒定区(例如,免疫球蛋白序列的Fc区)融合的PD-L1或PD-L2的细胞外部分或PD-1结合部分的免疫粘附素)。在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法包括融合蛋白AMP-224(PD-L2的Fc融合物)。

[0138] 如本文使用的,除非另作说明,术语“程序性死亡1配体1”、“程序性细胞死亡1配体1”、“蛋白PD-L1”、“PD-L1”、“PD-L1多肽”、或“PD1-L1”涵盖多肽(“多肽”和“蛋白质”在本文中可互换地使用),包括来自任何脊椎动物来源的任何天然多肽,包括哺乳动物例如灵长类(例如,人类和猕猴(cynomolgus))、狗、和啮齿动物(例如,小鼠和大鼠),除非另有陈述。在某些实施方式中,该术语包括“相关的PD-L1多肽”,包括其SNP变体。术语“PD-L1”还涵盖“全长的”、未加工的PD-L1,以及产自细胞中的加工的任何形式的PD-L1。NCBI参考序列NP054862.1.2提供了示范性的人类PD-L1氨基酸序列。GenBank™登记号NM014143提供了示范性的人类PD-1核酸序列。

[0139] 如本文使用的,除非另作说明,术语“抗PD-L1疗法”涵盖PD-L1的任何抑制物。在某些实施方式中,抗PD-1疗法可以包括抗PD-L1抗体或其抗原结合片段、抑制性核酸、或可溶的PD-L1配体(例如,可溶的PD-1)、或其融合蛋白(例如,Fc-融合蛋白)。在某些实施方式中,所述抗PD-L1疗法包括YW243.55.S70、MPD13280A、MEDI-4736、MSB-0010718C或MDX-1105。

[0140] 在某些实施方式中,所述抗PD-L1疗法包括MDX-1105。MDX-1105也称为BMS-936559。参见,例如,WO2007/005874。

[0141] 在某些实施方式中,所述PD-L1疗法包括抗体YW243.55.S70,例如在WO 2010/077634中描述的(重链和轻链可变区序列分别在SEQ ID NO:20和21中显示)。

[0142] 在某些实施方式中,所述PD-L1疗法包括MDPL3280A (Genentech/Roche)。MDPL3280A是结合PD-L1的人类Fc优化的IgG1单克隆抗体。例如在美国专利No.7,943,743和美国公开No.20120039906中公开了MDPL3280A和其他针对PD-L1的人类单克隆抗体。

[0143] 在某些实施方式中,所述抗PD-L1疗法包括抗体MSB0010718C (Merck Serono)。MSB0010718C也称为A09-246-2。

[0144] 在某些实施方式中,所述抗PD-L1疗法包括MDPL3280A (Genentech/Roche),一种结合PD-L1的人类Fc优化的IgG1单克隆抗体。例如在美国专利No.7,943,743和美国公开No.20120039906中公开了MDPL3280A和其他针对PD-L1的人类单克隆抗体。

[0145] 在某些实施方式中,所述抗PD-L1疗法包括以WO 2016/160792A1公开的国际申请NO.PCT/US2016/024691以及国际申请NO.PCT/US2017/024027中提供的抗体。

[0146] 如本文使用的,除非另作说明,术语“抗体”是指多肽的免疫球蛋白(或“Ig”)类别内的B细胞的多肽产物,其能够结合特定的分子抗原,由两个相同的多肽链配对组成,从而每个配对具有一条重链(约50-70kDa)和一条轻链(约25kDa),每条链的每个氨基末端部分包括约100个到约130个或更多个氨基酸的可变区,每条链的每个羧基末端部分包括恒定区(参见Borrebæck(ed.) (1995) Antibody Engineering, Second Edition, Oxford University Press.; Kuby(1997) Immunology, Third Edition, W.H. Freeman and Company, New York)。在此,所述特定的分子抗原包括靶点BTN1A1,其可以是BTN1A1多肽、BTN1A1片段或BTN1A1表位。本文提供的抗体包括但不限于单克隆抗体、合成的抗体、重组生产的抗体、双特异性抗体、多特异性抗体、人抗体、人源化抗体、骆驼化抗体、嵌合抗体、内体(intrabodies)、抗独特型(抗-Id)抗体。

[0147] 如本文使用的,除非另作说明,术语“单克隆抗体”是指一种抗体,其是单个细胞克隆或杂交瘤、或衍生自单个细胞的细胞群体的产物。单克隆抗体还意图指通过重组方法、从编码重链和轻链的免疫球蛋白基因生产的抗体,产生单一分子的免疫球蛋白种类。单克隆抗体制品内抗体的氨基酸序列是实质上同质的,这样的制品内的抗体的结合活性实质上展现了相同的抗原结合活性。相比之下,多克隆抗体是从群体内不同的B细胞获得的,它们是结合特定抗原的免疫球蛋白分子的组合。多克隆抗体的每个免疫球蛋白可以结合同一抗原的不同表位。生产单克隆抗体和多克隆抗体的方法都是本领域公知的 (Harlow and Lane., Antibodies: A Laboratory Manual Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989) and Borrebæck(ed.), Antibody Engineering: A Practical Guide, W.H. Freeman and Co., Publishers, New York, pp.103-120 (1991))。

[0148] 如本文使用的,除非另作说明,术语“人抗体”是指具有人可变区和/或人恒定区、或其与人种系免疫球蛋白序列相应的部分的抗体。Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No.91-3242描述了这样的人类种系免疫球蛋白序列。在此,人抗体可以包括结合BTN1A1并由核酸序列编码的抗体,所述核酸序列是人类种系免

疫球蛋白核酸序列的天然发生的体细胞变体。

[0149] 如本文使用的,除非另作说明,术语“嵌合抗体”是指一种抗体,其重链和/或轻链的一部分相同于或同源于衍生自特定物种或属于特定抗体类别或子类的抗体中的相应序列,而链的其余部分相同于或同源于衍生自另一物种或属于另一抗体类别或子类的抗体中的相应序列,以及这样的抗体的片段,只要它们展现了期望的生物学活性(参见美国专利 No.4,816,567;和Morrison et al,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,81:6851-6855(1984))。

[0150] 如本文使用的,除非另作说明,术语“人源化抗体”是指包括人免疫球蛋白(例如,接受体抗体)的嵌合抗体,其中天然的互补决定区(“CDR”)残基被具有期望的特异性、亲和力和能力的、非人物种(例如,供体抗体)的相应CDR的残基替代,所述非人物种例如小鼠、大鼠、兔或非人灵长类。在某些情况下,人免疫球蛋白的一个或更多个FR区残基被相应的非人类残基替代。此外,人源化抗体可以具有接受体抗体或供体抗体中不存在的残基。进行这些修饰以进一步提高抗体性能。人源化抗体重链或轻链可以实质上具有所有的至少一个或更多个可变区,其中所有的或基本上所有的CDR相应于非人类免疫球蛋白的CDR,以及所有的或基本上所有的FR是人免疫球蛋白序列的FR。所述人源化抗体可以具有至少一部分的免疫球蛋白恒定区(Fc),一般地是人免疫球蛋白的恒定区。进一步的细节参见Jones et al., Nature,321:522-525(1986);Riechmann et al,Nature,332:323-329(1988);和Presta, Curr.Op.Struct.Biol,2:593-596(1992);Carter et al,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 89: 4285-4289(1992);和美国专利Nos:6,800,738、6,719,971、6,639,055、6,407,213和6,054,297。

[0151] 如本文使用的,除非另作说明,术语“重组抗体”是指通过重组方式制备、表达、创造或分离的抗体。重组抗体可以是使用转染入宿主细胞的重组表达载体表达的抗体、从重组的组合抗体文库分离的抗体、从人免疫球蛋白基因的转基因的和/或转染色体的动物(例如,小鼠或奶牛)分离的抗体(参见,例如,Taylor,L.D.et al.,Nucl.Acids Res.20:6287-6295(1992)),或通过涉及免疫球蛋白基因序列与其他DNA序列的剪接的任何其他方式制备、表达、创造或分离的抗体。这样的重组抗体可以具有可变区和恒定区,包括衍生自人类种系免疫球蛋白序列的那些(参见Kabat,E.A.et al.(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest Fifth Edition,U.S.Department of Health and Human Services,NIH Publication No.91-3242)。所述重组抗体还可以经历体外诱变(或当使用人类Ig序列转基因的动物时,体内的体细胞诱变),因而在衍生自或相关于人类种系VH和VL序列时,所述重组抗体的VH和VL区的氨基酸序列可以是不天然地存在于体内的人类抗体种系全集中的序列。

[0152] 如本文使用的,除非另作说明,“中和抗体”是指阻断BTN1A1与它的天然配体的结合、并抑制由BTN1A1介导的信号途径和/或它的其他生理学活性的抗体。中和抗体的IC50是指在中和分析中中和50%的BTN1A1所需的抗体的浓度。在所述中和分析中,所述中和抗体的IC50可以在0.01-10 μ g/ml的范围内。

[0153] 如本文使用的,除非另作说明,术语“抗原结合片段”和类似的术语是指抗体的一部分,其包括免疫特异性地结合抗原、并为抗体赋予其对抗原的特异性和亲和性的氨基酸残基。抗原结合片段可以称为抗体的功能性片段。抗原结合片段可以是单价的、二价的、或多价的。

[0154] 具有抗原结合片段的分子包括例如Fd、Fv、Fab、F(ab')、F(ab)2、F(ab')2、单链Fv(scFv)、二体(diabody)、三体(triabody)、四体(tetrabody)、迷你体(minibody)、或单结构域抗体。scFv可以是单价的scFv或二价的scFv。具有抗原结合片段的其他分子包括,例如,重链或轻链多肽、可变区多肽或CDR多肽或其部分,只要这样的抗原结合片段保持了结合活性。这样的抗原结合片段可以见于,例如,Harlow and Lane,Antibodies:A Laboratory Manual Cold Spring Harbor Laboratory, New York (1989); Myers (ed.), Molec. Biology and Biotechnology:A Comprehensive Desk Reference, New York: VCH Publisher, Inc.; Huston et al., Cell Biophysics, 22:189-224 (1993); Pluckthun and Skerra, Meth. Enzymol, 178:497-515 (1989) 以及 Day, E.D., Advanced Immunochimistry, Second Ed., Wiley-Liss, Inc., New York, NY (1990)。抗原结合片段可以是具有至少5个连续氨基酸残基、至少10个连续氨基酸残基、至少15个连续氨基酸残基、至少20个连续氨基酸残基、至少25个连续氨基酸残基、至少40个连续氨基酸残基、至少50个连续氨基酸残基、至少60个连续氨基酸残基、至少70个连续氨基酸残基、至少80个连续氨基酸残基、至少90个连续氨基酸残基、至少100个连续氨基酸残基、至少125个连续氨基酸残基、至少150个连续氨基酸残基、至少175个连续氨基酸残基、至少200个连续氨基酸残基、或至少250个连续氨基酸残基的氨基酸序列的多肽。

[0155] 抗体的重链是指约50-70kDa的多肽链,由此氨基末端部分包括约120到130个或更多个氨基酸的可变区,羧基末端部分包括恒定区。基于重链恒定区的氨基酸序列,所述恒定区可以是五种不同的类型之一,称为alpha (α)、delta (δ)、epsilon (ϵ)、gamma (γ) 和mu (μ)。不同的重链在大小上不同: α 、 δ 和 γ 含有大约450个氨基酸,而 μ 和 ϵ 含有大约550个氨基酸。当与轻链组合时,这些不同的重链类型产生五种公知的抗体类别,分别为IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,包括四种IgG的子类,即IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。重链可以是人类重链。

[0156] 抗体的轻链是指约25kDa的多肽链,由此氨基末端部分包括约100到约110个或更多个氨基酸的可变区,羧基末端部分包括恒定区。轻链的大约长度是211到217个氨基酸。基于恒定区的氨基酸序列,存在两种不同的类型,称为kappa (κ) 和lambda (λ)。轻链氨基酸序列是本领域公知的。轻链可以是人类轻链。

[0157] 抗体的可变域或可变区是指抗体的轻链或重链的一部分,其一般位于轻链或重链的氨基末端,重链中长度约120到130个氨基酸,轻链中长度约100到110个氨基酸,用于每种特定抗体对其特定抗原的结合和特异性。在不同的抗体之间可变域在序列上广泛地不同。序列中的变异性集中在CDR中,可变域中较少变化的部分称为框架区(FR)。轻链和重链的CDR主要负责抗体与抗原的相互作用。本文使用的氨基酸位置的编号是根据EU索引,见Kabat et al. (1991) Sequences of proteins of immunological interest. (U.S. Department of Health and Human Services, Washington, D.C.) 5th ed. 可变区可以是人类可变区。

[0158] CDR是指免疫球蛋白(Ig或抗体)VH β -片层框架的非框架区内的三个高变区(H1、H2或H3)之一,或抗体VL β -片层框架的非框架区内的三个高变区(L1、L2或L3)之一。因而,CDR是框架区序列内散布的可变区序列。CDR区是本领域技术人员已知的,已经由例如Kabat定义为抗体可变(V)结构域内最为高变性的区域(Kabat et al, J. Biol. Chem. 252:6609-6616 (1977); Kabat, Adv. Prot. Chem. 32:1-75 (1978))。CDR区序列还由Chothia在结构上定义为

不属于保守的 β -片层框架部分的那些残基,因而能够采取不同的构象(Chothia and Lesk, J.Mol.Biol.196:901-917(1987))。两种命名法都是本领域公知的。典型的抗体可变域内CDR的位置已经通过比较大量结构来确定(Al-Lazikani et al,J.Mol.Biol.273:927-948(1997);Morea et al,Methods 20:267-279(2000))。由于在不同的抗体中高变区内的残基数目不同,相对于典型位置的额外残基通常用a、b、c等紧接着典型可变域编号方案中的残基号来编号(Al-Lazikani et al,supra(1997))。这样的命名法类似地是本领域技术人员公知的。

[0159] 例如,根据标准命名定义的CDR在下文表1中列出。

[0160] 表1:CDR定义

| | 示范性的 (Kabat + Chothia) | IMGT | Kabat | AbM | Chothia | Contact |
|----------------------------|------------------------------|---------|--------|--------|---------|---------|
| [0161] V _H CDR1 | 26-35 | 27-38 | 31-35 | 26-35 | 26-32 | 30-35 |
| V _H CDR2 | 50-65 | 56-65 | 50-65 | 50-58 | 53-55 | 47-58 |
| V _H CDR3 | 95-102 | 105-117 | 95-102 | 95-102 | 96-101 | 93-101 |
| V _L CDR1 | 24-34 | 27-38 | 24-34 | 24-34 | 26-32 | 30-36 |
| V _L CDR2 | 50-56 | 56-65 | 50-56 | 50-56 | 50-52 | 46-55 |
| V _L CDR3 | 89-97 | 105-117 | 89-97 | 89-97 | 91-96 | 89-96 |

[0162] 一个或更多个CDR还可以共价地或非共价掺入分子中使得它成为免疫粘附素。免疫粘附素可以整合CDR作为更大的多肽链的部分,可以将CDR共价地连接到另一个多肽链,或可以非共价地整合CDR。CDR允许免疫粘附素结合特定的目标抗原。

[0163] “框架”或“FR”残基是指CDR侧翼的那些可变域残基。FR残基存在于例如嵌合的、人源化的、人类的结构域抗体,双抗体、线性抗体和双特异性抗体中。FR残基是与本文定义的高变区残基不同的那些可变域残基。

[0164] 如本文使用的,除非另作说明,术语“分离的”在提及抗体使用时是指所述抗体基本上没有来自细胞或组织来源的细胞材料或其他污染蛋白,和/或来自衍生所述抗体的其他污染成分,或在化学合成时基本上没有化学前体或其他化学物质。用语“基本上没有细胞材料”包括抗体的制品,其中抗体从细胞的细胞成分分离,所述抗体分离自所述细胞或由所述细胞重组产生。因而,基本上没有细胞材料的抗体包括抗体的制品,其具有小于约30%、20%、10%或5%(干重)的异源蛋白质(本文也称为“污染蛋白质”)。在某些实施方式中,当所述抗体是重组产生的时,它基本上没有培养基,例如,培养基低于所述蛋白制品的体积的约20%、10%或5%。在某些实施方式中,当所述抗体通过化学合成产生时,它基本上没有化学前体或其他化学物质,例如,它与蛋白质合成中涉及的化学前体或其他化学物质分离。因而,这样的抗体制品具有小于约30%、20%、10%或5%(按干重)的目标抗体以外的化学前体或化合物。污染物成分还可以包括,但不限于,将干扰所述抗体的治疗用途的材料,可以包括酶、激素和其他蛋白的或非蛋白的溶质。在某些实施方式中,所述抗体将被纯化至(1)根据Lowry方法(Lowry et al.J.Bio.Chem.193:265-275,1921)测量的按抗体的重量计算

大于95%，

[0165] 例如按重量计算99%，(2)达到通过使用旋转杯测序仪足以获得N-末端或内部氨基酸序列的至少15个残基的程度，或(3)达到通过使用考马斯亮蓝或优选的银黄染色在还原或非还原条件下SDS-PAGE的同质性。分离的抗体包括重组细胞内原位的抗体，因为不存在抗体的天然环境的至少一种成分。然而，通常，分离的抗体将通过至少一个纯化步骤制备。在具体的实施方式中，本文提供的抗体是分离的

[0166] 如本文使用的，除非另作说明，术语“多核苷酸”、“核苷酸”、“核酸”、“核酸分子”和其他类似的术语可互换的使用，包括DNA、RNA、mRNA等。

[0167] 如本文使用的，除非另作说明，术语“分离的”在提及核酸分子使用时意味着所述核酸分子是与核酸分子的天然来源中存在的其他核酸分子分离的核酸。此外，“分离的”核酸分子，例如cDNA分子，当通过重组技术产生时可以基本上不含其他细胞材料、或培养基，或当化学合成时可以基本上不含化学药品前体或其他化学药品。在具体的实施方式中，编码本文提供的抗体的核酸分子是分离的或纯化的。

[0168] 本文使用的和除非另作说明，术语“结合(bind)”或“结合(binding)”是指分子之间的相互作用。相互作用可以是，例如，非共价的相互作用，包括氢键、离子键、疏水性相互作用、和/或范德华相互作用。抗体与目标分子如BTN1A1的单个表位之间总和的非共价相互作用的强度是抗体对该表位的亲和力。“结合亲和力”一般是指分子(例如，结合蛋白，如抗体)的单个结合位点与它的结合配体(例如，抗原)之间的非共价相互作用总和的强度。

[0169] 结合分子X，例如抗体，对它的结合配体Y，例如抗体的相应抗原的亲和力一般可以通过解离常数(K_D)来表示。低亲和力抗体一般缓慢地结合抗原，倾向于容易离解，而高亲和力抗体一般更快地结合抗原并倾向于保持结合更久。测量结合亲和力的各种方法是本领域已知的，它们的任一个都可以用于当前的公开内容。“ K_D ”或“ K_D 值”可以通过本领域已知的分析来测量，例如通过结合分析。 K_D 可以在放射性标记的抗原结合分析(RIA)中测量，例如，用目标抗体的Fab版本和它的抗原来进行(Chen, et al, (1999) J.Mol.Biol.293:865-881)。 K_D 或 K_D 值还可以使用Biacore的表面等离子共振分析来测量，使用例如，或通过生物层干涉量度计，使用例如OctetQK384系统(ForteBio, Menlo Park, CA)来测量。

[0170] 如本文使用的，除非另作说明，如果这样的结合展现了抗体与它的相关抗原的特异性和亲和性，分子被称为“免疫特异性结合”第二分子。如果这样的结合涉及抗体的抗原识别位点，抗体免疫特异性结合抗原的目标区域或构象(“表位”)。如果其他抗原具有被所述抗原识别位点识别的一定的序列或构象相似性，通过例如免疫分析、**BIACORE®**分析或其他本领域已知的分析所测定的，免疫特异性结合特定抗原的抗体可以以较低的亲和性结合其他抗原。抗体一般不结合完全不相关的抗原。某些抗体(和它们的抗原结合片段)不与其他抗原交叉反应。借助于不涉及抗原识别位点的所述抗体的其他区域/结构域，例如Fc区，抗体还可以以非免疫特异性的方式结合其他分子，例如，结合FcR受体。

[0171] 免疫特异性结合包括糖基化位点的抗原或抗原表位的抗体或抗原结合片段，可以结合处于糖基化形式或非糖基化形式两者中的所述抗原或所述表位。在某些实施方式中，相对于非糖基化的抗原或表位，所述抗体或抗原结合片段优先地结合糖基化的抗原或表位。所述优先结合可以通过结合亲和力来确定。例如，相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合糖基化的BTN1A1的抗体或抗原结合片段，可以以小于相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 的 K_D

结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以小于相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 的一半的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以小于相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 至少10倍的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段结合糖基化的BTN1A1,其 K_D 是相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 的约75%、约50%、约25%、约10%、约5%、约2.5%、或约1%。

[0172] 免疫特异性结合BTN1A1的抗体或抗原结合片段可以结合BTN1A1单体或BTN1A1二聚体。在某些实施方式中,相对于BTN1A1单体,所述抗体或抗原结合片段优先地结合BTN1A1二聚体。例如,BTN1A1结合可以发生于表达BTN1A1的细胞表面,或可溶的BTN1A1结构域构建体,例如,BTN1A1细胞外结构域(ECD)构建体(例如,flag标签的BTN1A1-ECD或BTN1A1-CED-Fc融合构建体)。在某些实施方式中,所述BTN1A1单体或二聚体是在一个或更多个位置处糖基化的。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以小于相对BTN1A1单体所展现 K_D 的一半的 K_D 结合BTN1A1二聚体。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以小于相对BTN1A1单体所展现 K_D 至少10倍的 K_D 结合BTN1A1二聚体。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段结合BTN1A1二聚体,其 K_D 是相对BTN1A1单体所展现 K_D 的约75%、约50%、约25%、约10%、约5%、约2.5%、或约1%。

[0173] 所述优先结合还可以通过结合分析来确定,并通过例如平均荧光强度(“MFI”)来指示。例如,优先地结合糖基化的BTN1A1的抗体或抗原结合片段,可以以高于相对非糖基化的BTN1A1所展现MFI的MFI结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对非糖基化的BTN1A1所展现MFI更高的至少两倍的MFI结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对非糖基化的BTN1A1所展现MFI更高的至少三倍的MFI结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,抗体或所述抗原结合片段以MFI结合糖基化的BTN1A1,所述MFI是相对非糖基化的BTN1A1所展现MFI的更高的至少五倍、至少十倍、至少十五倍、或至少二十倍。

[0174] 如本文使用的,除非另作说明,分子被称为“免疫特异性遮蔽”抗原或表位的糖基化,或其指定糖基化位点,是指它的能力(1)阻断非糖基化的抗原或表位的糖基化位点,从而所述抗体或表位不能被糖基化,或(2)结合所述糖基化的抗原或表位,或在所述糖基化的抗原或表位的指定糖基化位点处结合,并阻止所述糖基化的生理学作用,例如,由所述糖基化介导的下游信号转导。例如,免疫特异性遮蔽BTN1A1糖基化的抗体或抗原结合片段是指,所述抗体或抗原结合片段(1)阻断非糖基化的BTN1A1的糖基化位点并阻止它的糖基化,或(2)结合糖基化的BTN1A1并阻止所述糖基化的生理学作用,例如,由所述糖基化介导的免疫抑制作用。另一个例子,在N55和N215处免疫特异性遮蔽BTN1A1糖基化的抗体或抗原结合片段是指,所述抗体或抗原结合片段(1)阻断非糖基化的BTN1A1的N55和N215并阻止N55和N215的糖基化,或(2)在N55和N215处结合糖基化的BTN1A1并阻止所述糖基化的生理学作用,例如,由所述糖基化介导的免疫抑制作用。

[0175] 如本文使用的,除非另作说明,术语“载体”是指稀释剂、佐剂(例如,弗氏佐剂(完全的或不完全的))、赋形剂、稳定剂或运载体,治疗试剂与它们一起施用。“药学上可接受的载体”是在所采用的剂量和浓度下对暴露于它的细胞或哺乳动物无毒的载体,其可以是无菌的液体,例如,水和油,包括石油、动物、植物或合成来源的那些,例如,花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。

[0176] 如本文使用的,除非另作说明,术语“载体”是指用于将核酸分子导入宿主细胞的物质。适合使用的载体包括,例如,表达载体、质粒、噬菌体载体、病毒载体、游离体和人工染色体,它们可以包括可操作的选择序列或标志物用于稳定整合到宿主细胞的染色体中。另外,所述载体可以包括一个或更多个可选择标记物基因和适当的表达控制序列。例如,可以包括的可选择标记物基因提供了对抗生素或毒素的抗性、补充营养缺陷性缺陷、或供应培养基中不存在的关键营养物。表达控制序列可以包括组成型和可诱导启动子、转录增强子、转录终止子等,这些是本领域公知的。当共表达两种或更多种核酸分子时(例如,抗体重链和轻链两者),两种核酸分子可以被插入例如单个表达载体中,或独立的表达载体中。对于单载体表达,编码核酸可以可操作地连接到一个共同的表达控制序列,或连接到不同的表达控制序列,例如,一个可诱导启动子和一个组成型启动子。核酸分子导入宿主细胞可以使用本领域公知的方法来确认。这样的方法包括,例如,核酸分析,如Northern印迹或聚合酶链式反应(PCR)、mRNA扩增、或基因表达产物的免疫印迹、或其他测试导入的核酸的表达或它的相应基因产物的适合的分析方法。本领域技术人员理解的是,核酸分子以足够的数量表达以产生期望的产物(例如,本文提供的抗BTN1A1抗体),进一步理解的是表达水平可以使用本领域公知的方法进行优化以获得足够的表达。

[0177] 如本文使用的,除非另作说明,术语“宿主细胞”是指转染核酸分子的特定接受细胞,以及这样的细胞的子代或可能的子代。这样的细胞的子代可能由于可能存在于后续世代中的突变或环境影响、或核酸分子向宿主基因组中的整合而不相同于所述核酸分子转染的亲本细胞。

[0178] 如本文使用的,除非另作说明,术语“对象”是指作为治疗、观察和/或实验的对象的动物。“动物”包括脊椎动物和无脊椎动物,例如,鱼类、贝类、爬行动物、禽类,和特别是哺乳动物。“哺乳动物”包括但不限于小鼠、大鼠、兔、豚鼠、犬、猫、绵羊、山羊、牛、马、灵长类,例如,猴、黑猩猩、猿和人类。

[0179] 如本文使用的,除非另作说明,术语“癌症”或“癌”是指特征一般在于对象中不受调节的细胞生长的哺乳动物中的生理状况。癌症的实例包括但不限于血液癌症和实体肿瘤。

[0180] 如本文使用的,除非另作说明,术语“治疗”在涉及癌症患者使用时,是指降低癌症的严重度、或延迟或减缓癌症发展的活动,包括(a)抑制癌症生长、或延缓癌症发展,和(b)引起癌症衰退,或延迟或最小化与癌症的存在相关的一种或更多种症状。

[0181] 如本文使用的,除非另作说明,术语“抗性”或“难治性”是指一种状况,其中患者,甚至在强化治疗之后,具有组织或器官(例如,肺部或乳腺)中的残余的癌细胞(例如,肺部癌症或乳腺癌症细胞)。

[0182] 当提及治疗使用时,术语“响应性”或“响应”是指在减轻或降低被治疗的疾病的症状方面所述治疗的有效性程度,所述疾病例如抗PD1疗法或抗PD-L1疗法抗性或缺乏响应性癌症。例如,当提及细胞或对象的治疗时使用的,术语“提高的响应性”是指,当使用本领域已知的任何方法测量时,与参考治疗(例如,相同的细胞或对象的,或不同的细胞或对象的)相比,在减轻或降低疾病的症状方面有效性的提高。在某些实施方式中,所述有效性的提高是至少约5%、至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、或至少约50%。

[0183] 如本文使用的,术语“有效的对象响应”、“有效的患者响应”和“有效的患者肿瘤响

应”是指对所述患者的治疗效益方面的任何提高。“有效的患者肿瘤响应”可以是,例如,肿瘤进展速度的约5%、约10%、约25%、约50%、或约100%的降低。“有效的患者肿瘤响应”可以是,例如,癌症的身体症状的约5%、约10%、约25%、约50%、或约100%的降低。“有效的患者肿瘤响应”还可以是,例如,通过任何适合的方式例如基因表达、细胞计数、分析结果、肿瘤尺寸等来衡量的,患者的响应方面约5%、约25%、约50%、约100%、约200%或更高的提高。

[0184] 癌症或癌症相关疾病的改善可以表征为完全响应或部分响应。“完全响应”是指使用早先的异常射线照相研究、骨髓和脑脊液 (CSF) 或异常单克隆蛋白质测量的标准,没有临床上可检测的疾病。“部分响应”是指在不存在新的病变的情况下在可测量的肿瘤负荷(即,对象中存在的恶性细胞的数量,或测量的肿瘤团块体积,或异常的单克隆蛋白质的数量)方面至少约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%或约90%的降低。术语“治疗”期待完全响应和部分响应两者。

[0185] 如本文使用的,术语“可能性”一般是指事件的概率方面的提高。当提及患者肿瘤响应的有效性使用时,术语“可能性”一般期待肿瘤进展速率或肿瘤细胞生长将会降低的概率提高。当提及患者肿瘤响应的有效性使用时,术语“可能性”一般还可以指可以证明治疗肿瘤的进展提高的指标,例如mRNA或蛋白质表达的提高。

[0186] 术语“预测”一般是指预先地确定或告知。当用于“预测”癌症治疗的有效性时,例如,术语“预测”可以指,在治疗开始之前、或在治疗周期实质上进展之前,癌症治疗结局的可能性可以在开始时确定。

[0187] 如本文使用的,术语“监测”一般是指活性的视察、监督、调节、监视、跟踪或监测。例如,术语“监测化合物的有效性”是指在患者中或在肿瘤细胞培养中跟踪治疗癌症的有效性。类似地,当个体地或在临床试验中与患者顺应性联系使用时,术语“监测”是指跟踪或确认患者实际上按照处方服用了被测的药物。例如,通过跟踪mRNA或蛋白质生物标志物的表达,可以进行监测。

[0188] 本文使用的术语“肿瘤”是指所有赘生性细胞生长和增殖,无论是恶性的还是良性的,以及所有前癌性的和癌性的细胞和组织。如本文使用的,“赘生的”是指任何形式的异常调节的或无调节的细胞生长,无论是恶性的还是良性的,产生异常的组织生长。因而,“赘生性细胞”包括具有异常调节的或无调节的细胞生长的恶性的和良性的细胞。

[0189] 如本文使用的,除非另作说明,术语“治疗有效量”是指药剂(例如,本文描述的抗体或本文描述的任何其他药剂)的数量,其足以降低和/或改善给定疾病、失调或病症和/或与之相关的症状的严重度和/或持续时间。包括治疗药剂的药剂的治疗有效量可以是(i)降低或改善给定疾病、失调或状况的进展或发展,(ii)降低或改善给定疾病、失调或状况的复发、发展或发作,和/或(iii)改善或增强另一种疗法(例如,不同于施用本文提供的抗体的疗法)的预防或治疗效果所必需的数量。本文公开的物质/分子/药剂(例如,抗BTN1A1抗体)的治疗有效量可以根据一些因素而变化,例如,个体的疾病状况、年龄、性别和体重,所述物质/分子/药剂在个体中引发期望的响应的能力。治疗有效量涵盖一种数量,其中所述物质/分子/药剂的任何毒性或不利影响不超过治疗有益的效果。

[0190] 如本文使用的,除非另作说明,术语“施用”是指将存在于身体外部的物质注射或物理上递送进入患者的动作,例如,通过粘膜的、真皮内的、静脉内的、肌肉内的递送和/或

本文描述的或本领域已知的任何其他物理递送的方法。当疾病、失调或病症,或其症状被治疗时,施用物质一般在疾病、失调或病症或其症状发作之后进行。当疾病、失调或病症,或其症状被预防时,施用物质一般在疾病、失调或病症或其症状发作之前进行。

[0191] “生物学标志物”或“生物标志物”是一种物质,它的检出指示特定的生物学状态,例如,存在癌症。在某些实施方式中,生物标志物可以单独地测定。在其他实施方式中,几种生物标志物可以同时地测量。在本文提供的方法的某些实施方式中,BTN1A1是指示存在癌症的生物标志物。在某些实施方式中,PD-L1是指示存在癌症的生物标志物。在某些实施方式中,BTN1A1和PD-L1可以组合使用以指示存在癌症(例如,对使用例如抗BTN1A1抗体的治疗有响应的、抗PD1或抗PD-L1疗法抗性 or 难治性癌症)。

[0192] 在某些实施方式中,“生物标志物”指示mRNA表达水平方面的改变,其可以与疾病的风险或发展相关联,或与疾病对给定治疗的敏感性相关联。在某些实施方式中,所述生物标志物是核酸,例如,mRNA或cDNA(例如,BTN1A1或PD-L1 mRNA或cDNA)。

[0193] 在其他实施方式中,“生物标志物”指示多肽或蛋白质表达水平方面的改变,其可以与疾病的风险或发展相关联,或与患者对给定治疗的敏感性相关联。在某些实施方式中,所述生物标志物可以是多肽或蛋白质、或其片段(例如,BTN1A1或PD-L1蛋白)。特定蛋白质的相对水平可以通过本领域已知的方法来测定。例如,可以使用基于抗体的方法,例如免疫印迹、酶联免疫吸附分析(ELISA)或其他方法。

[0194] 本文使用的术语“表达的”或“表达”是指从基因向RNA核酸分子的转录,所述核酸分子至少部分互补于该基因的两条核酸链之一的区域。本文使用的术语“表达的”或“表达”还指从RNA分子到给定蛋白质、多肽或其部分的翻译。

[0195] 术语“水平”是指生物标志物分子(例如,BTN1A1或PD-L1)的数量、积累或比率。例如,通过基因编码的信使RNA(mRNA)的合成数量或速率、基因编码的多肽或蛋白质的合成数量或速率、或细胞或生物液体中积累的生物分子的合成数量或速率,可以表示水平。术语“水平”是指在稳定状态或不稳定状态条件下测定的样品中分子的绝对数量或分子的相对数量。

[0196] 本文使用的术语“测定”、“测量”、“评估”、“估计”和“分析”一般是指任何形式的测量,包括确定元素是存在还是不存在。这些术语包括定量的和/或定性的测定。评估可以是相对的或绝对的。评估存在性可以包括确定存在的某事物的数量,以及确定它是存在还是不存在。

[0197] 本文使用的术语“样品”涉及材料或材料的混合物,虽然不一定,一般处于含有一种或更多种感兴趣的成分的液体形式。

[0198] 本文使用的“本文使用的”是指从生物对象获得的样品,包括体内或原位地来源、获得、达到或采集的生物组织或液体的样品。生物样品还包括从含有前癌或癌细胞或组织的对象的生物的区域获得的样品。这样的样品可以是,但不限于,从哺乳动物分离的器官、组织和细胞。示范性的生物样品包括但不限于细胞溶胞产物、细胞培养物、细胞系、组织、口腔组织、胃肠组织、器官、细胞器、生物液体、血液样品、尿液样品、皮肤样品,等。优选的生物样品包括但不限于全血、部分纯化的血液、PBMC、组织活检物,等。

[0199] 5.2具有免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子

[0200] 例如,在国际专利申请NO.PCT/US2016/064436和2017年5月31日提交的标题为“免

疫特异性结合BTN1A1的抗体和分子及其治疗用途”的美国临时申请(代理人案卷号No.13532-018-888)中描述了在本文提供的方法中有用的、具有免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子,通过引用以它们的整体合并在本文中。

[0201] 本文提供的是具有免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子,包括抗BTN1A1抗体。在某些实施方式中,所述免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段结合BTN1A1的片段或表位。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合BTN1A1二聚体。在某些实施方式中,所述BTN1A1表位可以是线性表位。在某些实施方式中,所述BTN1A1表位可以是构象表位。在某些实施方式中,所述BTN1A1表位存在于BTN1A1二聚体中并且不存在于BTN1A1单体中。在某些实施方式中,本文提供的具有免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子抑制BTN1A1的免疫抑制功能。

[0202] N-糖基化是一种在内质网(ER)中启动、随后在高尔基体中进行的翻译后修饰(Schwarz and Aeibi, Curr. Opin. Struc. Bio., 21(5):576-582(2011))。这种类型的修饰首先由膜相关的寡糖转移酶(OST)复合物催化,其将由寡糖组成的预先形成的聚糖转移到位于NXT基序(-Asn-X-Ser/Thr-)内的天冬酰胺(Asn)侧链接受体上(Cheung and Reithmeier, Methods, 41:451-459(2007); Helenius and Aeibi, Science, 291(5512):2364-9(2001))。从预先形成的聚糖中加入或除去糖分别由一组糖基转移酶和糖苷酶介导,它们以细胞和位置依赖性方式严格调节N-糖基化级联。

[0203] 在某些实施方式中,所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段选择性地结合BTN1A1的一个或更多个糖基化基序。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性地结合具有糖基化基序的糖肽和邻近的肽。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性地结合在三维空间中位置靠近一个或更多个糖基化基序的肽序列。在某些实施方式中,相对于BTN1A1单体的一个或更多个糖基化基序,所述抗原结合片段选择性地结合BTN1A1二聚体的一个或更多个糖基化基序。

[0204] 在某些实施方式中,所述抗原结合片段以小于相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 的至少30%、40%、50%、60%、70%、80%、或90%的 K_D 结合糖基化的BTN1A1(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以小于相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 的50%的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段结合糖基化的BTN1A1, K_D 小于相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 的1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、30%、40%、50%。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 更小至少10倍的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。

[0205] 特定BTN1A1同种型或变体的具体糖基化位点可以不同于该特定BTN1A1同种型或变体的位置55、215或449处的氨基酸。在那些情况下,本领域的普通技术人员将能够基于序列比对和本领域的其他常识确定与上文例示的人类BTN1A1的N55、N215和N449相应的、任何特定BTN1A1同种型或变体的糖基化位点。因而,本文提供的还有具有抗原结合片段的分子,相对于非糖基化的BTN1A1同种型或变体,所述抗原结合片段免疫特异性结合BTN1A1同种型或变体的糖基化形式。BTN1A1同种型或变体的糖基化位点可以是上文提供的人类BTN1A1序列的N55、N215和N449的相应位点。

[0206] 在某些实施方式中,所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段免疫特异性结合糖基化的BTN1A1(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗原结合片

段免疫特异性结合在位置N55、N215和/或N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N55处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N215处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合一个或多个糖基化基序。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N55和N215处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N55和N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N55和N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N55、N215和N449处糖基化的BTN1A1。

[0207] 在某些实施方式中,所述分子具有免疫特异性结合糖基化的BTN1A1的抗原结合片段,从而相对于非糖基化的BTN1A1所述抗原结合片段优先地结合糖基化的BTN1A1(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合在位置N55、N215和/或N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合在位置N55处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合在位置N215处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合在位置N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段优先地结合一个或多个糖基化基序。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合在位置N55和N215处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合在位置N215和N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合在位置N55和N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合在位置N55、N215和N449处糖基化的BTN1A1。

[0208] 所述优先结合可以通过结合亲和力来确定。例如,优先地结合糖基化的BTN1A1(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗体或抗原结合片段,可以以小于相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以小于相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 的一半的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以小于相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 至少2倍的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以小于相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 至少5倍的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以小于相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 至少10倍的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以小于相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 至少15倍的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以小于相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 至少20倍的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以小于相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 至少25倍的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以小于相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 至少30倍的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以小于相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 至少40倍的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以小于相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 至少50倍的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式

中,所述抗体或抗原结合片段以相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 的约75%的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 的约50%的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 的约25%的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 的约10%的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 的约5%的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 的约2.5%的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 的约1%的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。

[0209] 所述优先结合还可以通过在结合分析中如通过例如荧光强度(“MFI”)所指示的来确定。例如,优先地结合所述糖基化的BTN1A1(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗体或抗原结合片段,可以以高于相对非糖基化的BTN1A1所展现MFI的MFI结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对非糖基化的BTN1A1所展现MFI更高的至少两倍的MFI结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对非糖基化的BTN1A1所展现MFI更高的至少两倍的MFI结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对非糖基化的BTN1A1所展现MFI更高的至少三倍的MFI结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对非糖基化的BTN1A1所展现MFI更高的至少五倍的MFI结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对非糖基化的BTN1A1所展现MFI更高的至少十倍的MFI结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对非糖基化的BTN1A1所展现MFI更高的至少十五倍的MFI结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对非糖基化的BTN1A1所展现MFI更高的至少二十倍的MFI结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对非糖基化的BTN1A1所展现MFI更高的至少二十五倍的MFI结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对非糖基化的BTN1A1所展现MFI更高的至少三十倍的MFI结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对非糖基化的BTN1A1所展现MFI更高的至少四十倍的MFI结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对非糖基化的BTN1A1所展现MFI更高的至少五十倍的MFI结合糖基化的BTN1A1。

[0210] 在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N55、N215和/或N449处的BTN1A1糖基化(例如,在糖基化的BTN1A1二聚体中)。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N55处的BTN1A1糖基化。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N215处的BTN1A1糖基化。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N449处的BTN1A1糖基化。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽BTN1A1的一个或更多个糖基化基序。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N55和N215处的BTN1A1糖基化。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N215和N449处的BTN1A1糖基化。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N55和N449处的BTN1A1糖基化。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N55、N215和N449处的BTN1A1糖基化。

[0211] 在某些实施方式中,所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段相对于

BTN1A1单体选择性地结合BTN1A1二聚体。在某些实施方式中,所述BTN1A1二聚体是在细胞的表面表达的。在某些实施方式中,所述BTN1A1二聚体是BTN1A1的可溶蛋白质片段,例如,BTN1A1的细胞外结构域构建体,例如,Fc-融合蛋白构建体(例如,BTN1A1-ECD-Fc)。在某些实施方式中,所述BTN1A1单体是BTN1A1的细胞外结构域构建体,例如,Flag标签的或His6标签的BTN1A1-ECD构建体。在某些实施方式中,所述选择性结合BTN1A1二聚体的分子是本文提供的选择性结合糖基化的BTN1A1的分子。在某些实施方式中,相对于BTN1A1单体优先结合BTN1A1二聚体,通过例如使用表面等离子共振分析(例如,BIAcore)确定相对于BTN1A1-ECD-His6或BTN1A1-ECD-Flag构建体优先结合BTN1A1-ECD-Fc来确定。

[0212] 在某些实施方式中,所述抗原结合片段以小于相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现 K_D 的至少30%、40%、50%、60%、70%、80%、或90%的 K_D 结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以小于相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现 K_D 的50%的 K_D 结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以小于相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现 K_D 的1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、30%、40%、50% K_D 结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以小于相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现 K_D 至少10倍的 K_D 结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。

[0213] 所述优先结合可以通过结合亲和力来确定。例如,优先地结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗体或抗原结合片段,可以以小于相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现 K_D 的 K_D 结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以小于相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现 K_D 的一半的 K_D 结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以小于相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现 K_D 至少2倍的 K_D 结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以小于相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现 K_D 至少5倍的 K_D 结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以小于相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现 K_D 至少10倍的 K_D 结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以小于相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现 K_D 至少15倍的 K_D 结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以小于相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现 K_D 至少20倍的 K_D 结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以小于相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现 K_D 至少25倍的 K_D 结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以小于相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现 K_D 至少30倍的 K_D 结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以小于相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现 K_D 至少40倍的 K_D 结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以小于相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现 K_D 至少50倍的 K_D 结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的

BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现 K_D 的约75%的 K_D 结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现 K_D 的约50%的 K_D 结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现 K_D 的约25%的 K_D 结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现 K_D 的约10%的 K_D 结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现 K_D 的约5%的 K_D 结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现 K_D 的约2.5%的 K_D 结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现 K_D 的约1%的 K_D 结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。

[0214] 所述优先结合还可以通过在结合分析中如通过例如荧光强度(“MFI”)所指示的来确定。例如,优先地结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗体或抗原结合片段,可以以高于相对BTN1A1单体所展现MFI的MFI结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现MFI更高的至少两倍的MFI结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现MFI更高的至少三倍的MFI结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现MFI更高的至少五倍的MFI结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现MFI更高的至少十倍的MFI结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现MFI更高的至少十倍的MFI结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现MFI更高的至少二十倍的MFI结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现MFI更高的至少二十五倍的MFI结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现MFI更高的至少三十倍的MFI结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现MFI更高的至少四十倍的MFI结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现MFI更高的至少五十倍的MFI结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。

[0215] 在某些实施方式中,相对于糖基化的单体BTN1A1,所述抗体或抗原结合片段优先

地结合糖基化的二聚体BTN1A1。糖基化的BTN1A1二聚体中的两个BTN1A1单体可以在相同的位置或不同的位置独立地糖基化。在某些实施方式中，BTN1A1二聚体中的所述单体之一不是糖基化的。糖基化的BTN1A1二聚体中的糖基化的BTN1A1单体可以是在位置N55、N215和/或N449处糖基化的。在某些实施方式中，糖基化的BTN1A1单体在位置N55处被糖基化。在某些实施方式中，糖基化的BTN1A1单体在位置N215处被糖基化。在某些实施方式中，糖基化的BTN1A1单体在位置N449处被糖基化。在某些实施方式中，糖基化的BTN1A1单体在位置N55和N215处被糖基化。在某些实施方式中，糖基化的BTN1A1单体在位置N55和N449处被糖基化。在某些实施方式中，糖基化的BTN1A1单体在位置N215和N449处被糖基化。在某些实施方式中，糖基化的BTN1A1单体在位置N55、N215和N449处被糖基化。

[0216] 5.2.1. 具有抗原结合片段的抗体和其他分子

[0217] 在某些实施方式中，所述抗BTN1A1抗体、或抗糖基化的BTN1A1抗体、或抗BTN1A1二聚体抗体可以是IgG、IgM、IgA、IgD或IgE。所述抗BTN1A1抗体、或抗糖基化的BTN1A1抗体、或抗BTN1A1二聚体抗体还可以是嵌合抗体、亲和成熟的抗体、人源化抗体、或人抗体。所述抗BTN1A1抗体、或抗糖基化的BTN1A1抗体、或抗BTN1A1二聚体抗体还可以是骆驼化抗体、内体、抗独特型(抗Id)抗体。在某些实施方式中，所述抗BTN1A1抗体、或抗糖基化的BTN1A1抗体、或抗BTN1A1二聚体抗体可以是多克隆抗体或单克隆抗体。在某些实施方式中，所述抗BTN1A1抗体是STC703、STC810、STC820、或其人源化变体。

[0218] 抗体可以产自任何动物来源，包括禽类和哺乳动物。在某些实施方式中，所述抗体是羊、鼠(例如，小鼠和大鼠)、兔、山羊、豚鼠、骆驼、马或鸡的。另外，更新的技术允许开发和筛选来自人类组合抗体文库的人类抗体。例如，噬菌体抗体表达技术容许在没有动物免疫的情况下产生特定的抗体，如美国专利No. 6,946,546中描述的，通过引用以其整体合并并在本文中。在Marks (1992) ; Stemmer (1994) ; Gram et al. (1992) ; Barbas et al. (1994) ; 以及 Schier et al. (1996) 中进一步描述了这些技术；通过引用以它们整体合并并在本文中。

[0219] 在各种动物物种中生产多克隆抗体的方法，以及生产各种类型的单克隆抗体，包括人源化、嵌合或完全人类的单克隆抗体的方法是本领域公知的。例如，以下的美国专利提供了这些方法的实现说明，通过引用合并并在文本中：美国专利No. 3,817,837; 3,850,752; 3,939,350; 3,996,345; 4,196,265; 4,275,149; 4,277,437; 4,366,241; 4,469,797; 4,472,509; 4,606,855; 4,703,003; 4,742,159; 4,767,720; 4,816,567; 4,867,973; 4,938,948; 4,946,778; 5,021,236; 5,164,296; 5,196,066; 5,223,409; 5,403,484; 5,420,253; 5,565,332; 5,571,698; 5,627,052; 5,656,434; 5,770,376; 5,789,208; 5,821,337; 5,844,091; 5,858,657; 5,861,155; 5,871,907; 5,969,108; 6,054,297; 6,165,464; 6,365,157; 6,406,867; 6,709,659; 6,709,873; 6,753,407; 6,814,965; 6,849,259; 6,861,572; 6,875,434; 6,891,024; 7,407,659; 和8,178,098，通过引用以它们整体合并并在本文中。

[0220] 具有免疫特异性结合BTN1A1、或特异性结合糖基化的BTN1A1、或特异性结合BTN1A1二聚体的抗原结合片段的分子，包括抗BTN1A1抗体、或抗糖基化的BTN1A1抗体、或抗BTN1A1二聚体抗体(例如，STC703、STC810、STC2714)，还可以通过本领域已知的用于生产多肽的任何方法产生，例如，体外合成、重组DNA生产，等。人源化的抗体可以通过重组DNA技术来产生。本文描述的抗体还可以使用重组免疫球蛋白表达技术来产生。免疫球蛋白分子，包括人源化抗体的重组生产在美国专利No. 4,816,397 (Boss et al)、美国专利Nos. 6,331,

415和4,816,567(都为Cabilly et al)、英国专利GB 2,188,638(Winter et al)和英国专利GB 2,209,757中描述;通过引用以它们整体合并在本文中。免疫球蛋白,包括人源化免疫球蛋白的重组表达的技术还可见于Goeddel et al, *Gene Expression Technology Methods in Enzymology Vol.185* Academic Press (1991) 和Borreback, *Antibody Engineering*, W.H. Freeman (1992); 通过引用以它们整体合并在本文中。关于重组抗体的产生、设计和表达的其他信息可以在Mayforth, *Designing Antibodies*, Academic Press, San Diego (1993) 中找到。

[0221] 在某些实施方式中,所述抗BTN1A1抗体、或抗糖基化的BTN1A1抗体、或抗BTN1A1二聚体抗体是人抗体。人抗体可以通过本领域已知的各种方法产生,包括如上所述使用来源于人免疫球蛋白序列的抗体库的噬菌体展示方法(参见美国专利No. 4,444,887和4,716,111;以及国际公开No. WO 98/46645、WO 98/50433、WO 98/24893、WO 98/16654、WO 96/34096、WO 96/33735和WO 91/10741)。也可以使用不能表达功能性内源免疫球蛋白、但可以表达人免疫球蛋白基因的转基因小鼠来产生人抗体。例如,人类重链和轻链免疫球蛋白复合体可以随机地或通过同源重组导入小鼠胚胎干细胞中。做为另一种选择,除了人类重链和轻链基因之外,人类可变区、恒定区和多变区可以被导入小鼠胚胎干细胞。小鼠重链和轻链免疫球蛋白基因可以通过同源重组导入人免疫球蛋白基因座来单独地或同时地变得无功能。特别地, JH区域的纯合删除防止内源抗体产生。修饰的胚胎干细胞被扩增并微注射到胚泡中来产生嵌合的小鼠。然后培育嵌合小鼠来产生表达人类抗体的纯合后代。使用选定的抗原,例如, BTN1A1多肽的全部或部分、或糖基化的BTN1A1多肽、或BTN1A1多肽二聚体使用常规的方法免疫所述转基因小鼠。可以使用常规的杂交瘤技术(参见,例如,美国专利No. 5,916,771)从免疫的转基因小鼠获得针对所述抗原的单克隆抗体。由转基因小鼠携带的人免疫球蛋白转基因在B细胞分化期间重排,随后经历种类转变和体细胞突变。因而,利用这种技术,可以产生治疗上有用的IgG、IgA、IgM和IgE抗体。对于生产人类抗体的这种技术的综述,参见Lonberg和Huszar (1995, *Int. Rev. Immunol.*, 13:65-93, 通过引用以其整体合并在本文中)。对于生产人类抗体和人类单克隆抗体的这种技术和生产这种抗体的方案的详细论述,参见,例如国际公开WO 98/24893、WO 96/34096和WO 96/33735;以及美国专利No. 5,413,923、5,625,126、5,633,425、5,569,825、5,661,016、5,545,806、5,814,318和5,939,598, 通过引用以它们整体合并在本文中。此外,可以雇佣例如Abgenix, Inc. (Freemont, Calif.) 和Medarex (Princeton, N.J.) 公司使用类似上述的技术来提供针对选定抗原的人类抗体。

[0222] 在某些实施方式中,所述抗BTN1A1抗体、或抗糖基化的BTN1A1抗体、或抗BTN1A1二聚体抗体是嵌合抗体,例如,具有移植到异源非人类、人类、或人源化序列(例如,框架和/或恒定域序列)中的来自非人类供体的抗原结合序列的抗体。在一个实施方式中,所述非人类供体是大鼠。在一个实施方式中,抗原结合序列是合成的,例如,通过诱变获得的(例如,人类噬菌体文库的噬菌体展示筛选,等)。在一个实施方式中,嵌合抗体可以具有鼠的V区和人类的C区。在一个实施方式中,所述鼠的轻链V区融合到人类的kappa轻链。在一个实施方式中,所述鼠的重链V区融合到人类的IgG1 C区。

[0223] 产生嵌合抗体的方法是本领域已知的。参见,例如, Morrison, 1985, *Science* 229: 1202; Oi et al, 1986, *BioTechniques* 4:214; Gillies et al, 1989, *J. Immunol. Methods*

125:191-202;和美国专利No.6,311,415、5,807,715、4,816,567和4,816,397;所有这些通过引用以它们整体合并在本文中。包括来自非人类物种的一个或多个CDR以及来自人免疫球蛋白分子的框架区的嵌合抗体可以使用本领域已知的各种技术产生,包括,例如,CDR移植(EP 239,400;国际公开No.WO 91/09967;和美国专利Nos.5,225,539、5,530,101和5,585,089),饰面或表面重修(EP 592,106;EP 519,596;Padlan,1991,Molecular Immunology 28(4/5):489-498;Studnicka et al,1994,Protein Engineering 7:805;和Roguska et al.,1994,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 91:969),以及链混洗(美国专利No.5,565,332);所有这些通过引用以它们整体合并在本文中。

[0224] 产生重组嵌合抗BTN1A1抗体的示范性过程可以包括以下的:a) a) 通过常规的分子生物学方法构建表达载体,所述表达载体编码并表达抗体重链,其中鼠抗BTN1A1(或抗糖基化的BTN1A1或抗BTN1A1二聚体)单克隆抗体的CDR和可变区融合到衍生自人免疫球蛋白的Fc区,从而产生用于表达嵌合抗体重链的载体;b) b) 通过常规的分子生物学方法构建表达载体,所述表达载体编码并表达鼠抗BTN1A1(或抗糖基化的BTN1A1或抗BTN1A1二聚体)单克隆抗体的抗体轻链,从而产生用于表达嵌合抗体轻链的载体;c) 通过常规的分子生物学方法将所述表达载体传递给宿主细胞,产生用于表达嵌合抗体的转染的宿主细胞;以及d) 通过常规的细胞培养技术培养所述转染的细胞以产生嵌合抗体。

[0225] 产生重组人源化抗BTN1A1抗体的示范性过程可以包括以下的:a) 通过常规的分子生物学方法构建表达载体,所述表达载体编码并表达抗体重链,其中保持供体抗体结合特异性的CDR和可变区框架的最小部分来源于非人类免疫球蛋白,例如,鼠抗BTN1A1(或抗糖基化的BTN1A1、或抗BTN1A1二聚体)单克隆抗体,抗体的其余部分来源于人免疫球蛋白,从而产生用于表达人源化抗体重链的载体;b) 通过常规的分子生物学方法构建表达载体,所述表达载体编码并表达抗体轻链,其中保持供体抗体结合特异性的CDR和可变区框架的最小部分来源于非人类免疫球蛋白,例如,鼠抗BTN1A1(或抗糖基化的BTN1A1、或抗BTN1A1二聚体)单克隆抗体,抗体的其余部分来源于人免疫球蛋白,从而产生用于表达人源化抗体轻链的载体;c) 通过常规的分子生物学方法将所述表达载体传递给宿主细胞,产生用于表达人源化抗体的转染的宿主细胞;以及d) 通过常规的细胞培养技术培养所述转染的细胞以产生人源化抗体。

[0226] 对于任一种示范性的方法,宿主细胞可以用这样的表达载体共转染,所述表达载体可以含有不同的可选择标记,但是除了所述重链和轻链编码序列之外,所述表达载体优选地是相同的。这一过程提供了重链和轻链多肽的相等的表达。做为另一种选择,可以使用单一载体,其编码重链和轻链多肽两者。重链和轻链的编码序列可以包括cDNA或基因组DNA或两者。用于表达重组抗体的宿主细胞可以是细菌细胞例如大肠杆菌,或更优选的是真核细胞(例如,中国仓鼠卵巢(CHO)细胞或HEK-293细胞)。表达载体的选择取决于宿主细胞的选择,可以被选择以具有在选定宿主细胞中期望的表达和调节特征。可以使用其他细胞系包括但不限于CHO-K1、NS0和PER.C6(Crucell,Leiden,Netherlands)。此外,在选择宿主细胞时可以优化密码子利用率以应对物种特异性密码子利用率偏差和增强蛋白质表达。例如,对于CHO细胞表达,编码抗体的DNA可以掺入Cricetulus griseus(中国仓鼠卵巢细胞由其衍生)优先使用的密码子。可以采用密码子优化方法来促进期望的宿主细胞的改善的表达(参见,例如,Wohlgemuth,I.et al.,Philos.Trans.R.Soc.Lond.BBiol.Sci.366(1580):

2979-2986 (2011); Jestin, J.L. et al, J.Mol.Evol. 69 (5) :452-457 (2009); Bollenbach, T. et al, Genome Res. 17 (4) :401-404 (2007); Kurland, C.G. et al, Prog.Nucleic Acid Res.Mol.Biol. 31:191-219 (1984); Grosjean, H. et al, Gene 18 (3) :199-209 (1982)。

[0227] 在某些实施方式中,所述抗BTN1A1抗体、或抗糖基化的BTN1A1、或抗BTN1A1二聚体抗体可以是单克隆抗体。在某些实施方式中,所述抗BTN1A1抗体、或抗糖基化的BTN1A1抗体、或抗BTN1A1二聚体抗体可以是多克隆抗体。可以用抗原,例如BTN1A1多肽、或糖基化的BTN1A1多肽、或BTN1A1二聚体多肽接种动物,以产生特异于BTN1A1多肽、或糖基化的BTN1A1多肽或BTN1A1二聚体的抗体。通常,抗原结合或缀合到另一种分子以增强免疫应答。缀合物可以是结合于抗原的任何肽、多肽、蛋白质或非蛋白物质,用于引发动物的免疫应答。响应于抗原接种在动物中产生的抗体具有多种的不相同的分子(多克隆抗体),产自多个单独的抗体生产B淋巴细胞。给予动物中用于多克隆抗体生产的正确条件,动物的血清中的大部分抗体识别用来免疫动物的抗原性化合物上的集合表位。

[0228] 这种特异性可以通过亲和力纯化、仅选择识别感兴趣的抗原或表位的那些抗体来进一步增强。产生单克隆抗体(MAbs)的方法可以沿着制备多克隆抗体的相同路线开始。在某些实施方式中,啮齿动物例如小鼠和大鼠被用于产生单克隆抗体。在某些实施方式中,兔、绵羊、或蛙细胞被用于产生单克隆抗体。使用大鼠是公知的,可以提供某些优势。小鼠(例如,BALB/c小鼠)是常规使用的,一般得到更高百分比的稳定融合物。

[0229] 杂交瘤技术涉及来自早先用BTN1A1多肽或糖基化的BTN1A1多肽或BTN1A1二聚体多肽免疫的小鼠的单个B淋巴细胞与永生的骨髓瘤细胞(通常为小鼠骨髓瘤)的融合。这种技术提供了一种方法来将单一的抗体生产细胞增殖到无数的世代,从而可以生产无限量的具有相同抗原或表位特异性的结构上相同的抗体(单克隆抗体)。

[0230] 在一个实施方式中,所述抗体是衍生自骆驼抗体的免疫球蛋白单可变域,优选地来自缺乏轻链的重链骆驼抗体,其被称为VHH结构域序列或Nanobodies™。Nanobody™(Nb)是天然发生的单链抗体的最小的功能性片段或单可变域(VhH),是本领域的技术人员已知的。它们衍生自骆驼中存在的仅有重链的抗体(Hamers-Casterman et al., Nature, 363 (6428) :446-8 (1993); Desmyter et al, Nat Struct Biol, 3 (9) :803-11. (1996))。在“骆驼”科中,存在缺乏轻链多肽的免疫球蛋白。“骆驼”包括旧世界的骆驼(双峰驼(Camelus bactrianus)和单峰驼(Camelus dromedarius)和新世界骆驼(例如,羊驼(Lamapaccos)、大羊驼(Lama glama)、原驼(Lama guanicoe)和小羊驼(Lama vicugna))。单可变域重链抗体在本文中称为Nanobody™或VHH抗体。对于识别罕有的或隐藏的表位,以及对于结合到蛋白质靶点的腔内或活性位点,Nbs的小体积和独特的生物物理学性质超越的常规的抗体片段。进一步的,Nbs可以被设计为多特异性和多价的抗体、附着于报告分子、或人源化。Nbs是稳定的,在胃肠系统中存活,可以容易地制造。

[0231] 将不同特异性的两个抗原结合位点统一到单个构建体中,双特异性抗体具有将两种不同的抗原以精巧的特异性集合在一起的能力,因而具有作为治疗试剂的很大潜力。双特异性抗体可以通过融合两个杂交瘤来制备,每个杂交瘤能够产生不同的免疫球蛋白。双特异性抗体还可以通过连接两个scFv抗体片段同时省略完整免疫球蛋白中存在的Fc部分来产生。这样的构建体中每个scFv单位可以由来自每条重(VH)和轻(VL)抗体链的一个可变域组成,通过合成的多肽接头相互连接,接头常常进行遗传工程化以具有最小的免疫原性

同时保持对蛋白水解的最大抗性。相应的scFv单元可以通过许多技术来连接,包括掺入短的(通常小于10个氨基酸)多肽间隔区桥接两个scFv单元,从而产生双特异性单链抗体。因而,产生的双特异性单链抗体是在单个多肽链上含有不同特异性的两个VH/VL配对的物质,从而相应scFv单元中的VH和VL结构域被足够长的多肽接头分隔,以容许这两个结构域之间的分子内缔合,并且由此形成的scFv单元通过保持足够短的多肽间隔区彼此连续地拴系在一起,以防止例如一个scFv单元的VH结构域与另一个scFv单元的VL之间不希望的缔合。

[0232] 具有免疫特异性结合BTN1A1或糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体的抗原结合片段的分子的实例无限制地包括:(i)由VL、VH、CL和CH1结构域组成的Fab片段;(ii)由VH和CH1结构域组成的“Fd”片段;(iii)由单个抗体的VL和VH结构域组成的“Fv”片段;(iv)由VH结构域组成的“dAb”片段;(v)分离的CDR区;(vi)F(ab')₂片段,一种包括两个连接的Fab片段的二价片段;(vii)单链Fv分子(“scFv”),其中VH结构域和VL结构域通过肽接头连接,容许两个结构域缔合形成结合结构域;(viii)双特异性单链Fv二聚体(参见美国专利No.5,091,513);和(ix)通过基因融合构建的双抗体、多价的或多特异性的片段(美国专利申请公开号No.20050214860)。Fv、scFv或双抗体分子可以通过掺入连接VH和VL结构域的二硫键来稳定化还可以制备迷你抗体,其具有连接到CH3结构域的scFv(Hu et al,Cancer Res.,56(13):3055-61(1996))。

[0233] 抗体样结合肽模拟物也是一些实施方式中期待的。Murali et al.,CellMol.Biol,49(2):209-216(2003)描述了“抗体样结合肽模拟物”(ABiPs ABiPs),其是作为弱化抗体起作用的肽,具有血清半衰期更长的某些优点,以及较不麻烦的合成方法,通过引用以其整体合并在本文中。

[0234] 5.2.2.抗BTN1A1抗体

[0235] 克隆和表征了总共68个免疫特异性结合人类BTN1A1的小鼠单克隆抗体(表7)。另外,克隆和表征了3个免疫特异性结合小鼠BTN1A1的小鼠单克隆抗体(参见实施例4)。例如,命名为STC703、STC810和STC820的抗体显示了高亲和性的糖基化特异性结合(STC703与hBTN1A1-Fc之间的K_D由Biacore测定为286nM,STC810与hBTN1A1-Fc之间的K_D由Biacore测定为0.92nM,STC820与hBTN1A1-His之间的K_D由Biacore测定为16.2nM)。发现STC703和STC810相对于BTN1A1单体优先地结合BTN1A1二聚体。发现STC703、STC810和STC820相对于小鼠BTN1A1优先地结合人类BTN1A1。发现STC1011、STC1012和STC1029相对于人类BTN1A1优先地结合小鼠BTN1A1。用单克隆的抗BTN1A1抗体处理增强癌细胞的T细胞依赖性凋亡,抑制癌细胞的增殖,并且还引起BTN1A1到溶酶体的糖基化依赖性内在化。因而,本文提供的还有具有特定序列特征的抗BTN1A1抗体,免疫特异性结合特定表位的抗BTN1A1抗体,以及它们在癌症治疗中的用途。

[0236] 在某些实施方式中,本文提供的抗BTN1A1抗体包括本文描述的单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781或其人源化变体的VH结构域、VL结构域、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和/或VL CDR3。在某些实施方式中,所述抗BTN1A1抗体可以进一步包括人类种系免疫球蛋白氨基酸序列或其变体的VH FR1、VH FR2、VH FR3、VH FR4、VL FR1、VL FR2、VL FR3和/或VL FR4。

[0237] 在某些实施方式中,本文提供的抗BTN1A1抗体包括本文描述的单克隆抗体

STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781或其人源化变体的VH结构域、VL结构域、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和/或VL CDR3。在某些实施方式中，所述抗BTN1A1抗体可以进一步包括人类种系免疫球蛋白氨基酸序列或其变体的VH FR1、VH FR2、VH FR3、VH FR4、VL FR1、VL FR2、VL FR3和/或VL FR4。

[0238] 在某些实施方式中，本文提供的抗BTN1A1抗体包括本文描述的单克隆抗体STC703或STC810或其人源化变体的VH结构域、VL结构域、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和/或VL CDR3。在某些实施方式中，所述抗BTN1A1抗体可以进一步包括人类种系免疫球蛋白氨基酸序列或其变体的VH FR1、VH FR2、VH FR3、VH FR4、VL FR1、VL FR2、VL FR3和/或VL FR4。

[0239] 在某些实施方式中，本文提供的抗BTN1A1抗体包括本文描述的单克隆抗体STC820或其人源化变体的VH结构域、VL结构域、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和/或VL CDR3。在某些实施方式中，所述抗BTN1A1抗体可以进一步包括人类种系免疫球蛋白氨基酸序列或其变体的VH FR1、VH FR2、VH FR3、VH FR4、VL FR1、VL FR2、VL FR3和/或VL FR4。

[0240] 在某些实施方式中，本文提供的抗BTN1A1抗体包括本文描述的单克隆抗体STC1011、STC1012或STC1029或其人源化变体的VH结构域、VL结构域、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和/或VL CDR3。在某些实施方式中，所述抗BTN1A1抗体可以进一步包括人类种系免疫球蛋白氨基酸序列或其变体的VH FR1、VH FR2、VH FR3、VH FR4、VL FR1、VL FR2、VL FR3和/或VL FR4。

[0241] 在某些实施方式中，本文提供的抗BTN1A1抗体包括本文描述的单克隆抗体STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781或其人源化变体的VH结构域、VL结构域、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和/或VL CDR3。在某些实施方式中，所述抗BTN1A1抗体可以进一步包括人类种系免疫球蛋白氨基酸序列或其变体的VH FR1、VH FR2、VH FR3、VH FR4、VL FR1、VL FR2、VL FR3和/或VL FR4。

[0242] 在某些实施方式中，本文提供的抗BTN1A1抗体包括本文描述的单克隆抗体STC2714或其人源化变体的VH结构域、VL结构域、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和/或VL CDR3。在某些实施方式中，所述抗BTN1A1抗体可以进一步包括人类种系免疫球蛋白氨基酸序列或其变体的VH FR1、VH FR2、VH FR3、VH FR4、VL FR1、VL FR2、VL FR3和/或VL FR4。

[0243] 在某些实施方式中，所述抗BTN1A1抗体包括小于六个CDR。在某些实施方式中，所述抗体包括选自VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和/或VL CDR3的一个、两个、三个、四个或五个CDR，或由其组成。在具体的实施方式中，所述抗体包括选自本文描述的单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781或其人源化变体的VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和/或VL CDR3的一个、两个、三个、四个或五个CDR，或由其组成。在具体的实施方式中，所述抗体进一步包括人类种系免疫球蛋白氨基酸序列或其变体的VH FR1、VH FR2、VH FR3、VH FR4、VL FR1、VL FR2、VL FR3和/或VL FR4。

[0244] 在某些实施方式中，所述抗BTN1A1抗体包括小于六个CDR。在某些实施方式中，所述抗体包括选自VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和/或VL CDR3的一个、两个、

三个、四个或五个CDR,或由其组成。在具体的实施方式中,所述抗体包括选自本文描述的单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781或其人源化变体的VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和/或VL CDR3的一个、两个、三个、四个或五个CDR,或由其组成。在具体的实施方式中,所述抗体进一步包括人类种系免疫球蛋白氨基酸序列或其变体的VH FR1、VH FR2、VH FR3、VH FR4、VL FR1、VL FR2、VL FR3和/或VL FR4。

[0245] 在某些实施方式中,所述抗BTN1A1抗体包括小于六个CDR。在某些实施方式中,所述抗体包括选自VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和/或VL CDR3的一个、两个、三个、四个或五个CDR,或由其组成。在具体的实施方式中,所述抗体包括选自本文描述的单克隆抗体STC703或STC810或其人源化变体的VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和/或VL CDR3的一个、两个、三个、四个或五个CDR,或由其组成。在具体的实施方式中,所述抗体进一步包括人类种系免疫球蛋白氨基酸序列或其变体的VH FR1、VH FR2、VH FR3、VH FR4、VL FR1、VL FR2、VL FR3和/或VL FR4。

[0246] 在某些实施方式中,所述抗BTN1A1抗体包括小于六个CDR。在某些实施方式中,所述抗体包括选自VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和/或VL CDR3的一个、两个、三个、四个或五个CDR,或由其组成。在具体的实施方式中,所述抗体包括选自本文描述的单克隆抗体STC820或其人源化变体的VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和/或VL CDR3的一个、两个、三个、四个或五个CDR,或由其组成。在具体的实施方式中,所述抗体进一步包括人类种系免疫球蛋白氨基酸序列或其变体的VH FR1、VH FR2、VH FR3、VH FR4、VL FR1、VL FR2、VL FR3和/或VL FR4。

[0247] 在某些实施方式中,所述抗BTN1A1抗体包括小于六个CDR。在某些实施方式中,所述抗体包括选自VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和/或VL CDR3的一个、两个、三个、四个或五个CDR,或由其组成。在具体的实施方式中,所述抗体包括选自本文描述的单克隆抗体STC1011、STC1012或STC1029或其人源化变体的VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和/或VL CDR3的一个、两个、三个、四个或五个CDR,或由其组成。在具体的实施方式中,所述抗体进一步包括人类种系免疫球蛋白氨基酸序列或其变体的VH FR1、VH FR2、VH FR3、VH FR4、VL FR1、VL FR2、VL FR3和/或VL FR4。

[0248] 在某些实施方式中,所述抗BTN1A1抗体包括小于六个CDR。在某些实施方式中,所述抗体包括选自VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和/或VL CDR3的一个、两个、三个、四个或五个CDR,或由其组成。在具体的实施方式中,所述抗体包括选自本文描述的单克隆抗体STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781或其人源化变体的VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和/或VL CDR3的一个、两个、三个、四个或五个CDR,或由其组成。在具体的实施方式中,所述抗体进一步包括人类种系免疫球蛋白氨基酸序列或其变体的VH FR1、VH FR2、VH FR3、VH FR4、VL FR1、VL FR2、VL FR3和/或VL FR4。在某些实施方式中,所述抗BTN1A1抗体包括小于六个CDR。在某些实施方式中,所述抗体包括选自VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和/或VL CDR3的一个、两个、三个、四个或五个CDR,或由其组成。在具体的实施方式中,所述抗体包括选自本文描述的单克隆抗体STC2714或其人源化变体的VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和/或VL CDR3的一个、两个、三个、四个或五个CDR,或由其组成。在具体的实施方式中,所述抗体进一步包括人类种

系免疫球蛋白氨基酸序列或其变体的VH FR1、VH FR2、VH FR3、VH FR4、VL FR1、VL FR2、VL FR3和/或VL FR4。

[0249] 在某些实施方式中,所述抗体是人源化抗体、单克隆抗体、重组抗体、抗原结合片段或其任何组合。在某些实施方式中,所述抗体是人源化单克隆抗体、或其抗原结合片段。

[0250] 在某些实施方式中,本文提供的是抗体,包括人源化抗体,其(i)竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文提供的抗BTN1A1抗体结合BTN1A1多肽(例如,表面表达的或可溶的BTN1A1)、BTN1A1片段或BTN1A1表位,和/或(ii)结合被本文提供的抗BTN1A1抗体(例如,人源化抗BTN1A1抗体)结合的BTN1A1表位。在某些实施方式中,所述抗体竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文描述的单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781或其人源化变体结合BTN1A1多肽(例如,细胞表面表达的或可溶的BTN1A1)、BTN1A1片段、或BTN1A1表位。在其他实施方式中,所述抗体结合被本文描述的单克隆抗体BTN1A1或其人源化变体(例如,人源化的抗BTN1A1抗体)结合(例如,识别)的BTN1A1表位。

[0251] 在某些实施方式中,本文提供的是抗体,包括人源化抗体,其(i)竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文提供的抗BTN1A1抗体结合BTN1A1多肽(例如,表面表达的或可溶的BTN1A1)、BTN1A1片段或BTN1A1表位,和/或(ii)结合被本文提供的抗BTN1A1抗体(例如,人源化抗BTN1A1抗体)结合的BTN1A1表位。在某些实施方式中,所述抗体竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文描述的单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781或其人源化变体结合BTN1A1多肽(例如,细胞表面表达的或可溶的BTN1A1)、BTN1A1片段、或BTN1A1表位。在其他实施方式中,所述抗体结合被本文描述的单克隆抗体BTN1A1或其人源化变体(例如,人源化的抗BTN1A1抗体)结合(例如,识别)的BTN1A1表位。

[0252] 在某些实施方式中,本文提供的是抗体,包括人源化抗体,其(i)竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文提供的抗BTN1A1抗体结合BTN1A1多肽(例如,表面表达的或可溶的BTN1A1)、BTN1A1片段或BTN1A1表位,和/或(ii)结合被本文提供的抗BTN1A1抗体(例如,人源化抗BTN1A1抗体)结合的BTN1A1表位。在某些实施方式中,所述抗体竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文描述的单克隆抗体STC703或STC810或其人源化变体结合BTN1A1多肽(例如,细胞表面表达的或可溶的BTN1A1)、BTN1A1片段、或BTN1A1表位。在其他实施方式中,所述抗体结合被本文描述的单克隆抗体BTN1A1或其人源化变体(例如,人源化的抗BTN1A1抗体)结合(例如,识别)的BTN1A1表位。

[0253] 在某些实施方式中,本文提供的是抗体,包括人源化抗体,其(i)竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文提供的抗BTN1A1抗体结合BTN1A1多肽(例如,表面表达的或可溶的BTN1A1)、BTN1A1片段或BTN1A1表位,和/或(ii)结合被本文提供的抗BTN1A1抗体(例如,人源化抗BTN1A1抗体)结合的BTN1A1表位。在某些实施方式中,所述抗体竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文描述的单克隆抗体STC820其人源化变体结合BTN1A1多肽(例如,细胞表面表达的或可溶的BTN1A1)、BTN1A1片段、或BTN1A1表位。在其他实施方式中,所述抗体结合被本文描述的单克隆抗体BTN1A1或其人源化变体(例如,人源化的抗BTN1A1抗体)结合(例如,识别)的BTN1A1表位。

[0254] 在某些实施方式中,本文提供的是抗体,包括人源化抗体,其(i)竞争性地阻断(例

如,以剂量依赖性方式) 本文提供的抗BTN1A1抗体结合BTN1A1多肽(例如,表面表达的或可溶的BTN1A1)、BTN1A1片段或BTN1A1表位,和/或(ii)结合被本文提供的抗BTN1A1抗体(例如,人源化抗BTN1A1抗体)结合的BTN1A1表位。在某些实施方式中,所述抗体竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文描述的单克隆抗体STC1011、STC1012或STC1029或其人源化变体结合BTN1A1多肽(例如,细胞表面表达的或可溶的BTN1A1)、BTN1A1片段、或BTN1A1表位。在其他实施方式中,所述抗体结合被本文描述的单克隆抗体BTN1A1或其人源化变体(例如,人源化的抗BTN1A1抗体)结合(例如,识别)的BTN1A1表位。

[0255] 在某些实施方式中,本文提供的是抗体,包括人源化抗体,其(i)竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文提供的抗BTN1A1抗体结合BTN1A1多肽(例如,表面表达的或可溶的BTN1A1)、BTN1A1片段或BTN1A1表位,和/或(ii)结合被本文提供的抗BTN1A1抗体(例如,人源化抗BTN1A1抗体)结合的BTN1A1表位。在某些实施方式中,所述抗体竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文描述的单克隆抗体STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781或其人源化变体结合BTN1A1多肽(例如,细胞表面表达的或可溶的BTN1A1)、BTN1A1片段、或BTN1A1表位。在其他实施方式中,所述抗体结合被本文描述的单克隆抗体BTN1A1或其人源化变体(例如,人源化的抗BTN1A1抗体)结合(例如,识别)的BTN1A1表位。

[0256] 在某些实施方式中,本文提供的是抗体,包括人源化抗体,其(i)竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文提供的抗BTN1A1抗体结合BTN1A1多肽(例如,表面表达的或可溶的BTN1A1)、BTN1A1片段或BTN1A1表位,和/或(ii)结合被本文提供的抗BTN1A1抗体(例如,人源化抗BTN1A1抗体)结合的BTN1A1表位。在某些实施方式中,所述抗体竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文描述的单克隆抗体STC2714其人源化变体结合BTN1A1多肽(例如,细胞表面表达的或可溶的BTN1A1)、BTN1A1片段、或BTN1A1表位。在其他实施方式中,所述抗体结合被本文描述的单克隆抗体BTN1A1或其人源化变体(例如,人源化的抗BTN1A1抗体)结合(例如,识别)的BTN1A1表位。

[0257] 表2a:小鼠单克隆抗人BTN1A1抗体STC703的重链可变(VH)区和轻链可变(VL)区的序列

[0258]

| | DNA 序列 | 蛋白质序列 |
|----|--|---|
| 重链 | CAGGGTCAGATGCAGCAGTCTGGAGCTG AGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGA AGCTGTCCTGCAAGACTTCTGGCTTCAC CTTCAGCAGTAGGTATATAAGTTGGTTGA AGCAGAAGCCTCGACAGAGTCTTGAGT GGATTGCATGGATTTATGCTGGAAGTGGT GGCACTAGTTATAATCAGAAGTTCACAG GCAAGGCCCAACTGACTGTAGACACATC CTCCAGCACAGCCTACATGCAACTCAGC | QGQMQQSGAELVKPGASVK LSCKTSGFTFSSRYISWLKQK PRQSLEWIAWIYAGTGGTSY NQKFTGKAQLTVDTSSTAY MQLSSLTSEDSAIYYCARRRG LGYFDYWGGQTTLTVSS (SEQ ID NO: 3) |

| | DNA 序列 | 蛋白质序列 |
|--------------------|---|---|
| | AGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCATCTA T TACTGTGCAAGACGGAGGGGACTAGG GTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACC ACTCTCACAGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 4) | |
| [0259] Kappa 轻链 | GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCT CCCTATCTGTGTCTGTGGGAGAACTGT CACCATCACATGTCGAGCAAGTGAGAAT ATTACAGTAATTTAGCATGGTATCAGCA GAAACAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTG GTCTATGCTGCAACAACTTAGCAGATG GTGTGCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGG ATCAGGCACACAGTTTTCCCTCAAGATC AACAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGGA ATTATTACTGTCAACATTTTGGGTTCT CCGTGGACGTTCTGGTGGAGGCACCAAG CTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 6) | DIQMTQSPASLSVSVGETVTI TCRASENIYSNLAWYQQKQG KSPQLLVYAATNLADGVPSRF SGSGSGTQFSLKINSLSQSEDF GNYYCQHFHWGSPWTFGGGT KLEIK (SEQ ID NO: 5) |

[0260] 表2b:小鼠单克隆抗人BTN1A1抗体STC703的CDR序列

| | 区域定义 | CDR1 | CDR2 | CDR3 |
|-------------|---------|--------------------------------|--|-------------------------------|
| | Chothia | GFTFSSR (SEQ ID NO: 7) | YAGTGG (SEQ ID NO: 8) | RRGLGYFDY (SEQ ID NO: 9) |
| | AbM | GFTFSSRYIS (SEQ ID NO: 10) | WIYAGTGGTS ((SEQ ID NO: 11) | RRGLGYFDY (SEQ ID NO: 12) |
| | Kabat | SRYIS (SEQ ID NO: 13) | WIYAGTGGTSYNQ KFTG (SEQ ID NO: 14) | RRGLGYFDY (SEQ ID NO: 15) |
| [0261] 重链 | Contact | SSRYIS (SEQ ID NO: 16) | WIAWIYAGTGGTS (SEQ ID NO: 17) | ARRRGLGYFD (SEQ ID NO: 18) |
| | Chothia | RASENIYSNLA (SEQ ID NO: 19) | AATNLAD (SEQ ID NO: 20) | QHFHWGSPWT (SEQ ID NO: 21) |
| | AbM | RASENIYSNLA (SEQ ID NO: 22) | AATNLAD (SEQ ID NO: 23) | QHFHWGSPWT (SEQ ID NO: 24) |
| | Kabat | RASENIYSNLA (SEQ ID NO: 25) | AATNLAD (SEQ ID NO: 26) | QHFHWGSPWT (SEQ ID NO: 27) |
| Kappa 轻链 | Contact | YSNLAWY (SEQ ID NO: 28) | LLVYAATNLA (SEQ ID NO: 29) | QHFHWGSPW (SEQ ID NO: 30) |

[0262] 表3a:小鼠单克隆抗人BTN1A1抗体STC810的重链可变(VH)区和轻链可变(VL)区的序列

[0263]

| | DNA 序列 | 蛋白质序列 |
|-------------|--|---|
| 重链 | GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTG AGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGA AGATATCCTGCAAGGCTTCTGGATACACA TTCAC TACTACAACATGGACTGGGTGA AGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAAT GGATTGGATATATTTATCCTTCCAATGGTG GTACTGGCTACAACCAGAAATTCAAGAG CAGGGCCACATTGACTGTAGACAAGTCC TCCAGCACAGCCTACATGGA ACTCCACA GCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTA T TACTGTGCAAGAGGGGCCTATCACTAC GGTAGTTCCTACGCCTACTGGTACTTCGA TGTCTGGGGCGCAGGGACCACGGTCAC CGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 32) | EVQLQQSGPELVKPGASVKIS CKASGYTFTHYNMDWVKQS HGKSLEWIGYIYPSNNGGTGY NQKFKSRATLTVDKSSSTAYM ELHSLTSEDSAVYYCARGAY HYGSSYAYWYFDVWGAGTT VTVSS (SEQ ID NO: 31) |
| Kappa 轻链 | GATATCCAGATGACACAGACTACATCCTC CCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTC ACCATCAGTTGCAGTGCAAGTCAGGACA T TAGCAATTATTAAACTGGTATCAGCAG AAACCAGATGAAACTGTAAACTCCTGA TCTCTTACACATCAAGTTTACACTCAGGA GTCCCATCAAGATTCAGTGGCAGTGGGT CTGGGACAGATTATTCTCTCACCATCAGC AACCTGGCACCTGAAGATATTGCCACTT ACTATTGTCAGCAGTCTAGTAAGCTTCCA TTCACGTTCTGGCTCGGGGACAGAGTTGG AAATAAAACGGGCT (SEQ ID NO: 34) | DIQMTQTTSSLSASLGDRVITI SCSASQDISNYLNWYQQKPD ETVKLLISYTSSLHSGVPSRFS GSGSGTDYSLTISNLAPEDIAT YYCQQSSKLPFTFGSGTELEI KRA (SEQ ID NO: 33) |

[0264] 表3b:小鼠单克隆抗人BTN1A1抗体STC810的CDR序列

[0265]

| | 区域定义 | CDR1 | CDR2 | CDR3 |
|----|---------|-------------------------------|---|---|
| 重链 | Chothia | GYTFTHY (SEQ ID NO: 35) | YPSNNGG (SEQ ID NO: 36) | GAYHYGSSYAYW YFDV (SEQ ID NO: 37) |
| | AbM | GYTFTHYNMD (SEQ ID NO: 38) | YIYPSNNGGTG (SEQ ID NO: 39) | GAYHYGSSYAYW YFDV (SEQ ID NO: 40) |
| | Kabat | HYNMD (SEQ ID NO: 41) | YIYPSNNGGTGYNQ KFKS (SEQ ID NO: 42) | GAYHYGSSYAYW YFDV (SEQ ID NO: 43) |

[0266]

| | 区域定义 | CDR1 | CDR2 | CDR3 |
|---------------------|---------|--------------------------------|-----------------------------------|--|
| | Contact | THYNMD (SEQ ID NO: 44) | WIGYIYPSNNGGTG (SEQ ID NO: 45) | ARGAYHYGSSYAY WYFD (SEQ ID NO: 46) |
| Kappa 轻链 | Chothia | SASQDISNYLN (SEQ ID NO: 47) | YTSSLHS (SEQ ID NO: 48) | QQSSKLPFT (SEQ ID NO: 49) |
| | AbM | SASQDISNYLN (SEQ ID NO: 50) | YTSSLHS (SEQ ID NO: 51) | QQSSKLPFT (SEQ ID NO: 52) |
| | Kabat | SASQDISNYLN (SEQ ID NO: 53) | YTSSLHS (SEQ ID NO: 54) | QQSSKLPFT (SEQ ID NO: 55) |
| | Contact | SNYLNWY (SEQ ID NO: 56) | LLISYTSSLH (SEQ ID NO: 57) | QQSSKLFP (SEQ ID NO: 58) |

[0267] 表4a:小鼠单克隆抗人BTN1A1抗体STC820的重链可变(VH)区和轻链可变(VL)区的序列

[0268]

| | DNA 序列 | 蛋白质序列 |
|---------------------|---|---|
| 重链 | CAGGGTCAGATGCAGCAGTCTGGAGCTG AGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGA AGCTGTCCTGCAAGACTTCTGGCTTCAC CTTCAGCAGTAGGTATATAAGTTGGTTGA AGCAGAAGCCTCGACAGAGTCTTGAGT GGATTGCATGGATTTATGCTGGAAGTGGT GGTACTAGCTATAATCAGAAGTTCACAG GCAAGGCCCAACTGACTGTAGACACATC CTCCAGCACAGCCTACATGCAACTCAGC AGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCATCTA TACTGTGCAAGACGAAGGGGCGGCGG TACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACC ACTCTCACAGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 60) | QQQMQQSGAELVKPGASVK LSCKTSGFTFSSRYISWLKQK PRQSLEWIAWIYAGTGGTSY NQKFTGKAQLTVDTSSTAY MQLSSLTSEDSAIYYCARRRG GGYFDYWGQGTTTLTVSS (SEQ ID NO: 59) |
| Kappa 轻链 | GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCT CCCTATCTGTATCTGTGGGAGAACTGTC ACCATCACATGTCGAGCAAGTGAGAATA TTTTAGTAATTTAGCATGGTATCAGCAG AAACAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTGG TCTATGCTGCAACAACTTAGCAGATGG TGTGCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGA TCAGGCACACAGTATCCCTCAAGATCA ACAGCCTGCAGTCTGAGGATTTGGGAG TTATTACTGTCAACATTTTGGGGTTCTC CGTGGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAGC TGGAATCAAA (SEQ ID NO: 62) | DIQMTQSPASLSVSVGETVTI TCRASENIFSNLAWYQQKQG KSPQLLVYAATNLADGVPSRF SGSGSGTQYSLKINSLQSEDF GSYYCQHFQWSPWTFGGGT KLEIK (SEQ ID NO: 61) |

[0269] 表4b:小鼠单克隆抗人BTN1A1抗体STC820的CDR序列

[0270]

| | 区域定义 | CDR1 | CDR2 | CDR3 |
|---------------------|---------|--------------------------------|--|-------------------------------|
| 重链 | Chothia | GFTFSSR (SEQ ID NO: 63) | YAGTGG (SEQ ID NO: 64) | RRGGGYFDY (SEQ ID NO: 65) |
| | AbM | GFTFSSRYIS (SEQ ID NO: 66) | WIYAGTGGTS (SEQ ID NO: 67) | RRGGGYFDY (SEQ ID NO: 68) |
| | Kabat | SRYIS (SEQ ID NO: 69) | WIYAGTGGTSYNQ KFTG (SEQ ID NO: 70) | RRGGGYFDY (SEQ ID NO: 71) |
| | Contact | SSRYIS (SEQ ID NO: 72) | WIAWIYAGTGGTS (SEQ ID NO: 73) | ARRRGGGYFD (SEQ ID NO: 74) |
| Kappa 轻链 | Chothia | RASENIFSNLA (SEQ ID NO: 75) | AATNLAD (SEQ ID NO: 76) | QHFWGSPWT (SEQ ID NO: 77) |
| | AbM | RASENIFSNLA (SEQ ID NO: 78) | AATNLAD (SEQ ID NO: 79) | QHFWGSPWT (SEQ ID NO: 80) |
| | Kabat | RASENIFSNLA (SEQ ID NO: 81) | AATNLAD (SEQ ID NO: 82) | QHFWGSPWT (SEQ ID NO: 83) |
| | Contact | FSNLAW (SEQ ID NO: 84) | LLVYAATNLA (SEQ ID NO: 85) | QHFWGSPW (SEQ ID NO: 86) |

[0271] 表5a:小鼠单克隆抗小鼠BTN1A1抗体STC1011的重链可变(VH)区和轻链可变(VL)区的序列

[0272]

| | DNA 序列 | 蛋白质序列 |
|---------------------|--|---|
| 重链 | GAGGTCCAGCTGCAACAGTCTGGACCTG AGCTGGTGAAGCCTGGGGATTCAAGTAA GATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACA TTCAGTACTACTACATGGACTGGGTGA AGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGT GGATTGGATATATTTCTCCTAACAATGGT GGTACTAAGTACAATCAGAAGTTCAAGG GCAAGGCCACATTGACTGTTGACAAGTC CTCCAGCACAGCCTACATGGAGCTCCAC AGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCT ATTACTGTGCAAGAGAGCCCGACCTGCT TTACTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGC ACCACTCTCACAGTCTCCTCAG (SEQ ID NO: 88) | EVQLQQSGPELVKPGDSVKM SCKASGYTFTDYMDWVKQ SHGKSLEWIGYISPNNGGTKY NQKFKGKATLTVDKSSSTAY MELHSLTSEDSAVYYCAREP DLLYYFDYWGGQTTLTVSS (SEQ ID NO: 87) |
| Kappa 轻链 | GACATTGTGATGTCACAGTCTCCATCCTC CCTAGCTGTGTCAGTTGGAGAGAAGGTT ATTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGCC TTTTATATTTAGCAATCAAAAGAACTAC TTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCAGGGC AGTCTCCTAGACTGCTGATTTACTGGGCA TCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGATC GCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGA | DIVMSQSPSSLAVSVGEKVIM SCKSSQSLLYFSNQKNYLAW YQQKPGQSPRLLIYWASTR ESGVPDRFTGSGSGTDFLTIS SVKAEDLAVYYCQQYYSSYP WTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 89) |

| | DNA 序列 | 蛋白质序列 |
|--------|--|-------|
| [0273] | TTTCACTCTCACCATCAGCAGTGTGAAG GCTGAAGACCTGGCAGTTTATTACTGTC AGCAATATTATAGCTATCCGTGGACGTTT GGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA C (SEQ ID NO: 90) | |

[0274] 表5b:小鼠单克隆抗人BTN1A1抗体STC1011的CDR序列

| | 区域定义 | CDR1 | CDR2 | CDR3 |
|--------|-----------------|---------------------------------|--|---------------------------------|
| [0275] | 重链 | | | |
| | Chothia | GYTFTDY (SEQ ID NO: 91) | SPNNGGT (SEQ ID NO: 92) | EPDLLYYFDY (SEQ ID NO: 93) |
| | AbM | GYTFTDYMD (SEQ ID NO: 94) | YISPNNGGTK (SEQ ID NO: 95) | EPDLLYYFDY (SEQ ID NO: 96) |
| | Kabat | DYYMD (SEQ ID NO: 97) | YISPNNGGTKYNQ KFKG (SEQ ID NO: 98) | EPDLLYYFDY (SEQ ID NO: 99) |
| [0275] | Contact | TDYYMD (SEQ ID NO: 100) | SLEWIGYISPNNGG TK (SEQ ID NO: 101) | AREPDLLYYFD (SEQ ID NO: 102) |
| | Kappa 轻链 | | | |
| | Chothia | SASQDISNYLN (SEQ ID NO: 103) | YTSSLHS (SEQ ID NO: 104) | QQSSKLPFT (SEQ ID NO: 105) |
| | AbM | SASQDISNYLN (SEQ ID NO: 106) | YTSSLHS (SEQ ID NO: 107) | QQSSKLPFT (SEQ ID NO: 108) |
| [0275] | Kabat | SASQDISNYLN (SEQ ID NO: 109) | YTSSLHS (SEQ ID NO: 110) | QQSSKLPFT (SEQ ID NO: 111) |
| | Contact | SNYLNWY (SEQ ID NO: 112) | LLISYTSSLH (SEQ ID NO: 113) | QQSSKLFP (SEQ ID NO: 114) |

[0276] 表6a:小鼠单克隆抗小鼠BTN1A1抗体STC1012的重链可变 (VH) 区和轻链可变 (VL) 区的序列

| | DNA 序列 | 蛋白质序列 |
|--------|--|--|
| [0277] | 重链 GAAGTGATGCTGGTGGAGTCTGGGGGA GCCTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCTGA AACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTAC TTTCAGCAATTATGTCATGTCTTGGGTTC GCCAGACTCCAGAGAAGAGGCTGGAGT GGGTCGCAACCATAGTAGTGGTGGTAG TTACACCAATTATCCAGACAGTGTGAAG GGTCGATTCATCATCTCCAGAGACAATG CCAGGAACACCCTGTACCTGCAAATGAG CAGTCTGAGGTCTGAGGACACGGCCATA TATTACTGTGTAAGAGAGGGGGATGGTT | EVMLVESGGALVKPGGSLKL SCAASGFTFSNYVMSWVRQT PEKRLEWVATISSGGSYTNYP DSVKGRFIISRDNARNTLYLQ MSSLRSEDTAIYYCVREGDGF YVFDYWGLGTTTLTVSS (SEQ ID NO: 115) |

| | DNA 序列 | 蛋白质序列 |
|----------------------------|---|---|
| | TCTACGTCTTTGACTACTGGGGCCTAGGC ACCACTCTCACAGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 116) | |
| [0278] Kappa 轻链 | GACATTGTGATGTCACAGTCTCCATCCTC CCTAGCTGTGTCAGTTGGAGAGAAGGTT ATTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGCC TTTTATATAGTGGCAATCAAAAGAACTAC TTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCAGGGC AGTCTCCTAAACTGCTGATTACTGGGCA TCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGATC GCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGA TTTCACTCTCACCATCAGCAGTGTGAAG GCTGAAGACCTGGCAGTTTATTACTGTC AGCAATATTATAGCTATCCGTGGACGTT GGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 118) | DIVMSQSPSSLAVSVGEKVM SCKSSQSLLYSGNQKNYLAW YQQKPGQSPKLLIYWASTRES GVPDRFTGSGSGTDFLTITSS VKAEDLAVYYCQQYYSPW TFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 117) |

[0279] 表6b:小鼠单克隆抗小鼠BTN1A1抗体STC1012的CDR序列

| | 区域定义 | CDR1 | CDR2 | CDR3 |
|---------------------|---------|---|---|---------------------------------|
| [0280] 重链 | Chothia | GFTFSNY (SEQ ID NO: 119) | SSGGSY (SEQ ID NO: 120) | EGDGFYVFDY (SEQ ID NO: 121) |
| | AbM | GFTFSNYVMS (SEQ ID NO: 122) | TISSGGSYTN (SEQ ID NO: 123) | EGDGFYVFDY (SEQ ID NO: 124) |
| | Kabat | NYVMS (SEQ ID NO: 125) | TISSGGSYTNYPDS VKG (SEQ ID NO: 126) | EGDGFYVFDY (SEQ ID NO: 127) |
| | Contact | SNYVMS (SEQ ID NO: 128) | WVATISSGGSYTN (SEQ ID NO: 129) | VREGDGFYVFD (SEQ ID NO: 130) |
| Kappa 轻链 | Chothia | KSSQSLLYSGNQK NYLA (SEQ ID NO: 131) | WASTRES (SEQ ID NO: 132) | QQYYSPWT (SEQ ID NO: 133) |
| | AbM | KSSQSLLYSGNQK NYLA (SEQ ID NO: 134) | WASTRES (SEQ ID NO: 135) | QQYYSPWT (SEQ ID NO: 136) |
| | Kabat | KSSQSLLYSGNQK NYLA (SEQ ID NO: 137) | WASTRES (SEQ ID NO: 138) | QQYYSPWT (SEQ ID NO: 139) |
| | Contact | LYSGNQKNYLAWY (SEQ ID NO: 140) | LLIYWASTRE (SEQ ID NO: 141) | QQYYSPW (SEQ ID NO: 142) |

[0281] 表7a:小鼠单克隆抗小鼠BTN1A1抗体STC1029的重链可变 (VH) 区和轻链可变 (VL) 区的序列

[0282]

| | DNA 序列 | 蛋白质序列 |
|-------------|---|---|
| 重链 | GAGGTTTCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTG AGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGA AGATATCCTGCAAGGCTTCTGGTTACTCA TTTACTGGCTACTTTATGAACTGGGTGAA ACAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTG GATTGGACGTATTAATCCTTATAATGGTG ATACTTTTTACAACCAGAAGTTCAAGGA CAAGGCCACATTAAGTGTAGACACATCC TCTAGCACAGCCCACATGGAGCTCCGGA GCCTGACATCTGAGGAGTCTGCAGTCTA TTATTGTGCAAGATGGACTACGGTAATAA ACTTTGACTACCGGGGCCAAGGCACCAC TCTCACAGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 144) | EVQLQQSGPELVKPGASVKIS CKASGYSFTGYFMNWVKQS HGKSLEWIGRINPYNGDTFY NQKFKDKATLTVDTSSTAH MELRSLTSEESAVYYCARWT TVINFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 143) |
| Kappa 轻链 | AGTATTGTGATGACCCAGACTCCCAAATT CCTGCTTGTGTGTCAGCAGGAGACAGGGTT ACCATAACCTGCAAGGCCAGTCAGAGTG TGAGTTATGATGTAGTTTGGTACCAACAG AAGCCAGGGCAGTCTCCTAAACTGCTGA TGTATTATGTATCCAATCGCTACACTGGA GTCCCTGATCGCTTCACTGGCAGTGGATA TGGGACGGATTTCACCTTCACCATCAGC ACTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCAGTTT ATTTCTGTCAGCAGGATTATAGCTCTCCT CCGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAGCTG GAAATCAAA (SEQ ID NO: 146) | SIVMTQTPKFLVSAGDRVTI TCKASQSVSYDVVWYQQKP GQSPKLLMYVSNRYTGVPD RFTGSGYGTDFTFISTVQAE DLAVYFCQQDYSSPPTFGGG TKLEIK (SEQ ID NO: 145) |

[0283] 表7b:小鼠单克隆抗小鼠BTN1A1抗体STC1029的CDR序列

[0284]

| | 区域定义 | CDR1 | CDR2 | CDR3 |
|----|---------|--------------------------------|---|--------------------------------|
| 重链 | Chothia | GYSFTGY (SEQ ID NO: 147) | NPYNGD (SEQ ID NO: 148) | WTTVINFDY (SEQ ID NO: 149) |
| | AbM | GYSFTGYFMN (SEQ ID NO: 150) | RINPYNGDTF (SEQ ID NO: 151) | WTTVINFDY (SEQ ID NO: 152) |
| | Kabat | GYFMN (SEQ ID NO: 153) | RINPYNGDTFYNQ KFKD (SEQ ID NO: 154) | WTTVINFDY (SEQ ID NO: 155) |
| | Contact | TGYFMN (SEQ ID NO: 156) | WIGRINPYNGDTF (SEQ ID NO: 157) | ARWTTVINFD (SEQ ID NO: 158) |

[0285]

| | 区域定义 | CDR1 | CDR2 | CDR3 |
|-------------|---------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Kappa 轻链 | Chothia | KASQSVSYDVV (SEQ ID NO: 159) | YVSNRYT (SEQ ID NO: 160) | QQDYSSPPT (SEQ ID NO: 161) |
| | AbM | KASQSVSYDVV (SEQ ID NO: 162) | YVSNRYT (SEQ ID NO: 163) | QQDYSSPPT (SEQ ID NO: 164) |
| | Kabat | KASQSVSYDVV (SEQ ID NO: 165) | YVSNRYT (SEQ ID NO: 166) | QQDYSSPPT (SEQ ID NO: 167) |
| | Contact | SYDVVWY (SEQ ID NO: 168) | LLMYVSNRY (SEQ ID NO: 169) | QQDYSSPP (SEQ ID NO: 170) |

[0286] 表8a:小鼠单克隆抗小鼠BTN1A1抗体STC2602的重链可变 (VH) 区和轻链可变 (VL)

区的序列

| | DNA 序列 | 蛋白质序列 |
|--------|---|---|
| [0287] | 重链 gaagtcagctgcagcagctctggacctgagctgggaagcctgg ggcttcagtgaagatatcctgcaaggcttctggttttcttcattgg ctactacatagactgggtgaagcagagctctggaaagagccttga gtggattggatataattatccttccaatgggtgaaaccagctaccacc agaagtgaagggaaggccacattgactgtagacaaatcctcc agcacagtcaacatgcagctcaacagctctgacatctgaggactct gcagctctattactgtgcaagatatgtaactacgactggttctcgat gtctggggcgaggaccaggtcaccgttctccta (SEQ ID NO: 194) | EVQLQQSGPELVKPGASVKIS CKASGFSFIGYYIDWVKQSPG KSLEWIGYIYPSNGETSYHQK CKGKATLTVDKSSSTVNMQL NSLTSEDSAVYYCARYGNYD WFFDVWGAGTTVTVSS (SEQ ID NO: 193) |
| | Kappa 轻链 caaattgttctcaccagctctccagcaatcatgtctcatctccagg ggagaaggcaccataacctgcagtgccagttcaagtgaagtta catgcactgggtccagcagaagccaggcacttctccaaatttgg atttatagcacatccaacctggctcttgagtcctattcgttcagt ggagtggtctgggacctcttactcttcacaatcagccgaatgg aggcctgaagatgctgccacttattactgccagcaaggagtagtta cccgtacacgttcggaggggggaccaagctggaaataaaacgg (SEQ ID NO: 196) | QIVLTQSPAIMASAPGEKVTIT CSASSSVSYMHWFOQKPGTS PKFWIYSTSNLASGVPIRFSGS GSGTSYSLTISRMEAEDAATY YCQQRSSYPYTFGGGKLEIK (SEQ ID NO: 195) |

[0288] 表8b:小鼠单克隆抗小鼠BTN1A1抗体STC2602的CDR序列

| | 区域定义 | CDR1 | CDR2 | CDR3 |
|--------|-----------|-------------------------------|--|-----------------------------|
| [0289] | 重链 | GFSIGY (SEQ ID NO: 197) | YPSNGE (SEQ ID NO: 198) | YGNYDWFFDV (SEQ ID NO: 199) |
| | Chothia | | | |
| | AbM | GFSIGYYID (SEQ ID NO: 200) | YIYPSNGETS (SEQ ID NO: 201) | YGNYDWFFDV (SEQ ID NO: 202) |
| | Kabat | GYIID (SEQ ID NO: 203) | YIYPSNGETSYHQ KCKG (SEQ ID NO: 204) | YGNYDWFFDV (SEQ ID NO: 205) |

| | 区域定义 | CDR1 | CDR2 | CDR3 |
|--------|-----------------|-----------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| [0290] | Kappa 轻链 | IGYYID (SEQ ID NO: 206) | WIGYIYPSNGETS (SEQ ID NO: 207) | ARYGNYDWFFD (SEQ ID NO: 208) |
| | Contact | | | |
| | Chothia | SASSSVSYMH (SEQ ID NO: 209) | STSNLAS (SEQ ID NO: 210) | QQRSSYPYT (SEQ ID NO: 211) |
| | AbM | SASSSVSYMH (SEQ ID NO: 212) | STSNLAS (SEQ ID NO: 213) | QQRSSYPYT (SEQ ID NO: 214) |
| | Kabat | SASSSVSYMH (SEQ ID NO: 215) | STSNLAS (SEQ ID NO: 216) | QQRSSYPYT (SEQ ID NO: 217) |
| | Contact | SYMHWF (SEQ ID NO: 218) | FWIYSTSNLA (SEQ ID NO: 219) | QQRSSYPY (SEQ ID NO: 220) |

[0291] 表9a:小鼠单克隆抗小鼠BTN1A1抗体STC2714的重链可变 (VH) 区和轻链可变 (VL) 区的序列

| | DNA 序列 | 蛋白质序列 |
|-----------|--|---|
| [0292] 重链 | cagatccagttggtgcagctcggacctgagctgaagaagcctgg agcgacagtcaagatctcctgcaaggcttctggatataccttcaca atctttggaatgaactgggtgaagcaggctccaggaaagggttta gagtgatgggctggataaacaccaacactggagagccaacata tgctgaagagtcaaggacgggttgccttctcttggaaacctctg ccagcactgccttttgcagatcaacaacctcaaaatgaggaca cggctacatatttctgtgcaagagtgggtactacgactttgactac tggggccaaggcaccactctcacagtctcctca (SEQ ID NO: 222) | QIQLVQSGPELKKPGATVKIS CKASGYTFTIFGMNWVKQAP GKGLEWMGWINTNTGEPTY AEEFKGRFAFSLETSASTAFL QINNLLKNEDTATYFCARVG YDFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 221) |
| Kappa 轻链 | gatgttgatgacccagactccactcactttgtcggttaccgttg acaaccgcctccatctcttgaagtcagtcagagcctcttagat agtgtggaaagacattttgaattggtcttacagaggccaggcc agtcctcaaaagcgcctaattctatctggtgtctaaaaggactctgg agtcctgacaggtcactggcagtgaggcagggacagatttcac actgaaatcagcagagtggaggctgaggattgggagttattat tgccggcaaggtacacatttccgtggacgttcgggtggaggcacc aggctggaatcaaa (SEQ ID NO: 224) | DVVMQTPLTSLVTVGQPASI SCKSSQSLLSDGKTFLNWFL QRPQGSPKRLIYLVSKKDSGV PDRFTGSGAGTDFTLKISRVE AEDLGVIYCRQGTHTFPWTFG GGTRLEIK (SEQ ID NO: 223) |

[0293] 表9b:小鼠单克隆抗小鼠BTN1A1抗体STC2714的CDR序列

| | 区域定义 | CDR1 | CDR2 | CDR3 |
|-----------|---------|--------------------------------|---|------------------------------|
| [0294] 重链 | Chothia | GYTFFIF (SEQ ID NO: 225) | NTNTGE (SEQ ID NO: 226) | VGYYDFDY (SEQ ID NO: 227) |
| | AbM | GYTFFIFGMN (SEQ ID NO: 228) | WINTNTGEPT (SEQ ID NO: 229) | VGYYDFDY (SEQ ID NO: 230) |
| | Kabat | IFGMN (SEQ ID NO: 231) | WINTNTGEPTYAE EFKG (SEQ ID NO: 232) | VGYYDFDY (SEQ ID NO: 233) |

| | 区域定义 | CDR1 | CDR2 | CDR3 |
|-----------------|---------|---|---------------------------------------|-------------------------------|
| [0295] Kappa 轻链 | Contact | TIFGMN (SEQ ID NO: 234) | WMGWINTNTGEP T (SEQ ID NO: 235) | ARVGYYDFD (SEQ ID NO: 236) |
| | Chothia | KSSQSLLSDGKT FLN (SEQ ID NO: 237) | LVSKKDS (SEQ ID NO: 238) | RQGTHFPWT (SEQ ID NO: 239) |
| | AbM | KSSQSLLSDGKT FLN (SEQ ID NO: 240) | LVSKKDS (SEQ ID NO: 241) | RQGTHFPWT (SEQ ID NO: 242) |
| | Kabat | KSSQSLLSDGKT FLN (SEQ ID NO: 243) | LVSKKDS (SEQ ID NO: 244) | RQGTHFPWT (SEQ ID NO: 245) |
| | Contact | LDSDGKTFLNWFL (SEQ ID NO: 246) | RLIYLVSKKD (SEQ ID NO: 247) | RQGTHFPW (SEQ ID NO: 248) |

[0296] 表10a:小鼠单克隆抗小鼠BTN1A1抗体STC2739的重链可变(VH)区和轻链可变(VL)区的序列

[0297]

| | DNA 序列 | 蛋白质序列 |
|-------------|---|--|
| 重链 | caggtacaactgaagcagtcaggacctggcctagtcagccctc acagagcctgtccatcacctgcacagtctctggttctcattaacta cccatgggtgtaaactgggttcgccagtcctcaggaagggtctgg agtggctgggagtgatatggagtgggtggaagcacagactataat gcagcttccatccagactgagcatcagcaaggacaattccaag agccaagtgttctttaaataaacagctctgcaagctaataacacag ccatatattactgtgccagaccctactactatggagctatggactac tgggggtcaaggaaacctcagtcaccgtctctca (SEQ ID NO: 250) | QVQLKQSGPGLVQPSQSL CTVSGFSLTTHGVNWVRQSP GKGLEWLGVWSGGSTDYN AAFISRLSISKDNSKSQVFFK MNSLQANDTAIYYCARPYYY GAMDYWGQGTSTVTVSS (SEQ ID NO: 249) |
| Kappa 轻链 | caaattgttctcaccagtcctcatcaatcatgtctgcattccagg ggagaaggcaccataacctgcagtgccagctcaagtgaagtta catcactggttcagcagaagccaggcacttctccaaactctg gatctatagcacatccaacctggcttctggagtccctgctcgttca gtggcagtggaatctgggaccttactctctcacaatcagccgaat ggaggctgaagatgctgccactattactgccagcaaaggagat ttaccgctcacgttcggtgctgggaccaagctggagctgaaa (SEQ ID NO: 252) | QIVLTQSPSIMSASPGEKVTIT CSASSSVSYIHWFQQKPGTSP KLWIYSTSNLASGVPARFSGS GSGTSYSLTISRMEAEDAATY YCQQRSIYPLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 251) |

[0298] 表10b:小鼠单克隆抗小鼠BTN1A1抗体STC2739的CDR序列

[0299]

| | 区域定义 | CDR1 | CDR2 | CDR3 |
|-------------|---------|--------------------------------|---|--------------------------------|
| 重链 | Chothia | GFSLTTH (SEQ ID NO: 253) | WSGGS (SEQ ID NO: 254) | PYYYGAMDY (SEQ ID NO: 255) |
| | AbM | GFSLTTHGVN (SEQ ID NO: 256) | VIWSGGSTD (SEQ ID NO: 257) | PYYYGAMDY (SEQ ID NO: 258) |
| | Kabat | THGVN (SEQ ID NO: 259) | VIWSGGSTDYNAA FIS (SEQ ID NO: 260) | PYYYGAMDY (SEQ ID NO: 261) |
| | Contact | TTHGVN (SEQ ID NO: 262) | VWGVIWSGGSTD (SEQ ID NO: 263) | ARPYYYGAMD (SEQ ID NO: 264) |
| Kappa 轻链 | Chothia | SASSSVSYIH (SEQ ID NO: 265) | STSNLAS (SEQ ID NO: 266) | QQRSIYPLT (SEQ ID NO: 267) |
| | AbM | SASSSVSYIH (SEQ ID NO: 268) | STSNLAS (SEQ ID NO: 269) | QQRSIYPLT (SEQ ID NO: 270) |
| | Kabat | SASSSVSYIH (SEQ ID NO: 271) | STSNLAS (SEQ ID NO: 272) | QQRSIYPLT (SEQ ID NO: 273) |
| | Contact | SYIHW (SEQ ID NO: 274) | LWIYSTSNLA (SEQ ID NO: 275) | QQRSIYPL (SEQ ID NO: 276) |

[0300] 表11a:小鼠单克隆抗小鼠BTN1A1抗体STC2778的重链可变(VH)区和轻链可变(VL)区的序列

[0301]

| | DNA 序列 | 蛋白质序列 |
|-------------|---|---|
| 重链 | cagatccagttggtgcagctcggacctgagctgaagaagcctgg agagacagtcagatctcctgcaaggcttctgggtatagcttcaca aactatggaatgaactgggtgaagcaggctccaggaaagggttt aaagtggatgggctggataaatatctactggagagacaacata tggtgatgattcaaggacggttgccttctcttggaaacctctgc cagcactgcctatttcagatcaacaacctcagaagtggagacac ggctacatatctgtgtaagaggggggactatgattatgtactgg ggccaaggcaccactctcacagtctcctca (SEQ ID NO : 278) | QIQLVQSGPELKKPGETVKIS CKASGYSFTNYGMNWVKQA PGKGLKWMGWINIYTGETTY GDDFKGRFAFSLETSASTAYL QINNLRSEDATATYFCVRGGT MIMYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 277) |
| Kappa 轻链 | gatattgtgctaactcagctcagccaccctgtctgtgactccagg agatagcgtcagctcttctcagggccagccaaagtatttagcaa caacctacactggcatcaacaaaatcacatgagctccaaggctt ctcatcaagtatgctcccagtcctatgtctgggacccctccaggt cagtggcagtgatcaggacagattcactctcagtatcaacagt gtggagactgaagatttgggaatgtattctgtcaacagagtga gctggccgctcacgttcggtgctgggaccaagctggagctgaaa (SEQ ID NO: 280) | DIVLTQSPATLSVTPGDSVSL CRASQISNNLHWHQKSHE SPRLLIK YASQSMGIPSRFS SGSGTDFTL SINSVETEDFG M YFCQQSDSWPLTFGAGTK LE LK (SEQ ID NO: 279) |

[0302] 表11b:小鼠单克隆抗小鼠BTN1A1抗体STC2778的CDR序列

[0303]

| | 区域定义 | CDR1 | CDR2 | CDR3 |
|-------------|---------|--------------------------------|---|-------------------------------|
| 重链 | Chothia | GYSFTNY (SEQ ID NO: 281) | NIYTGE (SEQ ID NO: 282) | GGTMIMY (SEQ ID NO: 283) |
| | AbM | GYSFTNYGMN (SEQ ID NO: 284) | WINIYTGETT (SEQ ID NO: 285) | GGTMIMY (SEQ ID NO: 286) |
| | Kabat | NYGMN (SEQ ID NO: 287) | WINIYTGETTYGD DFKG (SEQ ID NO: 288) | GGTMIMY SEQ ID NO: 289) |
| | Contact | TNYGMN (SEQ ID NO: 290) | WMGWINIYTGETT (SEQ ID NO: 291) | VRGGTMIM (SEQ ID NO: 292) |
| Kappa 轻链 | Chothia | RASQISNNLH (SEQ ID NO: 293) | YASQSMS (SEQ ID NO: 294) | QQSDSWPLT (SEQ ID NO: 295) |
| | AbM | RASQISNNLH (SEQ ID NO: 296) | YASQSMS (SEQ ID NO: 297) | QQSDSWPLT (SEQ ID NO: 298) |
| | Kabat | RASQISNNLH (SEQ ID NO: 299) | YASQSMS (SEQ ID NO: 300) | QQSDSWPLT (SEQ ID NO: 301) |
| | Contact | SNNLHWH (SEQ ID NO: 302) | LLIKYASQSM (SEQ ID NO: 303) | QQSDSWPL (SEQ ID NO: 304) |

[0304] 表12a:小鼠单克隆抗小鼠BTN1A1抗体STC2781的重链可变(VH)区和轻链可变(VL)区的序列

| | DNA 序列 | 蛋白质序列 |
|-----------|---|--|
| [0305] 重链 | cagatccagttggtgcagctcggacctgagctgaagaagcctgg agagacagtcagatctcctgcaaggcttctgggtatagcttcaca aactatggaatgaactgggtgaagcaggctccaggaaagggttt aaagtggatgggctggataaatctacactggagagacaacata tggtgatgattcaaggacggttgccttctcttggaaacctctgc cagcactgcctatttgcagatcaacaacctcaaaagtgaggacac ggctacatatctgtgtaagaggggggactatgattatgactgg ggccaaggcaccactctcacagtctcctca (SEQ ID NO : 306) | QIQLVQSGPELKKPGETVKIS CKASGYSFTNYGMNWVKQA PGKGLKWMGWINIYTGETTY GDDFKGRFAFSLETSASTAYL QINNLSKSEDTATYFCVRGGT MIMYWGQGTTTLTVSS (SEQ ID NO: 305) |
| Kappa 轻链 | gacattgtctgacacagtcctcctccttagctgtatctctggg gcagagggccaccatctcatagggccagcaaaagtgtcagta catctggctatgattatgcactggaaccaagaaaccaggac agcaccagactcctcatctatctgtatccaacctagaatctggg gtccctgccaggttcagtgagtggtctgggacagacttcacc ctcaacatccatctgtggaggaggaggatgctgcaacctattact gtcagcacattaggagctttacacgttcggaggggggaccaag ctggaataaaa (SEQ ID NO: 308) | DIVLTQSPASLAVSLGQRATIS YRASKSVSTSGYSYMHWNQ QKPGQPPRLIYLVSNLESGV PARFSGSGSGTDFTLNIHPVE EEDAATYYCQHIRELTFGGGT KLEIK (SEQ ID NO: 307) |

[0306] 表12b: 小鼠单克隆抗小鼠BTN1A1抗体STC2781的CDR序列

| | 区域定义 | CDR1 | CDR2 | CDR3 |
|-----------|---------|--------------------------------------|--|---------------------------|
| [0307] 重链 | Chothia | GYSFTNY (SEQ ID NO: 309) | NIYTGE (SEQ ID NO: 310) | GGTMIMY (SEQ ID NO: 311) |
| | AbM | GYSFTNYGMN (SEQ ID NO: 312) | WINIYTGETT (SEQ ID NO: 313) | GGTMIMY (SEQ ID NO: 314) |
| | Kabat | NYGMN (SEQ ID NO: 315) | WINIYTGETTYGD DFKG (SEQ ID NO: 316) | GGTMIMY (SEQ ID NO: 317) |
| | Contact | TNYGMN (SEQ ID NO: 318) | WMGWINIYTGETT (SEQ ID NO: 319) | VRGGTMIM (SEQ ID NO: 320) |
| Kappa 轻链 | Chothia | RASKSVSTSGYSY MH (SEQ ID NO: 321) | LVSNNLES (SEQ ID NO: 322) | QHIRELYT (SEQ ID NO: 323) |
| | AbM | RASKSVSTSGYSY MH (SEQ ID NO: 324) | LVSNNLES (SEQ ID NO: 325) | QHIRELYT (SEQ ID NO: 326) |
| | Kabat | RASKSVSTSGYSY MH (SEQ ID NO: 327) | LVSNNLES (SEQ ID NO: 328) | QHIRELYT (SEQ ID NO: 329) |
| | Contact | STSGYSYMHWN (SEQ ID NO: 330) | LLIYLVSNLE (SEQ ID NO: 331) | QHIRELY (SEQ ID NO: 332) |

[0308] 因而, 本文提供的是具有免疫特异性结合BTN1A1或糖基化的BTN1A1的抗原结合片段的分子, 其具有以下序列特征。在某些实施方式中, 本文提供的所述分子具有抗原结合片段, 所述抗原结合片段具有 (a) 重链可变 (VH) 区, 其包括 (1) 具有SEQ ID NO: 7、10、13、16、35、38、41、44、63、66、69或72的氨基酸序列的VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO: 8、11、14、17、36、39、42、45、64、67、70或73的氨基酸序列的VH CDR2; 和 (3) 具有SEQ ID NO: 9、12、15、18、37、40、43、46、65、68、71或74的氨基酸序列的VH CDR3; 和/或 (b) 轻链可变 (VL) 区, 其包括 (1) 具

有SEQ ID NO:19、22、25、28、47、50、53、56、75、78、81或84的氨基酸序列的VL CDR1；(2) 具有SEQ ID NO:20、23、26、29、48、51、54、57、76、79、82或85的氨基酸序列的VL CDR2；和(3) 具有SEQ ID NO:21、24、27、30、49、52、55、58、77、80、83或86的氨基酸序列的VL CDR3。

[0309] 在某些实施方式中，本文提供的是抗体，其具有(a) 重链可变(VH) 区，其包括(1) 具有SEQ ID NO:7、10、13、16、35、38、41、44、63、66、69或72的氨基酸序列的VH CDR1；(2) 具有SEQ ID NO:8、11、14、17、36、39、42、45、64、67、70或73的氨基酸序列的VH CDR2；和(3) 具有SEQ ID NO:9、12、15、18、37、40、43、46、65、68、71或74的氨基酸序列的VH CDR3；和(b) 轻链可变(VL) 区，其包括(1) 具有SEQ ID NO:19、22、25、28、47、50、53、56、75、78、81或84的氨基酸序列的VL CDR1；(2) 具有SEQ ID NO:20、23、26、29、48、51、54、57、76、79、82或85的氨基酸序列的VL CDR2；和(3) 具有SEQ ID NO:21、24、27、30、49、52、55、58、77、80、83或86的氨基酸序列的VL CDR3。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0310] 在另一个方面，本文提供的是具有免疫特异性结合BTN1A1或糖基化的BTN1A1的抗原结合片段的分子，其具有以下序列特征。在某些实施方式中，本文提供的所述分子具有抗原结合片段，所述抗原结合片段具有(a) 重链可变(VH) 区，其包括：(1) 具有SEQ ID NO:91、94、97、100、119、122、125、128、147、150、153或156的氨基酸序列的VH CDR1；(2) 具有SEQ ID NO:92、95、98、101、120、123、126、129、148、151、154或157的氨基酸序列的VH CDR2；和(3) 具有SEQ ID NO:93、96、99、102、121、124、127、130、149、152、155或158的氨基酸序列的VH CDR3；和/或(b) 轻链可变(VL) 区，其包括：(1) 具有SEQ ID NO:103、106、109、112、131、134、137、140、159、162、165或168的氨基酸序列的VL CDR1；(2) 具有SEQ ID NO:104、107、110、113、132、135、138、141、160、163、166或169的氨基酸序列的VL CDR2；和(3) 具有SEQ ID NO:105、108、111、114、133、136、139、142、161、164、167或170的氨基酸序列的VL CDR3。

[0311] 在某些实施方式中，本文提供的是抗体，其具有(a) 重链可变(VH) 区，其包括：(1) 具有SEQ ID NO:91、94、97、100、119、122、125、128、147、150、153或156的氨基酸序列的VH CDR1；(2) 具有SEQ ID NO:92、95、98、101、120、123、126、129、148、151、154或157的氨基酸序列的VH CDR2；和(3) 具有SEQ ID NO:93、96、99、102、121、124、127、130、149、152、155或158的氨基酸序列的VH CDR3；和(b) 轻链可变(VL) 区，其包括：(1) 具有SEQ ID NO:103、106、109、112、131、134、137、140、159、162、165或168的氨基酸序列的VL CDR1；(2) 具有SEQ ID NO:104、107、110、113、132、135、138、141、160、163、166或169的氨基酸序列的VL CDR2；和(3) 具有SEQ ID NO:105、108、111、114、133、136、139、142、161、164、167或170的氨基酸序列的VL CDR3。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0312] 因而，本文提供的是具有免疫特异性结合BTN1A1或糖基化的BTN1A1的抗原结合片段的分子，其具有以下序列特征。在某些实施方式中，本文提供的所述分子具有抗原结合片段，所述抗原结合片段具有(a) 重链可变(VH) 区，其包括：(1) 具有SEQ ID NO:197、200、203或206的氨基酸序列的VH CDR1；(2) 具有SEQ ID NO:198、201、204或207的氨基酸序列的VH CDR2；和(3) 具有SEQ ID NO:199、202、205或208的氨基酸序列的VH CDR3；和/或(b) 轻链可变(VL) 区，其包括：(1) 具有SEQ ID NO:209、212、215或218的氨基酸序列的VL CDR1；(2) 具有SEQ ID NO:210、213、216或219的氨基酸序列的VL CDR2；和(3) 具有SEQ ID NO:211、214、217或220的氨基酸序列的VL CDR3。

[0313] 在某些实施方式中，本文提供的是抗体，其具有(a) 重链可变(VH) 区，其包括：(1)

具有SEQ ID NO:197、200、203或206的氨基酸序列的VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:201、204或207的氨基酸序列的VH CDR2; 和 (3) 具有SEQ ID NO:202、205或208的氨基酸序列的VH CDR3; 和 (b) 轻链可变 (VL) 区, 其包括: (1) 具有SEQ ID NO:209、212、215或218的氨基酸序列的VL CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:210、213、216或219的氨基酸序列的VL CDR2; 和 (3) 具有SEQ ID NO:211、214、217或220的氨基酸序列的VL CDR3。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0314] 因而, 本文提供的是具有免疫特异性结合BTN1A1或糖基化的BTN1A1的抗原结合片段的分子, 其具有以下序列特征。在某些实施方式中, 本文提供的所述分子具有抗原结合片段, 所述抗原结合片段具有 (a) 重链可变 (VH) 区, 其包括: (1) 具有SEQ ID NO:225、228、231或234的氨基酸序列的VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:226、229、232或235的氨基酸序列的VH CDR2; 和 (3) 具有SEQ ID NO:227、230、233或236的氨基酸序列的VH CDR3; 和/或 (b) 轻链可变 (VL) 区, 其包括: (1) 具有SEQ ID NO:237、240、243或246的氨基酸序列的VL CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:238、241、244或247的氨基酸序列的VL CDR2; 和 (3) 具有SEQ ID NO:239、242、245或248的氨基酸序列的VL CDR3。

[0315] 在某些实施方式中, 本文提供的是抗体, 其具有 (a) 重链可变 (VH) 区, 其包括: (1) 具有SEQ ID NO:225、228、231或234的氨基酸序列的VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:229、232或235的氨基酸序列的VH CDR2; 和 (3) 具有SEQ ID NO:230、233或236的氨基酸序列的VH CDR3; 和 (b) 轻链可变 (VL) 区, 其包括: (1) 具有SEQ ID NO:237、240、243或246的氨基酸序列的VL CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:238、241、244或247的氨基酸序列的VL CDR2; 和 (3) 具有SEQ ID NO:239、242、245或248的氨基酸序列的VL CDR3。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0316] 因而, 本文提供的是具有免疫特异性结合BTN1A1或糖基化的BTN1A1的抗原结合片段的分子, 其具有以下序列特征。在某些实施方式中, 本文提供的所述分子具有抗原结合片段, 所述抗原结合片段具有 (a) 重链可变 (VH) 区, 其包括: (1) 具有SEQ ID NO:253、256、259或262的氨基酸序列的VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:254、257、260或263的氨基酸序列的VH CDR2; 和 (3) 具有SEQ ID NO:255、258、261或264的氨基酸序列的VH CDR3; 和/或 (b) 轻链可变 (VL) 区, 其包括: (1) 具有SEQ ID NO:265、268、271或274的氨基酸序列的VL CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:266、269、272或275的氨基酸序列的VL CDR2; 和 (3) 具有SEQ ID NO:267、270、273或276的氨基酸序列的VL CDR3。

[0317] 在某些实施方式中, 本文提供的是抗体, 其具有 (a) 重链可变 (VH) 区, 其包括: (1) 具有SEQ ID NO:253、256、259或262的氨基酸序列的VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:257、260或263的氨基酸序列的VH CDR2; 和 (3) 具有SEQ ID NO:258、261或264的氨基酸序列的VH CDR3; 和 (b) 轻链可变 (VL) 区, 其包括: (1) 具有SEQ ID NO:265、268、271或274的氨基酸序列的VL CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:266、269、272或275的氨基酸序列的VL CDR2; 和 (3) 具有SEQ ID NO:267、270、273或276的氨基酸序列的VL CDR3。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0318] 因而, 本文提供的是具有免疫特异性结合BTN1A1或糖基化的BTN1A1的抗原结合片段的分子, 其具有以下序列特征。在某些实施方式中, 本文提供的所述分子具有抗原结合片段, 所述抗原结合片段具有 (a) 重链可变 (VH) 区, 其包括: (1) 具有SEQ ID NO:281、284、287

或290的氨基酸序列的VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:282、285、288或291的氨基酸序列的VH CDR2; 和(3) 具有SEQ ID NO:283、286、289或292的氨基酸序列的VH CDR3; 和/或(b) 轻链可变(VL) 区, 其包括: (1) 具有SEQ ID NO:293、296、299或302的氨基酸序列的VL CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:294、297、300或303的氨基酸序列的VL CDR2; 和(3) 具有SEQ ID NO:295、298、301或304的氨基酸序列的VL CDR3。

[0319] 在某些实施方式中, 本文提供的是抗体, 其具有(a) 重链可变(VH) 区, 其包括: (1) 具有SEQ ID NO:281、284、287或290的氨基酸序列的VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:285、288或291的氨基酸序列的VH CDR2; 和(3) 具有SEQ ID NO:286、289或292的氨基酸序列的VH CDR3; 和(b) 轻链可变(VL) 区, 其包括: (1) 具有SEQ ID NO:293、296、299或302的氨基酸序列的VL CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:294、297、300或303的氨基酸序列的VL CDR2; 和(3) 具有SEQ ID NO:295、298、301或304的氨基酸序列的VL CDR3。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0320] 因而, 本文提供的是具有免疫特异性结合BTN1A1或糖基化的BTN1A1的抗原结合片段的分子, 其具有以下序列特征。在某些实施方式中, 本文提供的所述分子具有抗原结合片段, 所述抗原结合片段具有(a) 重链可变(VH) 区, 其包括: (1) 具有SEQ ID NO:309、312、315或318的氨基酸序列的VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:310、313、316或319的氨基酸序列的VH CDR2; 和(3) 具有SEQ ID NO:311、314、317或320的氨基酸序列的VH CDR3; 和/或(b) 轻链可变(VL) 区, 其包括: (1) 具有SEQ ID NO:321、324、327或330的氨基酸序列的VL CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:322、325、328或331的氨基酸序列的VL CDR2; 和(3) 具有SEQ ID NO:323、326、329或332的氨基酸序列的VL CDR3。

[0321] 在某些实施方式中, 本文提供的是抗体, 其具有(a) 重链可变(VH) 区, 其包括: (1) 具有SEQ ID NO:309、312、315或318的氨基酸序列的VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:313、316或319的氨基酸序列的VH CDR2; 和(3) 具有SEQ ID NO:314、317或320的氨基酸序列的VH CDR3; 和(b) 轻链可变(VL) 区, 其包括: (1) 具有SEQ ID NO:321、324、327或330的氨基酸序列的VL CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:322、325、328或331的氨基酸序列的VL CDR2; 和(3) 具有SEQ ID NO:323、326、329或332的氨基酸序列的VL CDR3。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0322] 在某些实施方式中, 本文提供的分子具有抗原结合片段, 所述抗原结合片段具有重链可变(VH) 区, 所述重链可变(VH) 区包括: (1) 具有SEQ ID NO:7、10、13、16、35、38、41、44、63、66、69或72的氨基酸序列的VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:8、11、14、17、36、39、42、45、64、67、70或73的氨基酸序列的VH CDR2; 和/或(3) 具有SEQ ID NO:9、12、15、18、37、40、43、46、65、68、71或74的氨基酸序列的VH CDR3。在某些实施方式中, 所述重链可变(VH) 区包括(1) 具有SEQ ID NO:7、10、13、16、35、38、41、44、63、66、69或72的氨基酸序列的VH CDR1; 和(2) 具有SEQ ID NO:8、11、14、17、36、39、42、45、64、67、70或73的氨基酸序列的VH CDR2。在某些实施方式中, 所述重链可变(VH) 区包括(1) 具有SEQ ID NO:7、10、13、16、35、39、41、44、63、66、69或72的氨基酸序列的VH CDR1; 和(3) 具有SEQ ID NO:9、12、15、18、37、40、43、46、65、68、71或74的氨基酸序列的VH CDR3。在某些实施方式中, 本文提供的分子具有抗原结合片段, 所述抗原结合片段具有重链可变(VH) 区, 所述重链可变(VH) 区包括: (2) 具有SEQ ID NO:8、11、14、17、36、39、42、45、64、67、70或73的氨基酸序列的VH CDR2; 和(3) 具有SEQ ID

N0:9、12、15、18、37、40、43、46、65、68、71或74的氨基酸序列的VH CDR3。

[0323] 在某些实施方式中,本文提供的分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1)具有SEQ ID N0:91、94、97、100、119、122、125、128、147、150、153或156的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID N0:92、95、98、101、120、123、126、129、148、151、154或157的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID N0:93、96、99、102、121、124、127、130、149、152、155或158的氨基酸序列的VH CDR3。在某些实施方式中,所述重链可变(VH)区包括(1)具有SEQ ID N0:91、94、97、100、119、122、125、128、147、150、153或156的氨基酸序列的VH CDR1;和(2)具有SEQ ID N0:92、95、98、101、120、123、126、129、148、151、154或157的氨基酸序列的VH CDR2。在某些实施方式中,所述重链可变(VH)区包括(1)具有SEQ ID N0:91、94、97、100、119、122、125、128、147、150、153或156的氨基酸序列的VH CDR1;和(3)具有SEQ ID N0:93、96、99、102、121、124、127、130、149、152、155或158的氨基酸序列的VH CDR3。在某些实施方式中,本文提供的分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(2)具有SEQ ID N0:92、95、98、101、120、123、126、129、148、151、154或157的氨基酸序列的VH CDR1;和(3)具有SEQ ID N0:93、96、99、102、121、124、127、130、149、152、155或158的氨基酸序列的VH CDR3。

[0324] 在某些实施方式中,本文提供的分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1)具有SEQ ID N0:197、200、203或206的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID N0:198、201、204或207的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID N0:199、202、205或208的氨基酸序列的VH CDR3。在某些实施方式中,所述重链可变(VH)区包括(1)具有SEQ ID N0:197、200、203或206的氨基酸序列的VH CDR1;和(2)具有SEQ ID N0:198、201、204或207的氨基酸序列的VH CDR2。在某些实施方式中,所述重链可变(VH)区包括(1)具有SEQ ID N0:197、200、203或206的氨基酸序列的VH CDR1;和(3)具有SEQ ID N0:199、202、205或208的氨基酸序列的VH CDR3。在某些实施方式中,本文提供的分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(2)具有SEQ ID N0:198、201、204或207的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID N0:199、202、205或208的氨基酸序列的VH CDR3。

[0325] 在某些实施方式中,本文提供的分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1)具有SEQ ID N0:225、228、231或234的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID N0:226、229、232或235的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID N0:227、230、233或236的氨基酸序列的VH CDR3。在某些实施方式中,所述重链可变(VH)区包括(1)具有SEQ ID N0:225、228、231或234的氨基酸序列的VH CDR1;和(2)具有SEQ ID N0:226、229、232或235的氨基酸序列的VH CDR2。在某些实施方式中,所述重链可变(VH)区包括(1)具有SEQ ID N0:225、228、231或234的氨基酸序列的VH CDR1;和(3)具有SEQ ID N0:227、230、233或236的氨基酸序列的VH CDR3。在某些实施方式中,本文提供的分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(2)具有SEQ ID N0:226、229、232或235的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID N0:227、230、233或236的氨基酸序列的VH CDR3。

[0326] 在某些实施方式中,本文提供的分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有

重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1)具有SEQ ID NO:253、256、259或262的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:254、257、260或263的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:255、258、261或264的氨基酸序列的VH CDR3。在某些实施方式中,所述重链可变(VH)区包括(1)具有SEQ ID NO:253、256、259或262的氨基酸序列的VH CDR1;和(2)具有SEQ ID NO:254、257、260或263的氨基酸序列的VH CDR2。在某些实施方式中,所述重链可变(VH)区包括(1)具有SEQ ID NO:253、256、259或262的氨基酸序列的VH CDR1;和(2)具有SEQ ID NO:255、258、261或264的氨基酸序列的VH CDR3。在某些实施方式中,本文提供的分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(2)具有SEQ ID NO:254、257、260或263的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:255、258、261或264的氨基酸序列的VH CDR3。

[0327] 在某些实施方式中,本文提供的分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1)具有SEQ ID NO:281、284、287或290的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:282、285、288或291的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:283、286、289或292的氨基酸序列的VH CDR3。在某些实施方式中,所述重链可变(VH)区包括(1)具有SEQ ID NO:281、284、287或290的氨基酸序列的VH CDR1;和(2)具有SEQ ID NO:282、285、288或291的氨基酸序列的VH CDR2。在某些实施方式中,所述重链可变(VH)区包括(1)具有SEQ ID NO:281、284、287或290的氨基酸序列的VH CDR1;和(3)具有SEQ ID NO:283、286、289或292的氨基酸序列的VH CDR3。在某些实施方式中,本文提供的分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(2)具有SEQ ID NO:282、285、288或291的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:283、286、289或292的氨基酸序列的VH CDR3。

[0328] 在某些实施方式中,本文提供的分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1)具有SEQ ID NO:309、312、315或318的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:310、313、316或319的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:311、314、317或320的氨基酸序列的VH CDR3。在某些实施方式中,所述重链可变(VH)区包括(1)具有SEQ ID NO:309、312、315或318的氨基酸序列的VH CDR1;和(2)具有SEQ ID NO:310、313、316或319的氨基酸序列的VH CDR2。在某些实施方式中,所述重链可变(VH)区包括(1)具有SEQ ID NO:309、312、315或318的氨基酸序列的VH CDR1;和(3)具有SEQ ID NO:311、314、317或320的氨基酸序列的VH CDR3。在某些实施方式中,本文提供的分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(2)具有SEQ ID NO:310、313、316或319的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:311、314、317或320的氨基酸序列的VH CDR3。

[0329] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括具有SEQ ID NO:7、10、13、16、35、38、41、44、63、66、69、72、91、94、97、100、119、122、125、128、147、150、153、156、197、200、203、206、225、228、231、234、253、256、259、262、281、284、287、290、309、312、315或318的氨基酸序列的VH CDR1。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:10的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:13的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:16的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:41的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:44的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:63的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:72的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:91的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:94的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:100的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:119的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:122的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:128的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:147的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:150的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:153的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:156的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:197的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:200的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:203的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:206的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:225的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:228的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:231的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:234的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:253的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:256的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:259的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:262的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:281的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:284的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:287的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:290的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:309的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:312的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:315的氨基酸序列。所述VH CDR1可以具有SEQ ID NO:318的氨基酸序列。

[0330] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括具有SEQ ID NO:8、11、14、17、36、39、42、45、64、67、70、73、92、95、98、101、120、123、126、129、148、151、154、157、198、201、204、207、226、229、232、235、254、257、260、263、282、285、288、291、310、313、316或319的氨基酸序列的VH CDR2。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:11的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:14的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:36的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:42的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:73的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:92的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:95的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:98的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:101的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:120的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:123的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:126的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:129的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID

NO:148的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:151的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:154的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:157的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:198的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:201的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:204的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:207的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:226的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:229的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:232的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:235的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:254的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:257的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:260的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:263的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:282的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:285的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:288的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:291的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:310的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:313的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:316的氨基酸序列。所述VH CDR2可以具有SEQ ID NO:319的氨基酸序列。

[0331] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括具有SEQ ID NO:9、12、15、18、37、40、43、46、65、68、71、74、93、96、99、102、121、124、127、130、149、152、155、158、199、202、205、208、227、230、233、236、255、258、261、264、283、286、289、292、311、314、317或320的氨基酸序列的VH CDR3。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:9的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:12的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:15的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:20的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:40的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:46的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:68的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:71的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:74的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:93的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:96的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:99的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:102的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:121的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:124的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:127的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:130的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:149的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:152的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:155的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:158的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:199的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:202的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:205的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:208的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:227的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:230的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:233的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:236的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:255的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:258的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:261的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:264的氨基酸序列。

所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:283的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:286的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:289的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:292的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:311的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:314的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:317的氨基酸序列。所述VH CDR3可以具有SEQ ID NO:320的氨基酸序列。

[0332] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1)具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的VH CDR3。

[0333] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1)具有SEQ ID NO:10的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:12的氨基酸序列的VH CDR3。

[0334] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1)具有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:15的氨基酸序列的VH CDR3。

[0335] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1)具有SEQ ID NO:16的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的VH CDR3。

[0336] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1)具有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:36的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VH CDR3。

[0337] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1)具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:40的氨基酸序列的VH CDR3。

[0338] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1)具有SEQ ID NO:41的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:42的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列的VH CDR3。

[0339] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1)具有SEQ ID NO:44的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:46的氨基酸序列的VH CDR3。

[0340] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1)具有SEQ ID NO:63的氨基酸序列的VH

CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3) 具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的VH CDR3。

[0341] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1) 具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3) 具有SEQ ID NO:68的氨基酸序列的VH CDR3。

[0342] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1) 具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3) 具有SEQ ID NO:71的氨基酸序列的VH CDR3。

[0343] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1) 具有SEQ ID NO:72的氨基酸序列的VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3) 具有SEQ ID NO:74的氨基酸序列的VH CDR3。

[0344] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1) 具有SEQ ID NO:91的氨基酸序列的VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:92的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3) 具有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的VH CDR3。

[0345] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1) 具有SEQ ID NO:94的氨基酸序列的VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3) 具有SEQ ID NO:96的氨基酸序列的VH CDR3。

[0346] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1) 具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:98的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3) 具有SEQ ID NO:99的氨基酸序列的VH CDR3。

[0347] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1) 具有SEQ ID NO:100的氨基酸序列的VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3) 具有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的VH CDR3。

[0348] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1) 具有SEQ ID NO:119的氨基酸序列的VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:120的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3) 具有SEQ ID NO:121的氨基酸序列的VH CDR3。

[0349] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1) 具有SEQ ID NO:122的氨基酸序列的VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:123的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3) 具有SEQ ID NO:124的氨基酸序列的VH CDR3。

[0350] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段

具有重链可变 (VH) 区,所述重链可变 (VH) 区包括: (1) 具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列的 VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:126的氨基酸序列的VH CDR2;和/或 (3) 具有SEQ ID NO:127的氨基酸序列的VH CDR3。

[0351] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变 (VH) 区,所述重链可变 (VH) 区包括: (1) 具有SEQ ID NO:128的氨基酸序列的 VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:129的氨基酸序列的VH CDR2;和/或 (3) 具有SEQ ID NO:130的氨基酸序列的VH CDR3。

[0352] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变 (VH) 区,所述重链可变 (VH) 区包括: (1) 具有SEQ ID NO:147的氨基酸序列的 VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:148的氨基酸序列的VH CDR2;和/或 (3) 具有SEQ ID NO:149的氨基酸序列的VH CDR3。

[0353] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变 (VH) 区,所述重链可变 (VH) 区包括: (1) 具有SEQ ID NO:150的氨基酸序列的 VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:151的氨基酸序列的VH CDR2;和/或 (3) 具有SEQ ID NO:152的氨基酸序列的VH CDR3。

[0354] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变 (VH) 区,所述重链可变 (VH) 区包括: (1) 具有SEQ ID NO:153的氨基酸序列的 VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:154的氨基酸序列的VH CDR2;和/或 (3) 具有SEQ ID NO:155的氨基酸序列的VH CDR3。

[0355] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变 (VH) 区,所述重链可变 (VH) 区包括: (1) 具有SEQ ID NO:156的氨基酸序列的 VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:157的氨基酸序列的VH CDR2;和/或 (3) 具有SEQ ID NO:158的氨基酸序列的VH CDR3。

[0356] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变 (VH) 区,所述重链可变 (VH) 区包括: (1) 具有SEQ ID NO:197的氨基酸序列的 VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:198的氨基酸序列的VH CDR2;和/或 (3) 具有SEQ ID NO:199的氨基酸序列的VH CDR3。

[0357] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变 (VH) 区,所述重链可变 (VH) 区包括: (1) 具有SEQ ID NO:200的氨基酸序列的 VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:201的氨基酸序列的VH CDR2;和/或 (3) 具有SEQ ID NO:202的氨基酸序列的VH CDR3。

[0358] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变 (VH) 区,所述重链可变 (VH) 区包括: (1) 具有SEQ ID NO:203的氨基酸序列的 VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:204的氨基酸序列的VH CDR2;和/或 (3) 具有SEQ ID NO:205的氨基酸序列的VH CDR3。

[0359] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变 (VH) 区,所述重链可变 (VH) 区包括: (1) 具有SEQ ID NO:206的氨基酸序列的 VH CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:207的氨基酸序列的VH CDR2;和/或 (3) 具有SEQ ID NO:208的氨基酸序列的VH CDR3。

[0360] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1)具有SEQ ID NO:225的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:226的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:227的氨基酸序列的VH CDR3。

[0361] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1)具有SEQ ID NO:228的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:229的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:230的氨基酸序列的VH CDR3。

[0362] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1)具有SEQ ID NO:231的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:232的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:233的氨基酸序列的VH CDR3。

[0363] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1)具有SEQ ID NO:234的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:235的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:236的氨基酸序列的VH CDR3。

[0364] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1)具有SEQ ID NO:253的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:254的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:255的氨基酸序列的VH CDR3。

[0365] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1)具有SEQ ID NO:256的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:257的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:258的氨基酸序列的VH CDR3。

[0366] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1)具有SEQ ID NO:259的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:260的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:261的氨基酸序列的VH CDR3。

[0367] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1)具有SEQ ID NO:262的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:263的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:264的氨基酸序列的VH CDR3。

[0368] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1)具有SEQ ID NO:281的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:282的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:283的氨基酸序列的VH CDR3。

[0369] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1)具有SEQ ID NO:284的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:285的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:286的

氨基酸序列的VH CDR3。

[0370] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1)具有SEQ ID NO:287的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:288的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:289的氨基酸序列的VH CDR3。

[0371] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1)具有SEQ ID NO:290的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:291的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:292的氨基酸序列的VH CDR3。

[0372] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1)具有SEQ ID NO:309的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:310的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:311的氨基酸序列的VH CDR3。

[0373] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1)具有SEQ ID NO:312的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:313的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:314的氨基酸序列的VH CDR3。

[0374] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1)具有SEQ ID NO:315的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:316的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:317的氨基酸序列的VH CDR3。

[0375] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包括:(1)具有SEQ ID NO:318的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:319的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:320的氨基酸序列的VH CDR3。

[0376] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0377] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0378] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0379] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区具有SEQ ID NO:87的氨基酸序列。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0380] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区具有SEQ ID NO:115的氨基酸序列。所述分子可

以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0381] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区具有SEQ ID NO:143的氨基酸序列。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0382] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区具有SEQ ID NO:193的氨基酸序列。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0383] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区具有SEQ ID NO:221的氨基酸序列。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0384] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区具有SEQ ID NO:249的氨基酸序列。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0385] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区具有SEQ ID NO:277的氨基酸序列。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0386] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区具有SEQ ID NO:305的氨基酸序列。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0387] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区包括:(1)具有SEQ ID NO:19、22、25、28、47、50、53、56、75、78、81或84的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:20、23、26、29、48、51、54、57、76 79、82或85的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:21、24、27、30、49、52、55、58、77、80、83或86的氨基酸序列的VL CDR3。

[0388] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区包括:(1)具有SEQ ID NO:103、106、109、112、131、134、137、140、159、162、165或168的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:104、107、110、113、132、135、138、141、160、163、166或169的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:105、108、111、114、133、136、139、142、161、164、167或170的氨基酸序列的VL CDR3。

[0389] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区包括:(1)具有SEQ ID NO:209、212、215或218的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:210、213、216或219的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:211、214、217或220的氨基酸序列的VL CDR3。

[0390] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区包括:(1)具有SEQ ID NO:237、240、243或246的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:238、241、244或247的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:239、242、245或248的氨基酸序列的VL CDR3。

[0391] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段

具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区包括:(1)具有SEQ ID NO:265、268、271或274的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:266、269、272或275的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:267、270、273或276的氨基酸序列的VL CDR3。

[0392] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区包括:(1)具有SEQ ID NO:293、296、299或302的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:294、297、300或303的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:295、298、301或304的氨基酸序列的VL CDR3。

[0393] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区包括:(1)具有SEQ ID NO:321、324、327或330的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:322、325、328或331的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:323、326、329或332的氨基酸序列的VL CDR3。

[0394] 在某些实施方式中,本文提供的分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区包括:(1)具有SEQ ID NO:19、22、25、28、47、50、53、56、75、78、81或84的氨基酸序列的VL CDR1;和(2)具有SEQ ID NO:20、23、26、29、48、51、54、57、76、79、82或85的氨基酸序列的VL CDR2。在某些实施方式中,本文提供的分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区包括:(1)具有SEQ ID NO:19、22、25、28、47、50、53、56、75、78、81或84的氨基酸序列的VL CDR1;和(3)具有SEQ ID NO:21、24、27、30、49、52、55、58、77、80、83或86的氨基酸序列的VL CDR3。在某些实施方式中,本文提供的分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区包括:(2)具有SEQ ID NO:20、23、26、29、48、51、54、57、76、79、82或85的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:21、24、27、30、49、52、55、58、77、80、83或86的氨基酸序列的VL CDR3。

[0395] 在某些实施方式中,本文提供的分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区包括:(1)具有SEQ ID NO:103、106、109、112、131、134、137、140、159、162、165或168的氨基酸序列的VL CDR1;和(2)具有SEQ ID NO:104、107、110、113、132、135、138、141、160、163、166或169的氨基酸序列的VL CDR2。在某些实施方式中,本文提供的分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区包括:(1)具有SEQ ID NO:103、106、109、112、131、134、137、140、159、162、165或168的氨基酸序列的VL CDR1;和(3)具有SEQ ID NO:105、108、111、114、133、136、139、142、161、164、167或170的氨基酸序列的VL CDR3。在某些实施方式中,本文提供的分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区包括:(2)具有SEQ ID NO:104、107、110、113、132、135、138、141、160、163、166或169的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:105、108、111、114、133、136、139、142、161、164、167或170的氨基酸序列的VL CDR3。

[0396] 在某些实施方式中,本文提供的分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区包括:(1)具有SEQ ID NO:209、212、215或21的氨基酸序列的VL CDR1;和(2)具有SEQ ID NO:210、213、216或219的氨基酸序列的VL CDR2。在某些实施方式中,本文提供的分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区包括:(1)具有SEQ ID NO:209、212、215或21的氨基酸序列的VL

CDR1;和(3)具有SEQ ID NO:211、214、217或220的氨基酸序列的VL CDR3。在某些实施方式中,本文提供的分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区包括:(2)具有SEQ ID NO:210、213、216或219的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:211、214、217或220的氨基酸序列的VL CDR3。

[0397] 在某些实施方式中,本文提供的分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区包括:(1)具有SEQ ID NO:237、240、243或246的氨基酸序列的VL CDR1;和(2)具有SEQ ID NO:238、241、244或247的氨基酸序列的VL CDR2。在某些实施方式中,本文提供的分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区包括:(1)具有SEQ ID NO:237、240、243或246的氨基酸序列的VL CDR1;和(3)具有SEQ ID NO:239、242、245或248的氨基酸序列的VL CDR3。在某些实施方式中,本文提供的分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区包括:(2)具有SEQ ID NO:238、241、244或247的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:239、242、245或248的氨基酸序列的VL CDR3。

[0398] 在某些实施方式中,本文提供的分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区包括:(1)具有SEQ ID NO:265、268、271或274的氨基酸序列的VL CDR1;和(2)具有SEQ ID NO:266、269、272或275的氨基酸序列的VL CDR2。在某些实施方式中,本文提供的分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区包括:(1)具有SEQ ID NO:265、268、271或274的氨基酸序列的VL CDR1;和(3)具有SEQ ID NO:267、270、273或276的氨基酸序列的VL CDR3。在某些实施方式中,本文提供的分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区包括:(2)具有SEQ ID NO:266、269、272或275的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:267、270、273或276的氨基酸序列的VL CDR3。

[0399] 在某些实施方式中,本文提供的分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区包括:(1)具有SEQ ID NO:293、296、299或302的氨基酸序列的VL CDR1;和(2)具有SEQ ID NO:294、297、300或303的氨基酸序列的VL CDR2。在某些实施方式中,本文提供的分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区包括:(1)具有SEQ ID NO:293、296、299或302的氨基酸序列的VL CDR1;和(3)具有SEQ ID NO:295、298、301或304的氨基酸序列的VL CDR3。在某些实施方式中,本文提供的分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区包括:(2)具有SEQ ID NO:294、297、300或303的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:295、298、301或304的氨基酸序列的VL CDR3。

[0400] 在某些实施方式中,本文提供的分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区包括:(1)具有SEQ ID NO:321、324、327或330的氨基酸序列的VL CDR1;和(2)具有SEQ ID NO:322、325、328或331的氨基酸序列的VL CDR2。在某些实施方式中,本文提供的分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区包括:(1)具有SEQ ID NO:321、324、327或330的氨基酸序列的VL CDR1;和(3)具有SEQ ID NO:323、326、329或332的氨基酸序列的VL CDR3。在某些实施方式中,本文提供的分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区包括:(2)具有SEQ ID NO:322、325、328或331的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具

有SEQ ID NO:323、326、329或332的氨基酸序列的VL CDR3。

[0401] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区包括具有SEQ ID NO:19、22、25、28、47、50、53、56、75、78、81、84、103、106、109、112、131、134、137、140、159、162、165、168、209、212、215、218、237、240、243、246、265、268、271、274、293、296、299、302、321、324、327或330的氨基酸序列的VL CDR1。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:19的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:22的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:25的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:28的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:47的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:50的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:53的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:56的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:75的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:78的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:81的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:103的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:106的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:109的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:112的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:131的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:134的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:137的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:140的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:159的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:162的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:165的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:168的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:209的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:212的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:215的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:218的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:237的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:2408的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:243的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:246的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:265的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:268的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:271的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:274的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:293的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:296的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:299的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:302的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:321的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:324的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:327的氨基酸序列。所述VL CDR1可以具有SEQ ID NO:330的氨基酸序列。

[0402] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区包括具有SEQ ID NO:20、23、26、29、48、51、54、57、76、79、82、85、104、107、110、113、132、135、138、141、160、163、166、169、210、213、216、219、238、241、244、247、266、269、272、275、294、297、300、303、322、325、328或331的氨基酸序列的VL CDR2。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:20的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:23的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:26的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:48的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:51的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID

NO:54的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:76的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:82的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:85的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:104的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:107的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:110的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:113的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:132的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:135的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:138的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:141的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:160的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:163的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:166的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:169的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:210的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:213的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:216的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:219的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:238的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:241的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:244的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:247的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:266的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:269的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:272的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:275的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:294的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:297的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:300的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:303的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:322的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:325的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:328的氨基酸序列。所述VL CDR2可以具有SEQ ID NO:331的氨基酸序列。

[0403] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区包括具有SEQ ID NO:21、24、27、30、49、52、55、58、77、80、83、86、105、108、111、114、133、136、139、142、161、164、167、170、211、214、217、220、239、242、245、248、267、270、273、276、295、298、301、304、323、326、329或332的氨基酸序列的VL CDR3。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:21的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:24的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:27的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:30的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:49的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:52的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:55的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:77的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:83的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:86的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:105的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:108的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:111的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:114的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:133的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:136的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:139的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:142的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:161的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:164的氨基酸序列。所述VL

CDR3可以具有SEQ ID NO:167的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:170的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:211的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:214的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:217的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:220的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:239的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:242的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:245的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:248的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:267的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:270的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:273的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:276的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:295的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:298的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:301的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:304的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:323的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:326的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:329的氨基酸序列。所述VL CDR3可以具有SEQ ID NO:332的氨基酸序列。

[0404] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:19的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:21的氨基酸序列的VL CDR3。

[0405] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:22的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:23的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:24的氨基酸序列的VL CDR3。

[0406] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:25的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:26的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:27的氨基酸序列的VL CDR3。

[0407] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VL CDR3。

[0408] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:47的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:48的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:49的氨基酸序列的VL CDR3。

[0409] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:50的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:51的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:52的氨基酸序列的VL CDR3。

[0410] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:53的氨基酸序列的VL

CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:54的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3) 具有SEQ ID NO:55的氨基酸序列的VL CDR3。

[0411] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1) 具有SEQ ID NO:56的氨基酸序列的VL CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3) 具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列的VL CDR3。

[0412] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1) 具有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的VL CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:76的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3) 具有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VL CDR3。

[0413] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1) 具有SEQ ID NO:78的氨基酸序列的VL CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3) 具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的VL CDR3。

[0414] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1) 具有SEQ ID NO:81的氨基酸序列的VL CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:82的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3) 具有SEQ ID NO:83的氨基酸序列的VL CDR3。

[0415] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1) 具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列的VL CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3) 具有SEQ ID NO:86的氨基酸序列的VL CDR3。

[0416] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1) 具有SEQ ID NO:103的氨基酸序列的VL CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:104的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3) 具有SEQ ID NO:105的氨基酸序列的VL CDR3。

[0417] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1) 具有SEQ ID NO:106的氨基酸序列的VL CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:107的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3) 具有SEQ ID NO:108的氨基酸序列的VL CDR3。

[0418] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1) 具有SEQ ID NO:109的氨基酸序列的VL CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:110的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3) 具有SEQ ID NO:111的氨基酸序列的VL CDR3。

[0419] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1) 具有SEQ ID NO:112的氨基酸序列的VL CDR1; (2) 具有SEQ ID NO:113的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3) 具有SEQ ID NO:114的氨基酸序列的VL CDR3。

[0420] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段

具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:131的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:132的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:133的氨基酸序列的VL CDR3。

[0421] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:134的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:135的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:136的氨基酸序列的VL CDR3。

[0422] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:137的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:138的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:139的氨基酸序列的VL CDR3。

[0423] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:140的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:141的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:142的氨基酸序列的VL CDR3。

[0424] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:159的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:160的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:161的氨基酸序列的VL CDR3。

[0425] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:162的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:163的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:164的氨基酸序列的VL CDR3。

[0426] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:165的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:166的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:167的氨基酸序列的VL CDR3。

[0427] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:168的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:169的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:170的氨基酸序列的VL CDR3。

[0428] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:209的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:210的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:211的氨基酸序列的VL CDR3。

[0429] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:212的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:213的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:214的氨基酸序列的VL CDR3。

[0430] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:215的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:216的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:217的氨基酸序列的VL CDR3。

[0431] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:218的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:219的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:220的氨基酸序列的VL CDR3。

[0432] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:237的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:238的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:239的氨基酸序列的VL CDR3。

[0433] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:240的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:241的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:242的氨基酸序列的VL CDR3。

[0434] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:243的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:244的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:245的氨基酸序列的VL CDR3。

[0435] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:246的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:247的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:248的氨基酸序列的VL CDR3。

[0436] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:265的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:266的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:267的氨基酸序列的VL CDR3。

[0437] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:268的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:269的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:270的氨基酸序列的VL CDR3。

[0438] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:271的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:272的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:273的氨基酸序列的VL CDR3。

[0439] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:274的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:275的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:276的

氨基酸序列的VL CDR3。

[0440] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:293的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:294的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:295的氨基酸序列的VL CDR3。

[0441] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:296的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:297的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:298的氨基酸序列的VL CDR3。

[0442] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:299的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:300的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:301的氨基酸序列的VL CDR3。

[0443] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:302的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:303的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:304的氨基酸序列的VL CDR3。

[0444] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:321的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:322的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:323的氨基酸序列的VL CDR3。

[0445] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:324的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:325的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:326的氨基酸序列的VL CDR3。

[0446] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:327的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:328的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:329的氨基酸序列的VL CDR3。

[0447] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有:(1)具有SEQ ID NO:330的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:331的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:332的氨基酸序列的VL CDR3。

[0448] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0449] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0450] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有SEQ ID NO:61的氨基酸序列。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0451] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有SEQ ID NO:89的氨基酸序列。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0452] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有SEQ ID NO:117的氨基酸序列。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0453] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有SEQ ID NO:145的氨基酸序列。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0454] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有SEQ ID NO:195的氨基酸序列。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0455] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有SEQ ID NO:223的氨基酸序列。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0456] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有SEQ ID NO:251的氨基酸序列。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0457] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有SEQ ID NO:279的氨基酸序列。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0458] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区具有SEQ ID NO:307的氨基酸序列。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0459] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括(1)具有SEQ ID NO:7、10、13、16、35、38、41、44、63、66、69或72的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:8、11、14、17、36、39、42、45、64、67、70或73的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:9、12、15、18、37、40、43、46、65、68、71或74的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括(1)具有SEQ ID NO:19、22、25、28、47、50、53、56、75、78、81或84的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:20、23、26、29、48、51、54、57、76、79、82或85的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:21、24、27、30、49、52、55、58、77、80、83或86的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0460] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:91、94、97、100、119、122、125、128、147、150、153或156的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:92、95、98、101、120、123、

126、129、148、151、154或157的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:93、96、99、102、121、124、127、130、149、152、155或158的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:103、106、109、112、131、134、137、140、159、162、165或168的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:104、107、110、113、132、135、138、141、160、163、166或169的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:105、108、111、114、133、136、139、142、161、164、167或170的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0461] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:197、200、203或206的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:198、201、204或207的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:199、202、205或208的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:209、212、215或218的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:210、213、216或219的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:211、214、217或220的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0462] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:225、228、231或234的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:226、229、232或235的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:227、230、233或236的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:237、240、243或246的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:238、241、244或247的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:239、242、245或248的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0463] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:253、256、259或262的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:254、257、260或263的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:255、258、261或264的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:265、268、271或274的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:266、269、272或275的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:267、270、273或276的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0464] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:281、284、287或290的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:282、285、288或291的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:283、286、289或292的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:293、296、299或302的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:294、297、300或303的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:295、298、301或304的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0465] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:309、312、315或318的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:310、313、316或319的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:311、314、317或320的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:321、324、327或330的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:322、325、328或331的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:323、326、329或332的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0466] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:19的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:21的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0467] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:10的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:12的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:22的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:23的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:24的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0468] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:15的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:25的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:26的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:27的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0469] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:16的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0470] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:36的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:47的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:48的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:49的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0471] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段

具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:40的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:50的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:51的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:52的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0472] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:41的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:42的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:53的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:54的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:55的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0473] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:44的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:46的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:56的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0474] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:63的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:76的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0475] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:68的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:78的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0476] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:71的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:81的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:82的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:83的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0477] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:72的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:74的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有

SEQ ID NO:85的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:86的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0478] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:91的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:92的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:103的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:104的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:105的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0479] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:94的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:96的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:106的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:107的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:108的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0480] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:98的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:99的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:109的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:110的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:111的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0481] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:100的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:112的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:113的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:114的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0482] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:119的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:120的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:121的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:131的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:132的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:133的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0483] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:122的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:123的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:124的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:134的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:135的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:136的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0484] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段

具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:126的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:127的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:137的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:138的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:139的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0485] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:128的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:129的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:130的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:140的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:141的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:142的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0486] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:147的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:148的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:149的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:159的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:160的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:161的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0487] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:150的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:151的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:152的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:162的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:163的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:164的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0488] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:153的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:154的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:155的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:165的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:166的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:167的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0489] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:156的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:157的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:158的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:168的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:169的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:170的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0490] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:197的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:198的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:199的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:209的氨基酸序列的VL CDR1;

(2) 具有SEQ ID NO:210的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3) 具有SEQ ID NO:211的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0491] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a) 重链可变(VH)区,其包括:(1) 具有SEQ ID NO:200的氨基酸序列的VH CDR1;(2) 具有SEQ ID NO:201的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3) 具有SEQ ID NO:202的氨基酸序列的VH CDR3;和(b) 轻链可变(VL)区,其包括:(1) 具有SEQ ID NO:212的氨基酸序列的VL CDR1;(2) 具有SEQ ID NO:213的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3) 具有SEQ ID NO:214的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0492] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a) 重链可变(VH)区,其包括:(1) 具有SEQ ID NO:203的氨基酸序列的VH CDR1;(2) 具有SEQ ID NO:204的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3) 具有SEQ ID NO:205的氨基酸序列的VH CDR3;和(b) 轻链可变(VL)区,其包括:(1) 具有SEQ ID NO:215的氨基酸序列的VL CDR1;(2) 具有SEQ ID NO:216的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3) 具有SEQ ID NO:217的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0493] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a) 重链可变(VH)区,其包括:(1) 具有SEQ ID NO:206的氨基酸序列的VH CDR1;(2) 具有SEQ ID NO:207的氨基酸序列的VH CDR2;和(3) 具有SEQ ID NO:208的氨基酸序列的VH CDR3;和(b) 轻链可变(VL)区,其包括:(1) 具有SEQ ID NO:218的氨基酸序列的VL CDR1;(2) 具有SEQ ID NO:219的氨基酸序列的VL CDR2;和(3) 具有SEQ ID NO:220的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0494] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a) 重链可变(VH)区,其包括:(1) 具有SEQ ID NO:225的氨基酸序列的VH CDR1;(2) 具有SEQ ID NO:226的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3) 具有SEQ ID NO:227的氨基酸序列的VH CDR3;和(b) 轻链可变(VL)区,其包括:(1) 具有SEQ ID NO:237的氨基酸序列的VL CDR1;(2) 具有SEQ ID NO:238的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3) 具有SEQ ID NO:239的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0495] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a) 重链可变(VH)区,其包括:(1) 具有SEQ ID NO:228的氨基酸序列的VH CDR1;(2) 具有SEQ ID NO:229的氨基酸序列的VH CDR2;和(3) 具有SEQ ID NO:230的氨基酸序列的VH CDR3;和(b) 轻链可变(VL)区,其包括:(1) 具有SEQ ID NO:240的氨基酸序列的VL CDR1;(2) 具有SEQ ID NO:241的氨基酸序列的VL CDR2;和(3) 具有SEQ ID NO:242的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0496] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a) 重链可变(VH)区,其包括:(1) 具有SEQ ID NO:231的氨基酸序列的VH CDR1;(2) 具有SEQ ID NO:232的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3) 具有SEQ ID NO:233的氨基酸序列的

VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:243的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:244的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:245的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0497] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:234的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:235的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:236的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:246的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:247的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:248的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0498] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:253的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:254的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:255的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:265的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:266的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:267的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0499] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:256的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:257的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:258的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:268的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:269的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:270的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0500] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:259的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:260的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:261的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:271的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:272的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:273的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0501] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:262的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:263的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:264的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:274的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:275的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:276的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0502] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段

具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:281的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:282的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:283的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:293的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:294的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:295的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0503] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:284的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:285的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:286的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:296的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:297的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:298的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0504] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:287的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:288的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:289的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:299的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:300的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:301的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0505] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:290的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:291的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:292的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:302的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:303的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:304的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0506] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:309的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:310的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:311的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:321的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:322的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:323的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0507] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:312的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:313的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:314的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:324的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:325的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:326的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化

抗体。

[0508] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:315的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:316的氨基酸序列的VH CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:317的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:327的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:328的氨基酸序列的VL CDR2;和/或(3)具有SEQ ID NO:329的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0509] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有(a)重链可变(VH)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:318的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有SEQ ID NO:319的氨基酸序列的VH CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:320的氨基酸序列的VH CDR3;和(b)轻链可变(VL)区,其包括:(1)具有SEQ ID NO:330的氨基酸序列的VL CDR1;(2)具有SEQ ID NO:331的氨基酸序列的VL CDR2;和(3)具有SEQ ID NO:332的氨基酸序列的VL CDR3。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0510] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有VH区和VL区,所述VH区具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列,所述VL区具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0511] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有VH区和VL区,所述VH区具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列,所述VL区具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0512] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有VH区和VL区,所述VH区具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列,所述VL区具有SEQ ID NO:61的氨基酸序列。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0513] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有VH区和VL区,所述VH区具有SEQ ID NO:87的氨基酸序列,所述VL区具有SEQ ID NO:89的氨基酸序列。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0514] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有VH区和VL区,所述VH区具有SEQ ID NO:115的氨基酸序列,所述VL区具有SEQ ID NO:117的氨基酸序列。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0515] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有VH区和VL区,所述VH区具有SEQ ID NO:143的氨基酸序列,所述VL区具有SEQ ID NO:145的氨基酸序列。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0516] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段

具有VH区和VL区,所述VH区具有SEQ ID NO:193的氨基酸序列,所述VL区具有SEQ ID NO:195的氨基酸序列。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0517] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有VH区和VL区,所述VH区具有SEQ ID NO:221的氨基酸序列,所述VL区具有SEQ ID NO:223的氨基酸序列。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0518] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有VH区和VL区,所述VH区具有SEQ ID NO:249的氨基酸序列,所述VL区具有SEQ ID NO:251的氨基酸序列。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0519] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有VH区和VL区,所述VH区具有SEQ ID NO:277的氨基酸序列,所述VL区具有SEQ ID NO:279的氨基酸序列。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0520] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段具有VH区和VL区,所述VH区具有SEQ ID NO:305的氨基酸序列,所述VL区具有SEQ ID NO:307的氨基酸序列。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0521] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子是命名为STC703的小鼠单克隆抗体,或其人源化抗体版本。人源化STC703抗体可以具有本文描述的STC703的VH区、VL区、或VH和VL区两者。人源化STC703抗体还可以具有本文描述的STC703的六个CDR区(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3)。所述人源化STC703抗体还可以具有少于六个的STC703的CDR区。在某些实施方式中,所述人源化STC703抗体还可以具有STC703的一个、两个、三个、四个或五个CDR区(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3)。

[0522] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子是命名为STC810的小鼠单克隆抗体,或其人源化抗体版本。人源化STC810抗体可以具有本文描述的STC810的VH区、VL区、或VH和VL区两者。人源化STC810抗体还可以具有本文描述的STC810的六个CDR区(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3)。所述人源化STC810抗体还可以具有少于六个的STC810的CDR区。在某些实施方式中,所述人源化STC810抗体还可以具有STC810的一个、两个、三个、四个或五个CDR区(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3)。

[0523] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子是命名为STC820的小鼠单克隆抗体,或其人源化抗体版本。人源化STC820抗体可以具有本文描述的STC820的VH区、VL区、或VH和VL区两者。人源化STC820抗体还可以具有本文描述的STC820的六个CDR区(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3)。所述人源化STC820抗体还可以具有少于六个的STC820的CDR区。在某些实施方式中,所述人源化STC820抗体还可以具有STC820的一个、两个、三个、四个或五个CDR区(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3)。

[0524] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子是命名为STC1011的小鼠单克隆抗体,或其人源化抗体版本。人源化STC1011抗体可以具有本文描述的STC1012的VH区、VL区、或VH和

VL区两者。人源化STC1011抗体还可以具有本文描述的STC1011的六个CDR区 (VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3)。所述人源化STC1011抗体还可以具有少于六个的STC1011的CDR区。在某些实施方式中,所述人源化STC1011抗体还可以具有STC1011的一个、两个、三个、四个或五个CDR区 (VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3)。

[0525] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子是命名为STC1012的小鼠单克隆抗体,或其人源化抗体版本。人源化STC1012抗体可以具有本文描述的STC1012的VH区、VL区、或VH和VL区两者。人源化STC1012抗体还可以具有本文描述的STC1012的六个CDR区 (VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3)。所述人源化STC1012抗体还可以具有少于六个的STC1012的CDR区。在某些实施方式中,所述人源化STC1012抗体还可以具有STC1012的一个、两个、三个、四个或五个CDR区 (VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3)。

[0526] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子是命名为STC1029的小鼠单克隆抗体,或其人源化抗体版本。人源化STC1029抗体可以具有本文描述的STC1029的VH区、VL区、或VH和VL区两者。人源化STC1029抗体还可以具有本文描述的STC1029的六个CDR区 (VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3)。所述人源化STC1029抗体还可以具有少于六个的STC1029的CDR区。在某些实施方式中,所述人源化STC1029抗体还可以具有STC1029的一个、两个、三个、四个或五个CDR区 (VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3)。

[0527] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子是命名为STC2602的小鼠单克隆抗体,或其人源化抗体版本。人源化STC2602抗体可以具有本文描述的STC2602的VH区、VL区、或VH和VL区两者。人源化STC2602抗体还可以具有本文描述的STC2602的六个CDR区 (VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3)。所述人源化STC2602抗体还可以具有少于六个的STC2602的CDR区。在某些实施方式中,所述人源化STC2602抗体还可以具有STC2602的一个、两个、三个、四个或五个CDR区 (VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3)。

[0528] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子是命名为STC2714的小鼠单克隆抗体,或其人源化抗体版本。人源化STC2714抗体可以具有本文描述的STC2714的VH区、VL区、或VH和VL区两者。人源化STC2714抗体还可以具有本文描述的STC2714的六个CDR区 (VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3)。所述人源化STC2714抗体还可以具有少于六个的STC2602的CDR区。在某些实施方式中,所述人源化STC2714抗体还可以具有STC2714的一个、两个、三个、四个或五个CDR区 (VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3)。

[0529] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子是命名为STC2739的小鼠单克隆抗体,或其人源化抗体版本。人源化STC2739抗体可以具有本文描述的STC2739的VH区、VL区、或VH和VL区两者。人源化STC2739抗体还可以具有本文描述的STC2739的六个CDR区 (VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3)。所述人源化STC2739抗体还可以具有少于六个的STC2739的CDR区。在某些实施方式中,所述人源化STC2739抗体还可以具有STC2739的一个、两个、三个、四个或五个CDR区 (VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL

CDR3)。

[0530] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子是命名为STC2778的小鼠单克隆抗体,或其人源化抗体版本。人源化STC2778抗体可以具有本文描述的STC2778的VH区、VL区、或VH和VL区两者。人源化STC2778抗体还可以具有本文描述的STC2778的六个CDR区(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3)。所述人源化STC2778抗体还可以具有少于六个的STC2778的CDR区。在某些实施方式中,所述人源化STC2778抗体还可以具有STC2778的一个、两个、三个、四个或五个CDR区(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3)。

[0531] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子是命名为STC2781的小鼠单克隆抗体,或其人源化抗体版本。人源化STC2781抗体可以具有本文描述的STC2781的VH区、VL区、或VH和VL区两者。人源化STC2781抗体还可以具有本文描述的STC2781的六个CDR区(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3)。所述人源化STC2781抗体还可以具有少于六个的STC2781的CDR区。在某些实施方式中,所述人源化STC2781抗体还可以具有STC2781的一个、两个、三个、四个或五个CDR区(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3)。

[0532] 本领域技术人员已知的标准技术可以用于在编码本文提供的抗原结合片段或抗体的核苷酸序列中引入突变,包括,例如,定点诱变和产生氨基酸取代的PCR介导的诱变。在某些实施方式中,所述衍生物包括相对于原始分子的少于25个氨基酸取代、少于20个氨基酸取代、少于15个氨基酸取代、少于10个氨基酸取代、少于5个氨基酸取代、少于4个氨基酸取代、少于3个氨基酸取代、或少于2个氨基酸取代。在具体的实施方式中,所述衍生物具有在一个或更多个预测的非必需氨基酸残基处进行的保守性氨基酸替换。“保守性氨基酸替换”是在其中氨基酸残基被替换为具有相似电荷的侧链的氨基酸残基的一种替换。本领域已经定义了具有相似电荷的侧链的氨基酸残基的家族。这些家族包括带有碱性侧链(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)、非极性侧链(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、色氨酸)、beta-分支的侧链(例如,苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)和芳香族侧链(例如,酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)的氨基酸。做为另一种选择,可以沿着全部或部分编码序列随机地导入突变,例如,通过饱和诱变,可以筛选产生的突变体的生物学活性来鉴定保持了活性的突变体。在诱变之后,可以表达编码的蛋白质并且可以测定该蛋白质的活性。

[0533] 在某些实施方式中,本文提供的具有免疫特异性结合BTN1A1或糖基化的BTN1A1的抗原结合片段的所述分子可以具有至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%相同于鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781或其抗原结合片段,例如,VH结构域或VL结构域的氨基酸序列。在一个实施方式中,本文提供的所述分子可以具有至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%相同于SEQ ID NO:3、5、31、33、59、61、87、89、115、117、143、145、193、195、221、223、249、251、277、279、305或307或描述的氨基酸序列的氨基酸序列。在

又一个实施方式中,本文提供的所述分子可以具有VH CDR和/或VL CDR氨基酸序列,所述氨基酸序列至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%相同于上文表2a-12b的任一个中描述的VH CDR氨基酸序列和/或VL CDR氨基酸序列。

[0534] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子可以具有由核苷酸序列编码的VH结构域的氨基酸序列和/或VL结构域的氨基酸序列,所述核苷酸序列在严格条件下(例如,在6×氯化钠/柠檬酸钠(SSC)在约45℃下与滤器结合的DNA杂交,随后在约50-65℃下在0.2×SSC/0.1%SDS中一次或更多次洗涤)、在高度严格条件下(例如,在6×SSC中在约45℃下与滤器结合的核酸杂交,随后在约68℃下在0.1×SSC/0.2%SDS中一次或更多次洗涤)或在本领域技术人员已知的其他严格杂交条件下(参见,例如,Ausubel,F.M.et al,eds.,1989,Current Protocols in Molecular Biology,Vol.I,Green Publishing Associates, Inc.and John Wiley&Sons,Inc.,New York,第6.3.1-6.3.6和2.10.3页)与表2a-12b的任一个中描述的编码所述VH和/或VL结构域的任一个的核苷酸序列的互补物杂交。

[0535] 在另一个实施方式中,本文提供的所述分子可以具有由核苷酸序列编码的VH CDR的氨基酸序列或VL CDR的氨基酸序列,所述核苷酸序列在严格条件下(例如,在6×SSC中在约45℃下与滤器结合的DNA杂交,随后在约50-65℃下在0.2×SSC/0.1%SDS中一次或更多次洗涤)、在高度严格条件下(例如,在6×SSC中在约45℃下与滤器结合的核酸杂交,随后在约68℃下在0.1×SSC/0.2%SDS中一次或更多次洗涤)或在本领域技术人员已知的其他严格杂交条件下(参见,例如,Ausubel,F.M.et al,eds.,1989,Current Protocols in Molecular Biology,Vol.I,Green Publishing Associates, Inc.and John Wiley&Sons, Inc.,New York,第6.3.1-6.3.6和2.10.3页)与表2a-12b的任一个中描述的编码所述VH CDR和/或VL CDR的任一个的核苷酸序列的互补物杂交。

[0536] 在某些实施方式中,本文提供的还有分离的核酸,其编码表2a-12b的任一个中描述的VH CDR的氨基酸序列或VL CDR的氨基酸序列,或在严格条件下(例如,在6×氯化钠/柠檬酸钠(SSC)中在约45℃下与滤器结合的DNA杂交,随后在约50-65℃下在0.2×SSC/0.1%SDS中一次或更多次洗涤)、在高度严格条件下(例如,在6×SSC中在约45℃下与滤器结合的核酸杂交,随后在约68℃下在0.1×SSC/0.2%SDS中一次或更多次洗涤)或在本领域技术人员已知的其他严格杂交条件下与表2a-12b的任一个中描述的编码所述VH CDR和/或VL CDR的任一个的核苷酸序列的互补物杂交。

[0537] 在某些实施方式中,本文提供的还有分离的核酸,其编码表2a-12b的任一个中描述的VH结构域的氨基酸序列和/或VL结构域的氨基酸序列,或在严格条件下(例如,在6×氯化钠/柠檬酸钠(SSC)中在约45℃下与滤器结合的DNA杂交,随后在约50-65℃下在0.2×SSC/0.1%SDS中一次或更多次洗涤)、在高度严格条件下(例如,在6×SSC中在约45℃下与滤器结合的核酸杂交,随后在约68℃下在0.1×SSC/0.2%SDS中一次或更多次洗涤)或在本领域技术人员已知的其他严格杂交条件下与表2a-12b的任一个中描述的编码所述VH结构域和/或VL结构域的任一个的核苷酸序列的互补物杂交。

[0538] 在某些实施方式中,所述分离的核酸可以具有SEQ ID NO:4的序列,或在严格条件下(例如,在大约45℃下在6×氯化钠/柠檬酸钠(SSC)中与滤器结合的DNA杂交,随后在约50-65℃下在0.2×SSC/0.1%SDS中一次或更多次洗涤)、在高度严格条件下(例如,在约45

℃下在 $6\times\text{SSC}$ 中与滤器结合的核酸杂交,随后在约 68°C 下在 $0.1\times\text{SSC}/0.2\%\text{SDS}$ 中一次或更多次洗涤)、或在本领域技术人员已知的其他严格条件下与SEQ ID NO:4的核苷酸序列的互补物杂交。

[0539] 在某些实施方式中,所述分离的核酸可以具有SEQ ID NO:6的序列,或在严格条件下(例如,在大约 65°C 下在 $6\times\text{氯化钠/柠檬酸钠 (SSC)}$ 中与滤器结合的DNA杂交,随后在约 $50\text{--}65^\circ\text{C}$ 下在 $0.2\times\text{SSC}/0.1\%\text{SDS}$ 中一次或更多次洗涤)、在高度严格条件下(例如,在约 65°C 下在 $6\times\text{SSC}$ 中与滤器结合的核酸杂交,随后在约 68°C 下在 $0.1\times\text{SSC}/0.2\%\text{SDS}$ 中一次或更多次洗涤)、或在本领域技术人员已知的其他严格条件下与SEQ ID NO:6的核苷酸序列的互补物杂交。

[0540] 在某些实施方式中,所述分离的核酸可以具有SEQ ID NO:32的序列,或在严格条件下(例如,在大约 45°C 下在 $6\times\text{氯化钠/柠檬酸钠 (SSC)}$ 中与滤器结合的DNA杂交,随后在约 $50\text{--}65^\circ\text{C}$ 下在 $0.2\times\text{SSC}/0.1\%\text{SDS}$ 中一次或更多次洗涤)、在高度严格条件下(例如,在约 45°C 下在 $6\times\text{SSC}$ 中与滤器结合的核酸杂交,随后在约 68°C 下在 $0.1\times\text{SSC}/0.2\%\text{SDS}$ 中一次或更多次洗涤)、或在本领域技术人员已知的其他严格条件下与SEQ ID NO:32的核苷酸序列的互补物杂交。

[0541] 在某些实施方式中,所述分离的核酸可以具有SEQ ID NO:36的序列,或在严格条件下(例如,在大约 45°C 下在 $6\times\text{氯化钠/柠檬酸钠 (SSC)}$ 中与滤器结合的DNA杂交,随后在约 $50\text{--}65^\circ\text{C}$ 下在 $0.2\times\text{SSC}/0.1\%\text{SDS}$ 中一次或更多次洗涤)、在高度严格条件下(例如,在约 45°C 下在 $6\times\text{SSC}$ 中与滤器结合的核酸杂交,随后在约 68°C 下在 $0.1\times\text{SSC}/0.2\%\text{SDS}$ 中一次或更多次洗涤)、或在本领域技术人员已知的其他严格条件下与SEQ ID NO:36的核苷酸序列的互补物杂交。

[0542] 在某些实施方式中,所述分离的核酸可以具有SEQ ID NO:60的序列,或在严格条件下(例如,在大约 45°C 下在 $6\times\text{氯化钠/柠檬酸钠 (SSC)}$ 中与滤器结合的DNA杂交,随后在约 $50\text{--}65^\circ\text{C}$ 下在 $0.2\times\text{SSC}/0.1\%\text{SDS}$ 中一次或更多次洗涤)、在高度严格条件下(例如,在约 45°C 下在 $6\times\text{SSC}$ 中与滤器结合的核酸杂交,随后在约 68°C 下在 $0.1\times\text{SSC}/0.2\%\text{SDS}$ 中一次或更多次洗涤)、或在本领域技术人员已知的其他严格条件下与SEQ ID NO:60的核苷酸序列的互补物杂交。

[0543] 在某些实施方式中,所述分离的核酸可以具有SEQ ID NO:62的序列,或在严格条件下(例如,在大约 45°C 下在 $6\times\text{氯化钠/柠檬酸钠 (SSC)}$ 中与滤器结合的DNA杂交,随后在约 $50\text{--}65^\circ\text{C}$ 下在 $0.2\times\text{SSC}/0.1\%\text{SDS}$ 中一次或更多次洗涤)、在高度严格条件下(例如,在约 45°C 下在 $6\times\text{SSC}$ 中与滤器结合的核酸杂交,随后在约 68°C 下在 $0.1\times\text{SSC}/0.2\%\text{SDS}$ 中一次或更多次洗涤)、或在本领域技术人员已知的其他严格条件下与SEQ ID NO:62的核苷酸序列的互补物杂交。

[0544] 在某些实施方式中,所述分离的核酸可以具有SEQ ID NO:88的序列,或在严格条件下(例如,在大约 45°C 下在 $6\times\text{氯化钠/柠檬酸钠 (SSC)}$ 中与滤器结合的DNA杂交,随后在约 $50\text{--}65^\circ\text{C}$ 下在 $0.2\times\text{SSC}/0.1\%\text{SDS}$ 中一次或更多次洗涤)、在高度严格条件下(例如,在约 45°C 下在 $6\times\text{SSC}$ 中与滤器结合的核酸杂交,随后在约 68°C 下在 $0.1\times\text{SSC}/0.2\%\text{SDS}$ 中一次或更多次洗涤)、或在本领域技术人员已知的其他严格条件下与SEQ ID NO:88的核苷酸序列的互补物杂交。

[0545] 在某些实施方式中,所述分离的核酸可以具有SEQ ID NO:90的序列,或在严格条件下(例如,在大约45℃下在6×氯化钠/柠檬酸钠(SSC)中与滤器结合的DNA杂交,随后在约50-65℃下在0.2×SSC/0.1%SDS中一次或更多次洗涤)、在高度严格条件下(例如,在约45℃下在6×SSC中与滤器结合的核酸杂交,随后在约68℃下在0.1×SSC/0.2%SDS中一次或更多次洗涤)、或在本领域技术人员已知的其他严格条件下与SEQ ID NO:90的核苷酸序列的互补物杂交。

[0546] 在某些实施方式中,所述分离的核酸可以具有SEQ ID NO:116的序列,或在严格条件下(例如,在大约45℃下在6×氯化钠/柠檬酸钠(SSC)中与滤器结合的DNA杂交,随后在约50-65℃下在0.2×SSC/0.1%SDS中一次或更多次洗涤)、在高度严格条件下(例如,在约45℃下在6×SSC中与滤器结合的核酸杂交,随后在约68℃下在0.1×SSC/0.2%SDS中一次或更多次洗涤)、或在本领域技术人员已知的其他严格条件下与SEQ ID NO:116的核苷酸序列的互补物杂交。

[0547] 在某些实施方式中,所述分离的核酸可以具有SEQ ID NO:118的序列,或在严格条件下(例如,在大约45℃下在6×氯化钠/柠檬酸钠(SSC)中与滤器结合的DNA杂交,随后在约50-65℃下在0.2×SSC/0.1%SDS中一次或更多次洗涤)、在高度严格条件下(例如,在约45℃下在6×SSC中与滤器结合的核酸杂交,随后在约68℃下在0.1×SSC/0.2%SDS中一次或更多次洗涤)、或在本领域技术人员已知的其他严格条件下与SEQ ID NO:118的核苷酸序列的互补物杂交。

[0548] 在某些实施方式中,所述分离的核酸可以具有SEQ ID NO:144的序列,或在严格条件下(例如,在大约45℃下在6×氯化钠/柠檬酸钠(SSC)中与滤器结合的DNA杂交,随后在约50-65℃下在0.2×SSC/0.1%SDS中一次或更多次洗涤)、在高度严格条件下(例如,在约45℃下在6×SSC中与滤器结合的核酸杂交,随后在约68℃下在0.1×SSC/0.2%SDS中一次或更多次洗涤)、或在本领域技术人员已知的其他严格条件下与SEQ ID NO:144的核苷酸序列的互补物杂交。

[0549] 在某些实施方式中,所述分离的核酸可以具有SEQ ID NO:146的序列,或在严格条件下(例如,在大约45℃下在6×氯化钠/柠檬酸钠(SSC)中与滤器结合的DNA杂交,随后在约50-65℃下在0.2×SSC/0.1%SDS中一次或更多次洗涤)、在高度严格条件下(例如,在约45℃下在6×SSC中与滤器结合的核酸杂交,随后在约68℃下在0.1×SSC/0.2%SDS中一次或更多次洗涤)、或在本领域技术人员已知的其他严格条件下与SEQ ID NO:146的核苷酸序列的互补物杂交。

[0550] 在某些实施方式中,所述分离的核酸可以具有SEQ ID NO:194的序列,或在严格条件下(例如,在大约45℃下在6×氯化钠/柠檬酸钠(SSC)中与滤器结合的DNA杂交,随后在约50-65℃下在0.2×SSC/0.1%SDS中一次或更多次洗涤)、在高度严格条件下(例如,在约45℃下在6×SSC中与滤器结合的核酸杂交,随后在约68℃下在0.1×SSC/0.2%SDS中一次或更多次洗涤)、或在本领域技术人员已知的其他严格条件下与SEQ ID NO:194的核苷酸序列的互补物杂交。

[0551] 在某些实施方式中,所述分离的核酸可以具有SEQ ID NO:196的序列,或在严格条件下(例如,在大约45℃下在6×氯化钠/柠檬酸钠(SSC)中与滤器结合的DNA杂交,随后在约50-65℃下在0.2×SSC/0.1%SDS中一次或更多次洗涤)、在高度严格条件下(例如,在约45

℃下在 $6\times\text{SSC}$ 中与滤器结合的核酸杂交,随后在约 68°C 下在 $0.1\times\text{SSC}/0.2\%\text{SDS}$ 中一次或更多次洗涤)、或在本领域技术人员已知的其他严格条件下与SEQ ID NO:196的核苷酸序列的互补物杂交。

[0552] 在某些实施方式中,所述分离的核酸可以具有SEQ ID NO:222的序列,或在严格条件下(例如,在大约 45°C 下在 $6\times\text{氯化钠/柠檬酸钠 (SSC)}$ 中与滤器结合的DNA杂交,随后在约 $50\text{--}65^\circ\text{C}$ 下在 $0.2\times\text{SSC}/0.1\%\text{SDS}$ 中一次或更多次洗涤)、在高度严格条件下(例如,在约 45°C 下在 $6\times\text{SSC}$ 中与滤器结合的核酸杂交,随后在约 68°C 下在 $0.1\times\text{SSC}/0.2\%\text{SDS}$ 中一次或更多次洗涤)、或在本领域技术人员已知的其他严格条件下与SEQ ID NO:222的核苷酸序列的互补物杂交。

[0553] 在某些实施方式中,所述分离的核酸可以具有SEQ ID NO:224的序列,或在严格条件下(例如,在大约 45°C 下在 $6\times\text{氯化钠/柠檬酸钠 (SSC)}$ 中与滤器结合的DNA杂交,随后在约 $50\text{--}65^\circ\text{C}$ 下在 $0.2\times\text{SSC}/0.1\%\text{SDS}$ 中一次或更多次洗涤)、在高度严格条件下(例如,在约 45°C 下在 $6\times\text{SSC}$ 中与滤器结合的核酸杂交,随后在约 68°C 下在 $0.1\times\text{SSC}/0.2\%\text{SDS}$ 中一次或更多次洗涤)、或在本领域技术人员已知的其他严格条件下与SEQ ID NO:224的核苷酸序列的互补物杂交。

[0554] 在某些实施方式中,所述分离的核酸可以具有SEQ ID NO:250的序列,或在严格条件下(例如,在大约 45°C 下在 $6\times\text{氯化钠/柠檬酸钠 (SSC)}$ 中与滤器结合的DNA杂交,随后在约 $50\text{--}65^\circ\text{C}$ 下在 $0.2\times\text{SSC}/0.1\%\text{SDS}$ 中一次或更多次洗涤)、在高度严格条件下(例如,在约 45°C 下在 $6\times\text{SSC}$ 中与滤器结合的核酸杂交,随后在约 68°C 下在 $0.1\times\text{SSC}/0.2\%\text{SDS}$ 中一次或更多次洗涤)、或在本领域技术人员已知的其他严格条件下与SEQ ID NO:250的核苷酸序列的互补物杂交。

[0555] 在某些实施方式中,所述分离的核酸可以具有SEQ ID NO:252的序列,或在严格条件下(例如,在大约 45°C 下在 $6\times\text{氯化钠/柠檬酸钠 (SSC)}$ 中与滤器结合的DNA杂交,随后在约 $50\text{--}65^\circ\text{C}$ 下在 $0.2\times\text{SSC}/0.1\%\text{SDS}$ 中一次或更多次洗涤)、在高度严格条件下(例如,在约 45°C 下在 $6\times\text{SSC}$ 中与滤器结合的核酸杂交,随后在约 68°C 下在 $0.1\times\text{SSC}/0.2\%\text{SDS}$ 中一次或更多次洗涤)、或在本领域技术人员已知的其他严格条件下与SEQ ID NO:252的核苷酸序列的互补物杂交。

[0556] 在某些实施方式中,所述分离的核酸可以具有SEQ ID NO:278的序列,或在严格条件下(例如,在大约 45°C 下在 $6\times\text{氯化钠/柠檬酸钠 (SSC)}$ 中与滤器结合的DNA杂交,随后在约 $50\text{--}65^\circ\text{C}$ 下在 $0.2\times\text{SSC}/0.1\%\text{SDS}$ 中一次或更多次洗涤)、在高度严格条件下(例如,在约 45°C 下在 $6\times\text{SSC}$ 中与滤器结合的核酸杂交,随后在约 68°C 下在 $0.1\times\text{SSC}/0.2\%\text{SDS}$ 中一次或更多次洗涤)、或在本领域技术人员已知的其他严格条件下与SEQ ID NO:278的核苷酸序列的互补物杂交。

[0557] 在某些实施方式中,所述分离的核酸可以具有SEQ ID NO:280的序列,或在严格条件下(例如,在大约 45°C 下在 $6\times\text{氯化钠/柠檬酸钠 (SSC)}$ 中与滤器结合的DNA杂交,随后在约 $50\text{--}65^\circ\text{C}$ 下在 $0.2\times\text{SSC}/0.1\%\text{SDS}$ 中一次或更多次洗涤)、在高度严格条件下(例如,在约 45°C 下在 $6\times\text{SSC}$ 中与滤器结合的核酸杂交,随后在约 68°C 下在 $0.1\times\text{SSC}/0.2\%\text{SDS}$ 中一次或更多次洗涤)、或在本领域技术人员已知的其他严格条件下与SEQ ID NO:280的核苷酸序列的互补物杂交。

[0558] 在某些实施方式中,所述分离的核酸可以具有SEQ ID NO:306的序列,或在严格条件下(例如,在大约45℃下在6×氯化钠/柠檬酸钠(SSC)中与滤器结合的DNA杂交,随后在约50-65℃下在0.2×SSC/0.1%SDS中一次或更多次洗涤)、在高度严格条件下(例如,在约45℃下在6×SSC中与滤器结合的核酸杂交,随后在约68℃下在0.1×SSC/0.2%SDS中一次或更多次洗涤)、或在本领域技术人员已知的其他严格条件下与SEQ ID NO:306的核苷酸序列的互补物杂交。

[0559] 在某些实施方式中,所述分离的核酸可以具有SEQ ID NO:308的序列,或在严格条件下(例如,在大约45℃下在6×氯化钠/柠檬酸钠(SSC)中与滤器结合的DNA杂交,随后在约50-65℃下在0.2×SSC/0.1%SDS中一次或更多次洗涤)、在高度严格条件下(例如,在约45℃下在6×SSC中与滤器结合的核酸杂交,随后在约68℃下在0.1×SSC/0.2%SDS中一次或更多次洗涤)、或在本领域技术人员已知的其他严格条件下与SEQ ID NO:308的核苷酸序列的互补物杂交。

[0560] 通过交联分析绘制了STC810的BTN1A1表位。表13概述了BTN1A1-Fc和STC810的交联的肽,其代表STC810的BTN1A1表位(SEQ ID NO:171-173)。附图13A显示了STC810的BTN1A1(ECD)-Fc抗原的合成表位:

[0561] LELRWFRKKVSPA (SEQ ID NO: 174) — EEGLFTVAASVIIRDTSKENV (SEQ ID NO: 175)

[0562] 表14概述了BTN1A1-His和STC810的交联的肽,其代表STC810的BTN1A1表位(SEQ ID NO:176-179)。附图13B显示了STC810的BTN1A1(ECD)-His抗原的合成表位:

[0563] GRATLVQDGIKGRV (SEQ ID NO: 180) — EEGLFTVAASVIIRDTSKENV (SEQ ID NO: 181)

[0564] 表13:通过nLC-orbitrap MS/MS分析的BTN1A1-Fc与STC810的交联的肽

[0565]

| 蛋白水解 | 序列 | 蛋白质 1 | 蛋白质 2 | 序列蛋白质 1 | 序列蛋白质 2 |
|------|---|-----------|-----------|---------|---------|
| 糜蛋白酶 | RKKVSPAVL (SEQ ID NO: 171) -YCARGAY (SEQ ID NO: 182) -a1-b1 | BTN1A1-Fc | STC810 HC | 41-49 | 95-101 |
| | RKKVSPAVL (SEQ ID NO: 171) -YCARGAY (SEQ ID NO: 182) -a2-b1 | BTN1A1-Fc | STC810 HC | 41-49 | 95-101 |
| | RKKVSPAVL (SEQ ID NO: 171) -YCARGAY (SEQ ID NO: 182) -a3-b1 | BTN1A1-Fc | STC810 HC | 41-49 | 95-101 |

[0566]

| | | | | | |
|--------|---|---------------|--------------|---------|--------|
| | TVAASVIIRDTS AKNV SCY (SEQ ID NO: 172) -TFTHY (SEQ ID NO: 183) -a11-b3 | BTN1A1 -FC | STC810 HC | 175-193 | 28-32 |
| | TVAASVIIRDTS AKNV SCY (SEQ ID NO: 172) -TFTHY (SEQ ID NO: 183) -a11-b4 | BTN1A1 -FC | STC810 HC | 175-193 | 28-32 |
| | TVAASVIIRDTS AKNV SCY (SEQ ID NO: 172) -TFTHY (SEQ ID NO: 183) -a14-b4 | BTN1A1 -FC | STC810 HC | 175-193 | 28-32 |
| 嗜热菌蛋白酶 | IRDTS AKN (SEQ ID NO: 173) -FTFGSGTE (SEQ ID NO: 184) -a4-b7 | BTN1A1 -FC | STC810L C | 182-189 | 96-105 |

[0567] 表14:通过nLC-orbitrap MS/MS分析的BTN1A1-His与STC810的交联的肽

[0568]

| 蛋白水解 | 序列 | 蛋白质 1 | 蛋白质 2 | 序列蛋 白质 1 | 序列蛋 白质 2 |
|--------|---|----------------|--------------|-------------|-------------|
| 胰蛋白酶 | ATLVQDGI AKGR (SEQ ID NO : 176) -SLEWIGYIYPSNGGTGYN QKFKSR (SEQ ID NO: 185) -a10-b11 | BTN1A1 -His | STC810 HC | 69-80 | 44-67 |
| | NPDEEGLFTVAASVIIRDTS AK (SEQ ID NO : 177) -LLISYTSSLHSGVPSR (SEQ ID NO: 186) -a13-b6 | BTN1A1 -His | STC810 LC | 167-18 8 | 46-61 |
| | NPDEEGLFTVAASVIIRDTS AK (SEQ ID NO : 177) -LLISYTSSLHSGVPSR (SEQ ID NO: 186) -a9-b6 | BTN1A1 -His | STC810 LC | 167-18 8 | 46-61 |
| 糜蛋白酶 | TVAASVIIRDTS AKNVSCY (SEQ ID NO: 178) -TFTHY (SEQ ID NO: 187) -a11-b3 | BTN1A1 -His | STC810 HC | 175-19 3 | 28-32 |
| | TVAASVIIRDTS AKNVSCY (SEQ ID NO: 178) -TFTHY | BTN1A1 -His | STC810 HC | 175-19 3 | 28-32 |
| | (SEQ ID NO: 187) -a5-b3 | | | | |
| 嗜热菌蛋白酶 | AEQXPEYRGRAT (SEQ ID NO: 179) -LHSGVPSR (SEQ ID NO: 188) -a10-b2 | BTN1A1 -His | STC810 LC | 59-70 | 54-61 |

[0569]

[0570] 因而,本文还提供的是具有抗原结合片段的分子,其竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文描述的BTN1A1表位。在某些实施方式中,本文提供的具有抗原结合片段的分子,其竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781的BTN1A1表位。在某些实施方式中,本文提供的是具有抗原结合片段的分子,其竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)STC1011、STC1012或STC1029的BTN1A1表位。在某些实施方式中,本文提供的是具有抗原结合片段的分子,其竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)STC703、STC810或STC820的BTN1A1表位。在某些实施方式中,本文提供的是具有抗原结合片段的分子,其竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)STC703或STC810的BTN1A1表位。在某些实施方式中,本文提供的是具有抗原结合片段的分子,其竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)STC810的BTN1A1表位。在某些实施方式中,本文提供的是具有抗原结合片段的分子,其竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)STC2602、STC2714、STC2739、STC2778、STC2781的BTN1A1表位。在某些实施方式中,本文提供的是具有抗原结合片段的分子,其竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)STC2714或STC2778的BTN1A1表位。在某些实施方式中,本文提供的是具有抗原结合片段的分子,其竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)STC2714的BTN1A1表位。在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有免疫特异性结合本文描述的BTN1A1的表位的抗原结合片段。在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有免疫特异性结合STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781的BTN1A1表位的抗原结合片段。在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有免疫特异性结合STC1011、STC1012或STC1029的BTN1A1表位的抗原结合片段。在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有免疫特异性结合STC703、STC810或STC820的BTN1A1表位的抗原结合片段。在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有免疫特异性结合STC703或STC810的BTN1A1表位的抗原结合片段。在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有免疫特异性结合STC810的BTN1A1表位的抗原结合片段。所述分子可以是抗体。在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有免疫特异性结合STC2602、STC2714、STC2739、STC2778、STC2781的BTN1A1表位的抗原结合片段。在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有免疫特异性结合STC2714的BTN1A1表位的抗原结合片段。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0571] 在某些实施方式中,本文提供的竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文描述的BTN1A1表位的抗BTN1A1抗体。在某些实施方式中,本文提供的是竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文描述的STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781的BTN1A1表位的抗BTN1A1抗体。在某些实施方式中,本文提供的竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文描述的BTN1A1表位的抗BTN1A1抗体。在某些实施方式中,本文提供的竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文描述的BTN1A1表位的抗BTN1A1抗体。在某些实施方式中,本文提供的是竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文描述的STC1011、STC1012或STC1029的BTN1A1表位的抗BTN1A1抗体。在某些实施方式中,本文提供的是竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文描述的STC703、STC810或STC820的BTN1A1表位的抗BTN1A1抗体。在某些实施方式中,本文提供的是竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文描述的STC703STC810的BTN1A1表位的抗

BTN1A1抗体。在某些实施方式中,本文提供的是竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文描述的STC810的BTN1A1表位的抗BTN1A1抗体。在某些实施方式中,本文提供的是竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文描述的STC2602、STC2714、STC2739、STC2778、STC2781的BTN1A1的抗BTN1A1抗体。在某些实施方式中,本文提供的是竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文描述的STC2714的BTN1A1表位的抗BTN1A1抗体。在某些实施方式中,本文提供的所述抗BTN1A1抗体免疫特异性结合本文描述的BTN1A1的表位。在某些实施方式中,本文提供的所述抗BTN1A1抗体免疫特异性结合STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781的BTN1A1表位。在某些实施方式中,本文提供的所述抗BTN1A1抗体免疫特异性结合STC1011、STC1012或STC1029的BTN1A1表位。在某些实施方式中,本文提供的所述抗BTN1A1抗体免疫特异性结合STC703、STC810或STC820的BTN1A1表位。在某些实施方式中,本文提供的所述抗BTN1A1抗体免疫特异性结合STC703或STC810的BTN1A1表位。在某些实施方式中,本文提供的所述抗BTN1A1抗体免疫特异性结合STC810的BTN1A1表位。在某些实施方式中,本文提供的所述抗BTN1A1抗体免疫特异性结合STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781的BTN1A1表位。在某些实施方式中,本文提供的所述抗BTN1A1抗体免疫特异性结合STC2714的BTN1A1表位。

[0572] 在某些实施方式中,所述分子具有抗原结合片段,其竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)BTN1A1表位,其中所述BTN1A1表位具有SEQ ID NO:171-181的氨基酸序列的至少五个连续氨基酸。在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有免疫特异性结合BTN1A1的表位的抗原结合片段,其中所述BTN1A1表位具有SEQ ID NO:171-181的氨基酸序列的至少五个连续氨基酸。所述BTN1A1的表位可以具有SEQ ID NO:171-181的氨基酸序列的至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少十一个、至少十二个、至少十三个、至少十四个、或至少十五个连续氨基酸。所述BTN1A1的表位可以具有SEQ ID NO:171-181的氨基酸序列的至少六个连续氨基酸。所述BTN1A1的表位可以具有SEQ ID NO:171-181的氨基酸序列的至少七个连续氨基酸。所述BTN1A1的表位可以具有SEQ ID NO:171-181的氨基酸序列的至少八个连续氨基酸。所述BTN1A1的表位可以具有SEQ ID NO:171-181的氨基酸序列的至少九个连续氨基酸。所述BTN1A1的表位可以具有SEQ ID NO:171-181的氨基酸序列的至少十个连续氨基酸。所述BTN1A1的表位可以具有SEQ ID NO:171-181的氨基酸序列的至少十一个连续氨基酸。所述BTN1A1的表位可以具有SEQ ID NO:171-181的氨基酸序列的至少十二个连续氨基酸。所述BTN1A1的表位可以具有SEQ ID NO:171-181的氨基酸序列的至少十三个连续氨基酸。所述BTN1A1的表位可以具有SEQ ID NO:171-181的氨基酸序列的至少十四个连续氨基酸。所述BTN1A1的表位可以具有SEQ ID NO:171-181的氨基酸序列的至少十五个连续氨基酸。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0573] 在某些实施方式中,所述分子具有抗原结合片段,其竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)BTN1A1表位,其中所述BTN1A1表位具有SEQ ID NO:171-181的氨基酸序列。在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有免疫特异性结合BTN1A1的表位的抗原结合片段,其中所述BTN1A1表位具有SEQ ID NO:171、172、173、174、175、176、177、178、179、180或181的氨基酸序列。所述BTN1A1的表位可以具有SEQ ID NO:171的氨基酸序列。所述BTN1A1的表位可以具有SEQ ID NO:172的氨基酸序列。所述BTN1A1的表位可以具有SEQ ID NO:173

的氨基酸序列。所述BTN1A1的表位可以具有SEQ ID NO:174的氨基酸序列。所述BTN1A1的表位可以具有SEQ ID NO:175的氨基酸序列。所述BTN1A1的表位可以具有SEQ ID NO:176的氨基酸序列。所述BTN1A1的表位可以具有SEQ ID NO:177的氨基酸序列。所述BTN1A1的表位可以具有SEQ ID NO:178的氨基酸序列。所述BTN1A1的表位可以具有SEQ ID NO:179的氨基酸序列。所述BTN1A1的表位可以具有SEQ ID NO:180的氨基酸序列。所述BTN1A1的表位可以具有SEQ ID NO:181的氨基酸序列。

[0574] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子可以是化学修饰的,例如,通过将任何类型的分子共价附着到所述抗体上。例如,而不是限制,抗体衍生物包括已经被化学修饰的抗体,例如,通过糖基化、乙酰化、PEG化、磷酸化、酰胺化、通过已知的保护/封闭基团衍生化、蛋白水解性裂解、连接到细胞配体或其他蛋白,等等。可以通过已知的技术进行各种化学修饰,包括但不限于特异性化学裂解、乙酰化、制剂、衣霉素的代谢合成,等等。此外,所述抗体可以含有一个或多个非典型的氨基酸。

[0575] 本文提供的分子可以具有本领域技术人员已知的框架区(例如,人类或非人类片段)。所述框架区可以是,例如,天然发生的或共有的框架区。在具体的实施方式中,本文提供的抗体的框架区是人类的(人类框架区的列表参见,例如,Chothia et al.,1998, J.Mol.Biol.278:457-479,通过引用以其整体合并在本文中)。还参见Kabat et al.(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest (U.S.Department of Health and Human Services, Washington, D.C.) 5th ed.

[0576] 在另一个方面,本文提供的是具有抗原结合片段的分子,其竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文描述的抗BTN1A1抗体的BTN1A1表位。在某些实施方式中,本文提供的是具有抗原结合片段的分子,其竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文描述的STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781的BTN1A1表位。在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有免疫特异性结合本文描述的BTN1A1的表位的抗原结合片段。在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有免疫特异性结合STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781的BTN1A1表位的抗原结合片段。所述分子可以是抗体。所述抗体可以是单克隆抗体。所述抗体可以是人源化抗体。

[0577] 在某些实施方式中,本文提供的竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文描述的BTN1A1表位的抗BTN1A1抗体。在某些实施方式中,本文提供的是竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)抗BTN1A1抗体,例如,STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781的BTN1A1表位的抗BTN1A1抗体。在某些实施方式中,本文提供的所述抗BTN1A1抗体免疫特异性结合抗BTN1A1抗体,例如,STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781的表位。在某些实施方式中,本文提供的所述抗BTN1A1抗体免疫特异性结合STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781的BTN1A1表位。

[0578] 在某些实施方式中,本文提供的所述分子具有对BTN1A1、糖基化的BTN1A1、BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)或其多肽或多肽片段或表位的高亲和性。在一个实施方式中,本文提供的分子可以是抗BTLA抗体,其具有与已知抗体(例如,本文其它地方讨

论的商业上可获得的单克隆抗体)相比更高的BTN1A1抗体的亲和力。在具体的实施方式中,本文提供的分子可以是抗BTN1A1抗体,通过本文描述的或本领域技术人员已知的技术(例如,BIAcore分析)评估的,可以具有与已知的抗BTN1A1抗体相比对BTN1A1抗原的2倍到10倍(或更高)的更高亲和力。根据这些实施方式,在一个实施方式中,所述抗体的亲和力通过BIAcore分析来评估。

[0579] 在某些实施方式中,本文提供的分子可以具有抗原结合片段,所述抗原结合片段以不超过1 μ M、不超过100nM、不超过10nM、不超过1nM或不超过0.1nM的解离常数(K_D)结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1、BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)或其多肽或多肽片段或表位。在某些实施方式中,本文提供的分子可以是具有不超过500nM的 K_D 的抗BTN1A1抗体。在某些实施方式中,本文提供的分子可以是具有不超过200nM的 K_D 的抗BTN1A1抗体。在某些实施方式中,本文提供的分子可以是具有不超过100nM的 K_D 的抗BTN1A1抗体。在某些实施方式中,本文提供的分子可以是具有不超过50nM的 K_D 的抗BTN1A1抗体。在某些实施方式中,本文提供的分子可以是具有不超过20nM的 K_D 的抗BTN1A1抗体。在某些实施方式中,本文提供的分子可以是具有不超过10nM的 K_D 的抗BTN1A1抗体。在某些实施方式中,本文提供的分子可以是具有不超过5nM的 K_D 的抗BTN1A1抗体。在某些实施方式中,本文提供的分子可以是具有不超过2nM的 K_D 的抗BTN1A1抗体。在某些实施方式中,本文提供的分子可以是具有不超过1nM的 K_D 的抗BTN1A1抗体。在某些实施方式中,本文提供的分子可以是具有不超过0.5nM的 K_D 的抗BTN1A1抗体。在某些实施方式中,本文提供的分子可以是具有不超过0.1nM的 K_D 的抗BTN1A1抗体。

[0580] 在某些实施方式中,本文提供的分子可以阻断或中和BTN1A1的活性。所述分子可以是中和抗体。所述中和抗体可以阻断BTN1A1与它的天然配体的结合并抑制由BTN1A1介导的信号途径和/或它的其他生理学活性。在中和分析中,中和抗体的IC₅₀可以在0.01-10 μ g/ml的范围内。中和抗体的IC₅₀可以不超过10 μ g/ml。中和抗体的IC₅₀可以不超过8 μ g/ml。中和抗体的IC₅₀可以不超过6 μ g/ml。中和抗体的IC₅₀可以不超过4 μ g/ml。中和抗体的IC₅₀可以不超过2 μ g/ml。中和抗体的IC₅₀可以不超过1 μ g/ml。中和抗体的IC₅₀可以不超过0.8 μ g/ml。中和抗体的IC₅₀可以不超过0.6 μ g/ml。中和抗体的IC₅₀可以不超过0.4 μ g/ml。中和抗体的IC₅₀可以不超过0.2 μ g/ml。中和抗体的IC₅₀可以不超过0.1 μ g/ml。中和抗体的IC₅₀可以不超过0.08 μ g/ml。中和抗体的IC₅₀可以不超过0.06 μ g/ml。中和抗体的IC₅₀可以不超过0.04 μ g/ml。中和抗体的IC₅₀可以不超过0.02 μ g/ml。中和抗体的IC₅₀可以不超过0.01 μ g/ml。

[0581] 本文提供的具有免疫特异性结合BTN1A1或糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的分子可以是抗BTN1A1抗体。本文提供的抗体包括但不限于,合成的抗体、单克隆抗体、重组生产的抗体、多特异性抗体(包括双特异性抗体)、人抗体、人源化抗体、骆驼化抗体、嵌合抗体、内体、抗独特型(抗-Id)抗体,以及上述任一种的功能性片段。功能性片段的非限制性实例包括单链Fv(scFv)(例如,包括单特异性、双特异性,等)、Fab片段、F(ab')片段、F(ab)₂片段、F(ab')₂片段、二硫化物连接的Fvs(sdFv)、Fd片段、Fv片段、二抗体、三抗体、四抗体和迷你抗体。

[0582] 特别地本文提供的分子包括免疫球蛋白分子和免疫球蛋白分子的免疫活性部分,例如,含有免疫特异性结合BTN1A1或糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如,糖基化的

BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的分子。本文提供的免疫球蛋白分子可以是任何类型(例如,IgG、IgE、IgM、IgD、IgA和IgY)、种类(例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)或子类的免疫球蛋白分子。

[0583] 本文提供的分子可以是单特异性、双特异性、三特异性的抗体,或更多特异性的抗体。多特异性抗体可以特异于本文描述的BTN1A1的不同表位,或可以特异于BTN1A1多肽以及异源表位,例如,异源多肽或固相支持物材料。在具体的实施方式中,本文提供的抗体是对BTN1A1多肽的给定表位单特异性的,并且不结合其他表位。

[0584] 5.2.3. 修饰物和衍生物

[0585] 任一上述具有免疫特异性结合BTN1A1或糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的分子的结合性质可以通过筛选展现期望性质的变体来进一步改进。例如,可以使用本领域已知的各种噬菌体展示方法来进行这样的改进。在噬菌体展示方法中,功能性抗体结构域被展示在噬菌体颗粒的表面,噬菌体颗粒携带编码它们的多核苷酸序列。在特定的实施方式中,可以利用这样的噬菌体来展示从全集或组合抗体文库(例如,人类或鼠的)表达的抗原结合片段,例如,Fab和Fv或二硫键稳定的Fv。表达与目标抗原结合的抗原结合片段的噬菌体可以用抗原来选择或鉴定,例如,使用标记的抗原或者结合或捕获在固体表面或珠子上的抗原。这些方法中使用的噬菌体一般是丝状噬菌体,包括fd和M13。所述抗原结合片段作为与噬菌体基因III或基因VIII蛋白重组融合的蛋白来表达。可以用于产生具有本文描述抗原结合片段的抗体或其他分子的噬菌体展示方法的实例包括在Brinkman et al., J Immunol Methods, 182:41-50 (1995); Ames et al, J. Immunol. Methods, 184:177-186 (1995); Kettleborough et al, Eur. J. Immunol, 24:952-958 (1994); Persic et al, Gene, 187:9-18 (1997); Burton et al, Adv. Immunol. 57:191-280 (1994); PCT公开W0 92/001047; W0 90/02809; W0 91/10737; W0 92/01047; W0 92/18619; W0 93/11236; W0 95/15982; W0 95/20401; 和美国专利Nos. 5,698,426; 5,223,409; 5,403,484; 5,580,717; 5,427,908; 5,750,753; 5,821,047; 5,571,698; 5,427,908; 5,516,637; 5,780,225; 5,658,727; 5,733,743和5,969,108中公开的那些,所有这些通过引用以其整体合并在本文中。

[0586] 如在上述参考文献中描述的,在噬菌体选择之后,来自噬菌体的抗体编码区可以被分离并用于产生完整的抗体,包括人源化抗体、或任何其他希望的片段,并在任何希望的宿主中表达,包括哺乳动物细胞、昆虫细胞、植物细胞、酵母和细菌,例如,如下文详细描述。例如,重组地生产Fab、Fab'和F(ab')₂片段的技术也可以使用本领域已知的方法来采用,例如,在PCT公开W0 92/22324; Mullinax, R.L. et al, BioTechniques, 12 (6):864-869 (1992); 和Sawai et al, Am. J. Reprod. Immunol. 34:26-34 (1995); and Better, M. et al. Science 240:1041-1043 (1988) 中公开的那些,所有这些通过引用以其整体合并在本文中。可以用于产生单链Fv和抗体的技术的实例包括在美国专利Nos. 4,946,778 and 5,258,498; Huston, J.S. et al, Methods in Enzymology 203:46-88 (1991); Shu, L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 90:7995-7999; 和Skerra, A. et al, Science 240:1038-1040 (1988) 中公开的那些; 所有这些通过引用以它们整体合并在本文中。

[0587] 噬菌体展示技术可以用于提高抗BTN1A1抗体或抗糖基化的BTN1A1抗体或BTN1A1二聚体抗体、或本文描述的具有免疫特异性结合BTN1A1或糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体

(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的其他分子的亲和性。这种技术可以用于获得可在本文描述的组和方法中使用的高亲和力抗体。称为亲合成熟的这种技术采用诱变或CDR行走,并使用这样的受体或配体(或它们的细胞外结构域)或其抗原性片段重新选择,来鉴定与初始或亲本抗体相比以更高亲和力结合抗原的抗体(参见,例如,Glaser,S.M.et al,J.Immunol.149:3903-3913(1992))。诱变整个密码子而不是单个核苷酸产生半随机化的氨基酸突变全集。可以构建由变体克隆的池组成的文库,每个克隆在单个CDR中相差单个氨基酸改变,其含有代表每个CDR残基的每种可能的氨基酸取代的变体。具有对抗原的提高了的结合亲和性的突变体可以通过使固定化的突变体与标记的抗原接触来筛选。本领域已知的任何筛选方法可以用于鉴定具有对抗原提高的亲和性的突变抗体(例如,ELISA)(参见,例如,Wu,H.et al,Proc.Natl.Acad.Sci.(USA)95(11):6037-6042(1998);Yelton,D.E.et al,J.Immunol.155:1994-2004(1995)。还可以使用使得轻链随机化的CDR行走(参见,Schier et al,J.Mol Biol.263:551-567(1996))。

[0588] 随机诱变可以与噬菌体展示方法一起使用来鉴定改进的CDR和/或可变区。通过直接诱变(例如,亲合成熟或“CDR行走”),噬菌体展示技术做为选择可以用于提高(或降低)CDR亲和力。这种技术使用目标抗原或其抗原性片段来鉴定具有CDR的抗体,当与初始或亲本抗体相比是其以更高(或更低)的亲和力结合抗原(参见,例如,Glaser,S.M.et al.,J.Immunol.149:3903-3913(1992))。

[0589] 实现这种亲合成熟的方法描述于,例如:Krause,J.C.et al.,MBio.2(1)pii:e00345-10.doi:10.1128/mBio.00345-10(2011);Kuan,C.T.et al,Int.J.Cancer 10.1002/ijc.25645;Hackel,B.J.et al,J.Mol.Biol.401(1):84-96(2010);Montgomery,D.L.et al,MAbs 1(5):462-474(2009);Gustchina,E.et al,Virology 393(1):112-119(2009);Finlay,W.J.et al,J.Mol.Biol.388(3):541-558(2009);Bostrom,J.et al,Methods Mol.Biol.525:353-376(2009);Steidl,S.et al,Mol.Immunol.46(1):135-144(2008);和Barderas,R.et al,Proc.Natl.Acad.Sci.(USA)105(26):9029-9034(2008);所有这些通过引用以它们整体合并在本文中。

[0590] 本文提供的还有任一上文描述的具有免疫特异性结合BTN1A1或糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体的抗原结合片段的分子的衍生物,其可以是抗BTN1A1抗体或抗糖基化的BTN1A1抗体或抗BTN1A1二聚体抗体,但是其具有相对于“亲本”(或野生型)分子的一个、两个、三个、四个、五个或更多个氨基酸取代、添加、删除或修饰。这样的氨基酸取代或添加可以导入天然发生的(即,DNA编码的)或非天然发生的氨基酸残基。这样的氨基酸可以是糖基化的(例如,具有改变的甘露糖、2-N-乙酰葡萄糖胺、半乳糖、岩藻糖、葡萄糖、唾液酸、5-N-乙酰神经氨酸、5-羟乙酰神经氨酸等的含量)、乙酰化的、聚乙二醇化的、磷酸化的、酰胺化的、通过已知的保护/封闭基团衍生化的、蛋白水解裂解的、与细胞配体或其他蛋白连接的,等。在某些实施方式中,改变的碳水化合物修饰调节以下一种或多种:抗体的溶解、促进亚细胞转运和抗体的分泌、促进抗体装配、构象完整性和抗体介导的效应物功能。在一些实施方式中,相对于缺乏碳水化合物修饰的抗体,改变的碳水化合物修饰增强抗体介导的效应物功能。引起改变的抗体介导的效应物功能的碳水化合物修饰是本领域公知的(例如,参见,Shields,R.L.et al,J.Biol.Chem.277(30):26733-26740(2002);Davies J.et al.Biotechnology&Bioengineering 74(4):288-294(2001);所有这些通过引用以它们的

整体合并在本文中。)改变碳水化合物含量的方法是本领域技术人员已知的,参见,例如 Wallick, S.C. et al, J. Exp. Med. 168 (3) : 1099-1109 (1988); Tao, M.H. et al, J. Immunol. 143 (8) : 2595-2601 (1989); Routledge, E.G. et al, Transplantation 60 (8) : 847-53 (1995); Elliott, S. et al, Nature Biotechnol. 21: 414-21 (2003); Shields, R.L. et al, J. Biol. Chem. 277 (30) : 26733-26740 (2002); 所有这些通过引用以它们整体合并在本文中。

[0591] 在某些实施方式中,人源化抗体是衍生的抗体。这样的人源化抗体包括一个或更多个非人类CDR中的氨基酸残基取代、删除或添加。当与非衍生的人源化抗体相比时,人源化抗体衍生物基本上具有相同的结合、更好的结合或更差的结合。在某些实施方式中,CDR的一个、两个、三个、四个或五个氨基酸残基被突变,例如,取代、删除或添加。

[0592] 本文描述的分子和抗体可以使用本领域技术人员已知的技术通过化学修饰来修饰,包括但不限于,特异性化学裂解、乙酰化、制剂、衣霉素的代谢合成,等。在一个实施方式中,衍生分子或衍生抗体具有与亲本分子或抗体相似或相同的功能。在另一个实施方式中,衍生分子或衍生抗体展现了相对于亲本分子或亲本抗体改变的活性。例如,衍生抗体(或其片段)可以比亲本抗体更紧密地结合它的表位或对蛋白水解作用更有抗性。

[0593] 衍生抗体中的取代、添加或删除可以在抗体的Fc区中,因而可以用来修饰抗体对一种或更多种Fc γ R的结合亲和性。修饰抗体以修改对一种或更多种Fc γ R的结合的方法是本领域已知的,参见,例如,PCT公开No. WO 04/029207、WO 04/029092、WO 04/028564、WO 99/58572、WO 99/51642、WO 98/23289、WO 89/07142、WO 88/07089和美国专利No. 5,843,597和5,642,821;所有这些通过引用以它们整体合并在本文中。在某些实施方式中,所述抗体或其他分子可以具有对于活化Fc γ R例如Fc γ RIIIA的改变的亲和力。优选地,这样的修饰还具有改变的Fc介导的效应物功能。影响Fc介导的效应物功能的修饰是本领域公知的(参见美国专利No. 6,194,551和W000/42072)。在某些实施方式中,Fc区的修饰产生的抗体具有改变的抗体介导的效应物功能、对其他Fc受体(例如,Fc活化受体)的改变的结合、改变的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)活性、改变的C1q结合活性、改变的补体依赖性细胞毒性活性(CDC)、吞噬活性、或其任何组合。

[0594] ADCC是一种细胞介导的反应,其中表达FcR的非抗原特异性细胞毒性细胞(例如,天然杀伤(NK)细胞、嗜中性细胞和巨噬细胞)识别结合于靶细胞表面的抗体,随后导致靶细胞的裂解(即,“杀伤”)。初始的介体细胞是NK细胞。NK细胞仅表达Fc γ RIII, Fc γ RIIIA是活化性受体, Fc γ RIIIB是抑制性受体;单核细胞表达Fc γ RI、Fc γ RII和Fc γ RIII (Ravetch et al. (1991) Ann. Rev. Immunol, 9: 457-92)。ADCC活性可以表示为靶细胞的裂解是半最大时的抗体或Fc融合蛋白的浓度。因而,在某些实施方式中,裂解水平与野生型对照的半最大裂解水平相同时本发明的抗体或Fc融合蛋白的浓度比野生型对照本身的浓度更低至少2、3、5、10、20、50、100倍。另外,在某些实施方式中,本发明的所述抗体或Fc融合蛋白可以展现与野生型对照相比更高的最大靶细胞裂解。例如,抗体或Fc融合蛋白的最大靶细胞裂解可以是10%、15%、20%、25%或更高地高于野生型对照的。

[0595] 本文描述的分子和抗体可以被修饰以具有增强的效力。在某些实施方式中,所述分子和抗体对于效应物功能进行修饰,例如,以增强ADCC和/或补体依赖性细胞毒性(CDC)。在某些实施方式中,这些治疗分子或抗体具有与带有Fc受体的杀伤细胞增强的相互作用。

效应物功能例如ADCC的增强可以通过各种方式实现,包括在Fc区中导入一个或更多个氨基酸取代。并且,可以将半胱氨酸残基导入Fc区中,容许这个区域中的链间二硫键形成。同型二聚化抗体也可以具有改进的内在化能力和/或提高的CDC和ADCC。Caron et al, J. Exp. Med., 176:1191-95 (1992) 以及Shopes, B. J. Immunol, 148:2918-22 (1992)。还可以使用异双功能交联接头制备具有增强的抗癌活性的同型二聚化抗体。Wolff et al, Cancer Research, 53:2560-65 (1993)。另外,抗体或分子可以被工程化,其具有双Fc区并因而可以具有增强的CDC和ADCC能力。Stevenson et al, Anti-Cancer Drug Design 3:219-30 (1989)。

[0596] Fc区的糖基化模式也可以被工程化。许多抗体糖基化形式已经被报道对效应物功能包括ADCC具有正面作用。因而,Fc区的碳水化合物成分的工程化,特别是降低核心岩藻糖基化,也可以具有增强的治疗功效。Shinkawa T, et al, J Biol Chem., 278:3466-73 (2003); Niwa R, et al, Cancer Res., 64:2127-33 (2004); Okazaki A, et al, J Mol Biol. 336:1239-19 (2004); 以及Shields RL, et al, J Biol. Chem. 277:26733-26740 (2002)。具有选定糖形式的本文描述的抗体或分子可以通过许多方式产生,包括使用糖基化途径抑制物、在糖基化途径中具有缺乏的或降低活性的特定酶的突变细胞系、在糖基化途径中具有增强的或敲除的基因表达的工程化细胞、以及糖苷酶和糖基转移酶的体外重塑。修饰Fc区的糖基化以及增强具有抗原结合片段的抗体或其他分子的治疗功效的方法是本领域已知的。Rothman et al, Molecular Immunology 26:1113-1123 (1989); Umana et al, Nature Biotechnology 17:176-180 (1999); Shields et al, JBC 277:26733-26740 (2002); Shinkawa et al, JBC 278:3466-3473 (2003); Bischoff et al, J. Biol. Chem. 265 (26): 15599-15605 (1990); 美国专利Nos. 6,861,242和7,138,262,以及美国公开No. 2003/0124652; 所有这些通过引用以它们整体合并在本文中。本领域的普通技术人员将理解,本文提供的抗体和分子可以通过本领域已知的任何方法修饰以具有增强的治疗功效。

[0597] 衍生分子或抗体还可以具有在哺乳动物,优选人类中的亲本分子或抗体的改变的半衰期(例如,血清半衰期)。在某些实施方式中,这样的改变产生大于15天、优选的大于20天、大于25天、大于30天、大于35天、大于40天、大于45天、大于2个月、大于3个月、大于4个月或大于5个月的半衰期。人源化抗体或其他分子在哺乳动物优选人类中提高的半衰期,产生在所述哺乳动物中所述抗体或其他分子的更高的血清滴度,降低施用所述抗体或其他分子的频率,和/或降低要施用的所述抗体或其他分子的浓度。具有提高的体内半衰期的分子或抗体可以通过本领域技术人员已知的技术产生。例如,具有提高的体内半衰期的分子或抗体可以通过修饰(例如,取代、删除或添加)被鉴定为涉及Fc结构域与FcRn受体之间相互作用的氨基酸残基来产生。例如,本文描述的人源化抗体可以在Fc-铰链结构域中工程化以具有提高的体内或血清半衰期。

[0598] 具有提高的体内半衰期的本文描述的分子或抗体可以通过将所述抗体或抗体片段附着于聚合物分子例如高分子量聚乙二醇(PEG)来产生。通过PEG与所述分子或抗体的N-或C-末端的位点特异性结合,或通过赖氨酸残基上存在的epsilon-氨基基团,使用或不使用多功能接头,PEG可以附着到所述抗体或多肽上。可以使用线性或分枝的聚合物衍生化,其产生最小的生物学活性损失。缀合的程度可以通过SDS-PAGE和质谱来紧密地监视,以确保PEG分子与所述抗体的适当的缀合。通过例如分子排阻或离子交换层析,未反应的PEG可

以从抗体-PEG缀合物中分离。

[0599] 本文描述的分子或抗体还可以通过Davis等(参见美国专利No.4,179,337)描述的方法和偶联试剂来修饰,以提供可以被注入哺乳动物循环系统而基本上没有免疫原性反应的组合物。除去Fc部分可以降低抗体片段引发不希望的免疫反应的可能性,因而,没有Fc的抗体可以用于预防或治疗处理。如上所述,抗体还可以构建为嵌合的、部分或完全人类的,以降低或消除有害的免疫学后果,所述后果来自向动物施用产自其他物种或具有来自其他物种的序列的抗体。

[0600] 5.2.4.融合物和缀合物

[0601] 本文提供的是具有免疫特异性结合BTN1A1或糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体的抗原结合片段的分子,包括抗BTN1A1抗体、抗糖基化的BTN1A1抗体、以及抗BTN1A1二聚体抗体。在某些实施方式中,这样的分子被表达为与其他蛋白质的融合蛋白,或化学地缀合于另一个部分。

[0602] 在某些实施方式中,本文提供的是具有Fc部分的分子,借此所述Fc部分可以在同种型或子类上不同,可以是嵌合的或杂合的,和/或可以被修饰,例如,以改善效应物功能、半衰期控制、组织可接近性,增大生物物理学特性,例如,稳定性,以及改善生产效率(以及更低成本)。构建所公开的融合蛋白中有用的许多修饰以及制造它们的方法是本领域已知的,参见,例如,Mueller,J.P.et al.,Mol.Immun.34(6):441-452(1997),Swann,P.G.,Curr.Opin.Immun.20:493-499(2008)以及Presta,L.G.,Curr.Opin.Immun.20:460-470(2008)。在某些实施方式中,所述Fc区是天然的IgG1、IgG2或IgG4 Fc区。在某些实施方式中,所述Fc区是杂合体,例如,具有IgG2/IgG4 Fc恒定区的嵌合的。对Fc区的修饰包括但不限于,修饰的IgG4以防止与Fc gamma受体和补体结合,修饰的IgG1以改善与一种或更多种Fc gamma受体的结合,修饰的IgG1以最小化效应物功能(氨基酸改变),改变的或没有聚糖的IgG1(一般通过改变表达宿主),以及具有对FcRn的改变的pH值依赖性结合的IgG1。所述Fc区可以包括整个绞链区,或少于整个的绞链区。

[0603] 另一个实施方式包括降低了对FcR的结合的IgG2-4杂合物以及IgG4突变体,这提高了它们的半衰期。代表性的Ig2-4杂合物以及IgG4突变体在中描述,所有这些通过引用以它们的整体合并在本文中。在某些实施方式中,IgG1和/或IgG2结构域被删除,例如,Angal等人描述了丝氨酸241替换为脯氨酸的IgG1和IgG2。

[0604] 在某些实施方式中,所述分子是具有至少10个、至少20个、至少30个、至少40个、至少50个、至少60个、至少70个、至少80个、至少90个或至少100个氨基酸的融合蛋白或多肽。

[0605] 在某些实施方式中,本文提供的是具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体的抗原结合片段的分子,其与至少一个部分连接或共价结合或形成复合物。这样的部分可以是但不限于提高分子作为诊断或治疗药剂的功效的部分。在某些实施方式中,所述部分可以是成像剂、毒素、治疗性酶、抗生素、放射性标记的核苷酸等。

[0606] 本文提供的分子可以包括治疗部分(或一个或更多个治疗部分)。本文提供的分子可以是抗体,其结合到或重组融合到治疗部分,例如,细胞毒素,例如细胞抑制性或杀细胞性药剂,治疗药剂或放射性金属离子,例如 α -发射体。细胞毒素或细胞毒性药剂包括对细胞有害的任何药剂。治疗部分包括但不限于抗代谢物(例如,甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤、6-硫代鸟嘌呤、阿糖胞苷、5-氟尿嘧啶、氮烯咪胺);烷化剂(例如,甲二氯二乙胺、噻替派苯丁酸氮

芥、米尔法兰、卡莫司汀 (BSNU) 以及洛莫司汀 (CCNU)、环磷酰胺、白消安、二溴甘露醇、链脲佐菌素、丝裂霉素C和顺式二氯二胺合铂 (II) (DDP) 和顺铂); 蒽环类 (例如, 柔红霉素 (之前的道诺霉素) 以及多柔比星); 抗生素 (例如, 放线菌素d (以前的纳霉素)、博来霉素、光辉霉素和氨基葡萄糖 (AMC)); 澳瑞他汀 (Auristatin) 分子 (例如, 澳瑞他汀PHE、澳瑞他汀F、一甲基澳瑞他汀E、苔藓抑素 (bryostatin) 1 和索拉他汀 (solastatin) 10; 参见 Woyke et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 46:3802-8 (2002), Woyke et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 45:3580-4 (2001), Mohammad et al., *Anticancer Drugs* 12:735-40 (2001), Wall et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 266:76-80 (1999), Mohammad et al., *Int. J. Oncol.* 15:367-72 (1999) 所有这些通过引用合并在本文中); 激素 (例如, 糖皮质激素、孕酮、雄激素和雌激素)、DNA 修复酶抑制物 (例如, 依托泊苷或托泊替康)、激酶抑制物 (例如, 化合物 ST1571、伊马替尼 (Imatinib) 甲磺酸盐 (Kantarjian et al., *Clin Cancer Res.* 8 (7):2167-76 (2002))); 细胞毒性剂 (例如, 紫杉醇、细胞松弛素B、短杆菌肽d、溴化乙锭、依米丁、丝裂霉素、依托泊苷、替尼泊苷、长春新碱、长春碱、秋水仙碱、多柔比星、道诺霉素、二羟基炭疽菌素二酮、米托蒽醌、光辉霉素、放线菌素D、1-去氢睾酮、糖皮质激素类、普鲁卡因、丁卡因、利多卡因、萘心安和嘌呤霉素、以及其类似物或同源物, 和美国专利号 6,245,759、6,399,633、6,383,790、6,335,156、6,271,242、6,242,196、6,218,410、6,218,372、6,057,300、6,034,053、5,985,877、5,958,769、5,925,376、5,922,844、5,911,995、5,872,223、5,863,904、5,840,745、5,728,868、5,648,239、5,587,459 中公开的那些化合物); 法尼基转移酶抑制物 (例如, R1 15777、BMS-214662 和例如美国专利: 6,458,935、6,451,812、6,440,974、6,436,960、6,432,959、6,420,387、6,414,145、6,410,541、6,410,539、6,403,581、6,399,615、6,387,905、6,372,747、6,369,034、6,362,188、6,342,765、6,342,487、6,300,501、6,268,363、6,265,422、6,248,756、6,239,140、6,232,338、6,228,865、6,228,856、6,225,322、6,218,406、6,211,193、6,187,786、6,169,096、6,159,984、6,143,766、6,133,303、6,127,366、6,124,465、6,124,295、6,103,723、6,093,737、6,090,948、6,080,870、6,077,853、6,071,935、6,066,738、6,063,930、6,054,466、6,051,582、6,051,574 和 6,040,305 中公开的那些); 拓扑异构酶抑制物 (例如, 喜树碱; 伊立替康; SN-38; 托泊替康; 9-氨基喜树碱; GG-211 (GI147211); DX-8951f; IST-622; 鲁比替康; 吡唑啉吡啶; XR-5000; 沙因托品 (saintopin); UCE6; UCE1022; TAN-1518a; TAN-1518b; KT6006; KT6528; ED-110; NB-506; ED-110; BN-506; 和蝴蝶霉素); bulgarein; DNA 小沟结合剂, 例如 Hoescht 染料 33342 和 Hoechst 染料 33258; 两面针碱; 花椒宁碱; 表小檗碱; 甲氧槲因; β -拉帕醌; BC-4-1; 二磷酸盐 (例如, 阿仑膦酸盐、英卡膦酸盐、氯曲磷酸、替鲁膦酸盐 (tiludronate)、依替膦酸盐 (etidronate)、伊班膦酸盐 (ibandronate)、奈立膦酸盐 (neridronate)、奥帕膦酸盐 (olpandronate)、利塞膦酸盐、吡膦酸盐、帕米膦酸、唑来膦酸盐); HMG-CoA 还原酶抑制物 (例如, 洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、他汀、西立伐他汀、来适可、立普妥、瑞舒伐他汀和阿托伐他汀); 反义寡核苷酸 (例如, 美国专利 No. 6,277,832、5,998,596、5,885,834、5,734,033 和 5,618,709 中公开的那些); 腺嘌呤核苷脱氨酶抑制物 (例如, 氟达拉滨磷酸盐和 2-氯脱氧腺苷); 替伊莫单抗 (**Zevalin®**); 托西莫单抗 (**Bexxar®**)) 以及其药学上可接受的盐、溶剂化物、笼形物和前体药物。

[0607] 进一步的, 本文提供的分子可以是缀合或重组融合到修饰给定生物学反应的治疗

部分或药物部分的抗体。治疗部分或药物部分不应被认为限于标准的化学治疗试剂。例如, 药物部分可以是具有期望的生物学活性蛋白质、肽或多肽。这样的蛋白质可以包括, 例如, 毒素, 如相思豆毒蛋白(abrin)、蓖麻蛋白A、假单胞菌属外毒素、霍乱毒素或白喉毒素; 蛋白质, 例如肿瘤坏死因子、 γ -干扰素、 α -干扰素、神经生长因子、血小板衍生的生长因子、组织纤溶酶原激活物、细胞凋亡剂, 例如, TNF- γ 、TNF- γ 、AMI I (参见, 例如, 国际公开No. W097/33899)、AMI II (参见, 例如, 国际公开No. W097/34911)、Fas配体(参见, 例如, Jakahashi et al., 1994, J. Immunol., 6: 1567-1574)和VEGF (参见, 例如, 国际公开No. W099/23105)、抗血管生成剂, 例如血管抑素、内皮抑素或凝血途径的成分(例如, 组织因子); 或, 生物反应修饰物, 例如, 淋巴因子(例如, 干扰素gamma、白细胞介素-1 (“IL-1”)、白细胞介素-2 (“IL-2”)、白细胞介素-5 (“IL-5”)、白细胞介素-6 (“IL-6”)、白细胞介素-7 (“IL-7”)、白细胞介素-9 (“IL-9”)、白细胞介素-10 (“IL-10”)、白细胞介素-12 (“IL-12”)、白细胞介素-15 (“IL-15”)、白细胞介素-23 (“IL-23”)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (“GM-CSF”) 和粒细胞集落刺激因子 (“G-CSF”))、或生长因子(例如, 生长激素 (“GH”))、或凝血剂(例如, 钙、维生素K、组织因子, 例如但不限于, 哈格曼因子(因子XII)、高分子量激肽原(HMWK)、激肽释放酶原(PK)、凝血蛋白-因子II(凝血酶原)、因子V、XIIa、VIII、XIIIa、XI、XIa、IX、IXa、X、磷脂和纤维蛋白单体)。

[0608] 此外, 本文提供的抗体可以结合到治疗部分, 例如, 放射性金属离子, 例如, α -发射体, 如 ^{213}Bi , 或用于将放射金属离子, 包括但不限于 ^{131}In 、 ^{131}Lu 、 ^{131}Y 、 ^{131}Ho 、 ^{131}Sm 结合到多肽的大环螯合剂。在某些实施方式中, 大环螯合剂是1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-N, N', N'', N'''-四乙酸(DOTA), 其可以经由接头分子附着到抗体上。这样的接头分子通常是本领域已知的, 例如, 在Denardo et al, 1998, Clin Cancer Res. 4(10): 2483-90; Peterson et al, 1999, Bioconjug. Chem. 10(4): 553-7; 以及Zimmerman et al, 1999, Nucl. Med. Biol. 26(8): 943-50中描述, 其每一个通过引用以其整体合并在本文中。

[0609] 缀合或重组融合到本文提供的免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如, 糖基化的BTN1A1二聚体)的抗体的治疗部分或药物应当被选择以实现期望的预防或治疗效果。在某些实施方式中, 所述抗体是修饰的抗体。在决定哪一治疗部分或药物将结合或重组融合到本文提供的抗体时, 临床医师或其他医务人员应该考虑例如以下的: 疾病的性质、疾病严重程度以及对象的状况。

[0610] 在某些实施方式中, 所述部分可以是酶、激素、细胞表面受体、毒素(例如相思豆毒蛋白(abrin)、蓖麻蛋白A、假单胞菌属外毒素(即, PE-40)、白喉毒素、蓖麻蛋白、白树毒蛋白(gelonin)或商陆抗病毒蛋白)、蛋白质(例如肿瘤坏死因子、干扰素(例如, α 干扰素、 β 干扰素)、神经生长因子、血小板衍生的生长因子、组织纤溶酶原激活物或细胞凋亡剂(例如, 肿瘤坏死因子- α 、肿瘤坏死因子- β))、生物反应修饰物(例如, 淋巴因子(例如, 白细胞介素-1 (“IL-1”)、白细胞介素-2 (“IL-2”)、白细胞介素-6 (“IL-6”))、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (“GM-CSF”)、粒细胞集落刺激因子 (“G-CSF”) 或巨噬细胞集落刺激因子 (“M-CSF”))、或生长因子(例如, 生长激素 (“GH”)))、细胞毒素(例如, 细胞抑制性或杀细胞药剂, 例如, 紫杉醇、细胞松弛素B、短杆菌肽D、溴化乙锭、依米丁、丝裂霉素、依托泊苷、替尼泊苷、长春新碱、长春碱、秋水仙碱、多柔比星、道诺霉素、二羟基炭疽菌素二酮、米托蒽醌、光辉霉素、放线菌素D、1-去氢睾酮、糖皮质激素、普鲁卡因、丁卡因、利多卡因、蔡心安、一甲基澳瑞他汀

(Auristatin) F (MMAF)、一甲基澳瑞他汀 (Auristatin) E (MMAE; 例如, vedotin) 和嘌呤霉素及其类似物或同源物、抗代谢物 (例如, 氨甲蝶呤、6-巯基嘌呤、6-硫代鸟嘌呤、阿糖胞苷、5-氟尿嘧啶氮烯咪胺)、烷化剂 (例如, 甲二氯二乙胺、噻替派苯丁酸氮芥、米尔法兰、**BiCNU®** (卡莫司汀; BSNU) 和洛莫司汀 (CCNU)、环磷酰胺、白消安、二溴甘露醇、链脲佐菌素、丝裂霉素C和顺式二氯二胺合铂(II) (DDP)、顺铂)、蒽环类 (例如, 红比霉素 (以前的道诺霉素) 和阿霉素)、抗生素 (例如, 放线菌素 (以前的纳霉素)、博来霉素、光辉霉素和氨基霉素 (AMC)、或抗有丝分裂试剂 (例如, 长春新碱和长春花碱)。

[0611] 将这种治疗部分结合到抗体的技术是公知的; 参见, 例如, Amon et al., "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", in MONOCLONAL ANTIBODIES AND CANCER THERAPY, Reisfeld et al. (eds.), 1985, pp. 243-56, Alan R. Liss, Inc.); Hellstrom et al., "Antibodies For Drug Delivery", in CONTROLLED DRUG DELIVERY (2nd Ed), Robinson et al. (eds), 1987, pp. 623-53, Marcel Dekker, Inc.); Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", in MONOCLONAL ANTIBODIES '84: BIOLOGICAL AND CLINICAL APPLICATIONS, Pinchera et al. (eds.), 1985, pp. 475-506); "Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy", in MONOCLONAL ANTIBODIES FOR CANCER DETECTION AND THERAPY, Baldwin et al. (eds.), 1985, pp. 303-16, Academic Press; Thorpe et al., Immunol. Rev. 62: 119-158 (1982); Carter et al., Cancer J. 14 (3): 154-169 (2008); Alley et al., Curr. Opin. Chem. Biol. 14 (4): 529-537 (2010); Carter et al., Amer. Assoc. Cancer Res. Educ. Book. 2005 (1): 147-154 (2005); Carter et al., Cancer J. 14 (3): 154-169 (2008); Chari, Acc. Chem. Res. 41 (1): 98-107 (2008); Doronina et al., Nat. Biotechnol. 21 (7): 778-784 (2003); Ducry et al., Bioconjug. Chem. 21 (1): 5-13 (2010); Senter, Curr. Opin. Chem. Biol. 13 (3): 235-244 (2009); 和 Teicher, Curr. Cancer Drug Targets. 9 (8): 982-1004 (2009)。

[0612] 在某些实施方式中, 本文描述的分子可以缀合到标志物, 例如, 肽, 来方便纯化。在某些实施方式中, 所述标志物是六组氨酸肽、血细胞凝集素 "HA" 标签, 其相应于衍生自流感血细胞凝集素蛋白的表位 (Wilson, I. A. et al., Cell, 37: 767-778 (1984))、或 "flag" 标签 (Knappik, A. et al., Biotechniques 17 (4): 754-761 (1994))。

[0613] 在某些实施方式中, 所述部分可以是可在分析中被检测的成像试剂。这样的成像试剂可以是酶、辅基、放射性标记、非放射性顺磁性金属离子、半抗原、荧光标签、发磷光的分子、化学发光的分子、发色团、发冷光的分子、生物发光分子、磷亲和性分子、有色颗粒或配体, 例如生物素。

[0614] 在某些实施方式中, 所述酶包括但不限于辣根过氧化酶、碱性磷酸酶、 β -半乳糖苷酶或乙酰胆碱酯酶; 所述辅基复合物包括但不限于链霉亲和素/生物素以及抗生物素蛋白/生物素; 所述荧光材料包括但不限于伞形酮、荧光素、异硫氰酸荧光素、罗丹明、二氯三嗪基胺荧光素、丹磺酰氯或藻红素; 所述发光材料例如但不限于鲁米诺; 所述生物发光材料包括但不限于荧光素酶、萤光素和水母发光蛋白; 所述放射性材料包括但不限于铋 (^{213}Bi)、碳 (^{14}C)、铬 (^{51}Cr)、钴 (^{57}Co)、氟 (^{18}F)、钆 (^{153}Gd 、 ^{159}Gd)、镓 (^{68}Ga 、 ^{67}Ga)、锗 (^{68}Ge)、钬 (^{166}Ho)、铟

(^{115}In 、 ^{113}In 、 ^{112}In 、 ^{111}In)、碘(^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{121}I)、镧(^{140}La)、镱(^{177}Lu)、锰(^{54}Mn)、钼(^{99}Mo)、钯(^{103}Pd)、磷(^{32}P)、镨(^{142}Pr)、钷(^{149}Pm)、铼(^{186}Re 、 ^{188}Re)、铑(^{105}Rh)、钌(^{97}Ru)、钐(^{153}Sm)、钪(^{47}Sc)、硒(^{75}Se)、锶(^{85}Sr)、硫(^{35}S)、锝(^{99}Tc)、铌(^{201}Ti)、锡(^{113}Sn 、 ^{117}Sn)、氚(^3H)、氙(^{133}Xe)、镱(^{169}Yb 、 ^{175}Yb)、钇(^{90}Y)、锌(^{65}Zn)；以及利用各种正电子发射断层照相的正电子发射金属，和非放射性的顺磁性金属离子。

[0615] 使用本领域已知的技术，所述成像试剂可以直接地、或通过中间物(例如，本领域已知的接头)间接地缀合到具有抗原结合片段的分子。关于可以结合到本文描述的抗体和其他分子用作诊断物的金属离子，参见，例如，美国专利No.4,741,900。一些缀合方法涉及使用金属螯合复合物，采用了例如与抗体附着的有机螯合剂，如二亚乙基三胺五乙酸酐(DTPA)；乙烯三胺四乙酸；N-氯-对甲苯磺酰胺；和/或四氯-3,6 α -二苯基甘氨酸-3。单克隆抗体还可以在存在偶联剂例如戊二醛或高碘酸的情况下与酶反应。与荧光素标志物的缀合物可以在存在这些偶联剂的情况下、或通过与异硫氰酸酯反应来制备。

[0616] 在某些实施方式中，本文描述的分子可以缀合到第二抗体，以形成Segal在美国专利No.4,676,980中描述的抗体杂缀合物。这样的杂缀合抗体可以另外结合半抗原(例如，荧光素)，或细胞标志物(例如，4-1-BB、B7-H4、CD4、CD8、CD14、CD25、CD27、CD40、CD68、CD163、CTLA4、GITR、LAG-3、OX40、TIM3、TIM4、TLR2、LIGHT、ICOS、B7-H3、B7-H7、B7-H7CR、CD70、CD47)或细胞因子(例如，IL-7、IL-15、IL-12、IL-4、TGF-beta、IL-10、IL-17、IFN γ 、Flt3、BLys)或趋化因子(例如，CCL21)。

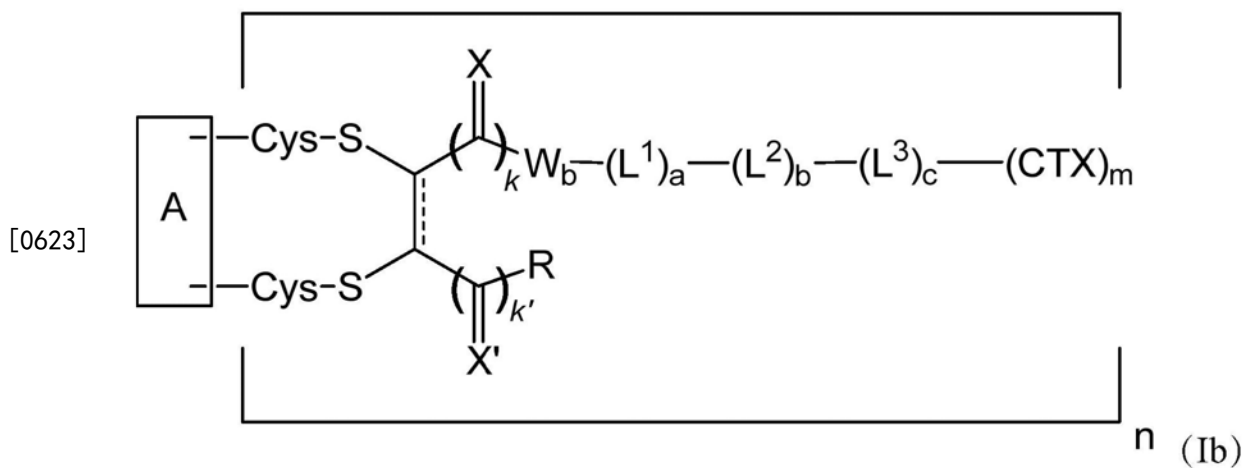
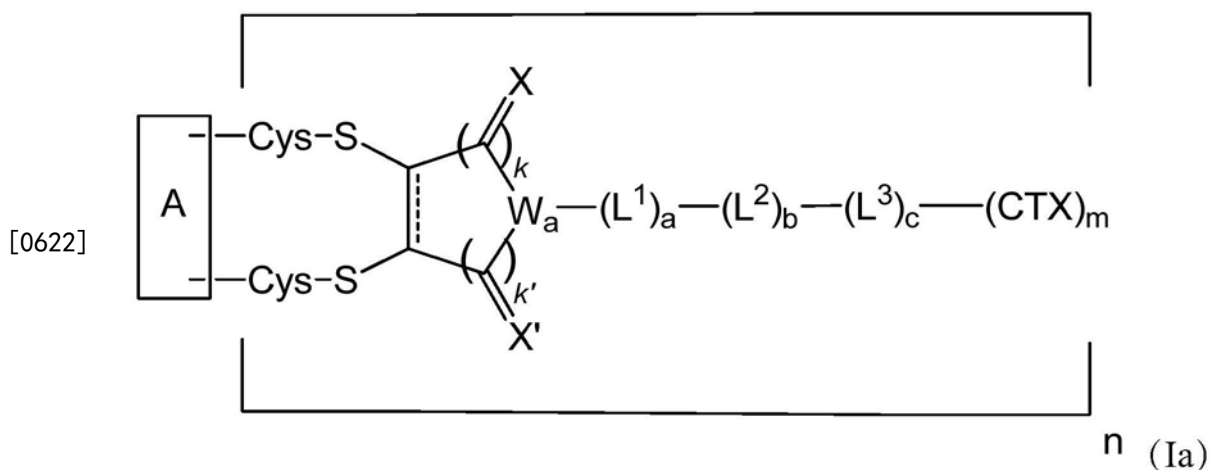
[0617] 本文描述的分子可以附着到固相支持物，其可以用于目标抗原或其他分子的免疫分析或纯化，所述其他分子能够通过本文描述的抗体或抗原结合片段结合与已经固定在所述支持物上的目标抗原结合。这种固相支持物包括但不限于玻璃、纤维素、聚丙烯酰胺、尼龙、聚苯乙烯、聚氯乙烯或聚丙烯。

[0618] 本文提供的还有核酸分子(DNA或RNA)其编码具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如，糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的任何这样的抗体、抗原结合片段和分子。本文还提供的是能够传递或复制这样的核酸分子的载体分子(例如质粒)。所述核酸可以是单链的、双链的，可以含有单链部分和双链部分两者。

[0619] 抗体-药物缀合物(ADC)

[0620] 本文提供的所述分子可以引起BTN1A1内在化至细胞中。本文提供的还有包括本文描述的任何抗BTN1A1抗体的抗体-药物缀合物(ADC)。在具体的实施方式中，本文提供的具有STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781或其人源化变体作为所述抗体的ADC。

[0621] 在某些实施方式中，本文提供的是抗体-药物缀合物，包括以下式(Ia)和(Ib)的抗体-药物缀合物：



[0624] 或其药学上可接受的盐；

[0625] 其中：

[0626] A是具有抗原结合片段的分子；

[0627] 两个描述的半胱氨酸残基来自A中的开放的半胱氨酸-半胱氨酸二硫键；

[0628] X和X'的每一个独立地是O、S、NH或NR¹，其中R¹是C₁₋₆烷基；

[0629] W_a是=N-、=CH-、=CHCH₂-、=C(R²)-、或=CHCH(R²)-；W_b-NH-、-N(R¹)-、-CH₂-、-CH₂-NH-、-CH₂-N(R¹)-、-CH₂CH₂-、-CH(R²)-、或-CH₂CH(R²)-；其中R¹和R²独立地是C₁₋₆烷基；

[0630] CTX是细胞毒素；

[0631] R是任何化学基团，或R不存在；

[0632] L¹、L²和L³的每一个独立地是选自以下的接头：-O-、-C(O)-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-NH-、-NCH₃-、-(CH₂)_q-、-NH(CH₂)₂NH-、-OC(O)-、-CO₂-、-NHCH₂CH₂C(O)-、-C(O)NHCH₂CH₂NH-、-NHCH₂C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NCH₃C(O)-、-C(O)NCH₃-、-(CH₂CH₂O)_p-、-(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₂-、-CH₂CH₂-(CH₂CH₂O)_p-、-OCH(CH₂O)₂-、-(AA)_r-、环戊基、环己基、未取代的亚苯基、和被选自以下的1个或2个取代基取代的亚苯基：卤素、CF₃-、CF₃O-、CH₃O-、-C(O)OH、-C(O)OC₁₋₃烷基、-C(O)CH₃-、-CN-、-NH-、-NH₂-、-O-、-OH-、-NHCH₃-、-N(CH₃)₂-和C₁₋₃烷基；

[0633] a、b和c各自独立地是0、1、2或3的整数，条件是a、b或c的至少一个是1；

[0634] k和k'的每一个独立地是0或1的整数；

[0635] 每个p独立地是1到14的整数；

[0636] 每个q独立地是1到12的整数；

[0637] 每个AA独立地是氨基酸；

[0638] 每个r是1到12；

[0639] m是1到4的整数；

[0640] n是1到4的整数；和

[0641] ----- 键代表单键或双键。

[0642] 在所述式(Ib)的抗体-药物缀合物(ADC)的某些实施方式中,R选自本文定义的W、 $(L^1)_a$ 、 $(L^2)_b$ 、 $(L^3)_c$ 、Z、W- $(L^1)_a$ - $(L^2)_b$ - $(L^3)_c$ 、 $(L^1)_a$ - $(L^2)_b$ - $(L^3)_c$ -Z、和W- $(L^1)_a$ - $(L^2)_b$ - $(L^3)_c$ -Z。在某些实施方式中,R选自W、 $(L^1)_a$ 、 $(L^2)_b$ 、 $(L^3)_c$ 和W- $(L^1)_a$ - $(L^2)_b$ - $(L^3)_c$ 。在某些实施方式中,R选自Z、 $(L^1)_a$ - $(L^2)_b$ - $(L^3)_c$ -Z和W- $(L^1)_a$ - $(L^2)_b$ - $(L^3)_c$ -Z。

[0643] 在式(Ib)的所述抗体-药物缀合物(ADC)的某些实施方式中,R是可检测的探针。在某些实施方式中,R是荧光团、发色团、放射性标记、酶、配体、抗体或抗体片段。在某些实施方式中,R是配体(例如,特异于肿瘤细胞上的受体如前列腺特异性膜抗原、或病毒感染的细胞例如HIV感染的细胞的配体)。

[0644] 在式(Ib)的所述抗体-药物缀合物(ADC)的某些实施方式中,R通过酰胺、N-(C₁₋₆烷基)酰胺、氨基甲酸酯、N-(C₁₋₆烷基)氨基甲酸酯、胺、N-(C₁₋₆烷基)胺、醚、硫醚、脲、N-(C₁₋₆烷基)脲、或N,N-二(C₁₋₆烷基)脲键键合至接头分子的其余部分。

[0645] 在式(Ia)或(Ib)的所述抗体-药物缀合物(ADC)的某些实施方式中, L^1 、 L^2 和 L^3 的每一个独立地选自以下: -NHC(O)-、-C(O)NH-、-(CH₂CH₂O)_p-、-(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₂-、-CH₂CH₂-(CH₂CH₂O)_p-、-OCH(CH₂O)-₂-、-(AA)_r-、未取代的亚苯基和被选自卤素、CF₃-、CF₃O-、CH₃O-、-C(O)OH、-C(O)OC₁₋₃烷基、-C(O)CH₃、-CN、-NH-、-NH₂、-O-、-OH、-NHCH₃、-N(CH₃)₂和C₁₋₃烷基的1个或2个取代基取代的亚苯基;其中a、b和c各自独立地是0或1;以及每个p和r独立地是1、2或3。在某些实施方式中, L^1 、 L^2 和 L^3 的一个或更多个是-(AA)_r-,其中-(AA)_r是ValCit(例如,第一氨基酸是缬氨酸、第二个氨基酸是瓜氨酸,并且r是1)。在某些实施方式中, L^1 、 L^2 和 L^3 的一个或更多个是-(AA)_r-,其中-(AA)_r是ValAla(例如,第一氨基酸是缬氨酸、第二个氨基酸是丙氨酸,并且r是1)。在某些实施方式中, L^1 、 L^2 和 L^3 的一个或更多个是-C(O)OH和-NH₂取代的亚苯基。在某些实施方式中, L^1 、 L^2 和 L^3 的一个或更多个是-C(O)O-和-NH-取代的亚苯基。在某些实施方式中, L^1 、 L^2 和 L^3 的一个或更多个是-OC(O)-和-NH-取代的亚苯基。在某些实施方式中, L^1 、 L^2 和 L^3 的一个或更多个是-O-和-NH-取代的亚苯基。在某些实施方式中, L^1 、 L^2 和 L^3 的一个或更多个是对氨基苯基(PAB),其任选地用C(O)O-、-OC(O)-或-O-取代。在某些实施方式中, L^1 是-(CH₂)_q-, L^2 不存在, L^3 不存在,并且CTX通过酰胺键键合至 $(L^1)_a$ -(L^2)_b-(L^3)_c。在某些实施方式中, L^1 是-(CH₂)_q-, L^2 是-(OCH₂CH₂)_p-, L^3 不存在,并且CTX通过酰胺键键合至 $(L^1)_a$ -(L^2)_b-(L^3)_c。在某些实施方式中, L^1 是-(CH₂CH₂O)_p-, L^2 是-(CH₂)_q-, L^3 不存在,并且CTX通过酰胺键键合至 $(L^1)_a$ -(L^2)_b-(L^3)_c。在某些实施方式中,每个 L^1 独立地选自-(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₂-和-CH₂CH₂-(CH₂CH₂O)_p-, L^2 不存在, L^3 不存在,并且CTX通过酰胺键键合至 $(L^1)_a$ -(L^2)_b-(L^3)_c。在某些实施方式中,每个 L^1 独立地选自-(CH₂)_q-,-(CH₂CH₂O)_p-,-(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₂-, -CH₂CH₂-(CH₂CH₂O)_p-,和-C(O)-, L^2 是Val-Cit, L^3 是PAB,并且CTX通过酰胺键键合至 $(L^1)_a$ -(L^2)_b-(L^3)_c。在某些实施方式中,每个 L^1 独立地选自-(CH₂)_q-,-(CH₂CH₂O)_p-,-(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₂-, -CH₂CH₂-(CH₂CH₂O)_p-,和-C(O)-, L^2 是Val-Cit, L^3 是PAB,并且CTX通过酰

胺键键合至 $(L^1)_a-(L^2)_b-(L^3)_c$ 。在某些实施方式中,每个 L^1 独立地选自 $-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_p-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-(CH_2CH_2O)_p-$ 、和 $-C(O)-$, L^2 是 Val-Ala, L^3 是 PAB, 并且 CTX 通过酰胺键键合至 $(L^1)_a-(L^2)_b-(L^3)_c$ 。

[0646] 在式 (Ia) 或 (Ib) 的所述抗体-药物缀合物 (ADC) 的某些实施方式中, CTX 选自微管蛋白稳定剂、微管蛋白去稳定剂、DNA 烷化剂、DNA 小沟结合剂、DNA 嵌入剂、拓扑异构酶 I 抑制物、拓扑异构酶 II 抑制物、促旋酶抑制物、蛋白质合成抑制物、蛋白体抑制物和抗代谢物。

[0647] 在式 (Ia) 或 (Ib) 的所述抗体-药物缀合物 (ADC) 的某些实施方式中, 所述 CTX 是化学治疗剂。本领域普通技术人员将知晓适当的化学治疗剂, 例如在 Chu, E., DeVite, V.T., 2012, Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 2012 (Jones & Bartlett Learning Oncology) 和类似的文献中公开的。

[0648] 在某些实施方式中, 所述 CTX 可以是任何 FDA 批准的化学治疗剂。在某些实施方式中, 所述 CTX 可以是任何 FDA 批准用于癌症治疗的化学治疗剂。

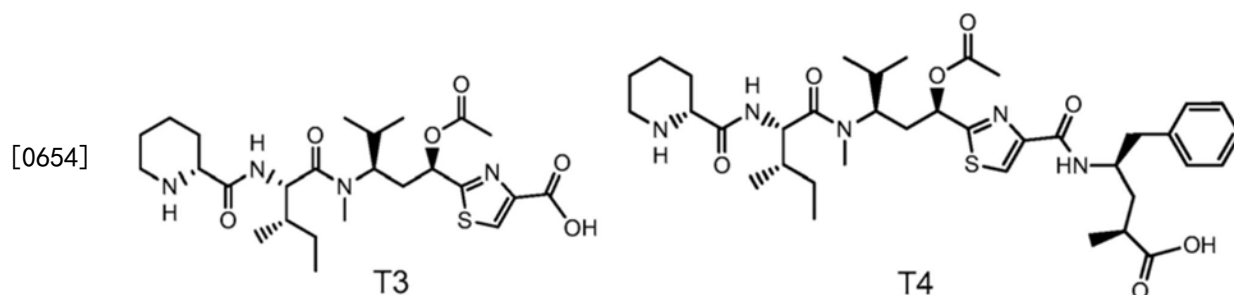
[0649] 在某些实施方式中, 所述 CTX 选自烷化剂、蒽环类、细胞骨架破坏物 (紫杉烷类)、埃博霉素 (epothilone)、组蛋白脱乙酰酶抑制物 (HDAC)、拓扑异构酶 I 的抑制物、拓扑异构酶 II 的抑制物、激酶抑制物、单克隆抗体、核苷酸类似物、肽抗生素、基于铂的药剂、类视黄醇、长春花生物碱或其衍生物以及放射性同位素。

[0650] 在某些实施方式中, 所述 CTX 选自放线菌素、全反式视黄酸、阿扎胞苷、硫唑嘌呤、博来霉素、硼替佐米、卡铂、卡培他滨 (capecitabine)、顺铂、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、阿糖胞苷、道诺霉素、多西紫杉醇、去氧氟尿苷、多柔比星、表柔比星、埃博霉素 (epothilone)、依托泊苷、氟尿嘧啶、吉西他滨、羟基脲、伊达比星、伊马替尼 (Imatinib)、伊立替康、甲二氯二乙胺、硫嘌呤、甲氨蝶呤、米托蒽醌、奥沙利铂、紫杉醇、培美曲塞 (pemetrexed)、替尼泊苷、硫鸟嘌呤、托泊替康、戊柔比星、长春碱、长春新碱、长春地辛和长春瑞滨。

[0651] 在某些实施方式中, 所述 CTX 选自微管蛋白稳定剂、微管蛋白去稳定剂、DNA 烷化剂、DNA 小沟结合剂、DNA 嵌入剂、拓扑异构酶 I 抑制物、拓扑异构酶 II 抑制物、促旋酶抑制物、蛋白质合成抑制物、蛋白体抑制物和抗代谢物。

[0652] 在某些实施方式中, 所述 CTX 选自放线菌素 D、氨茶非特、澳瑞他汀 (Auristatin)、二苯甲酮、苯并噻唑、卡奇霉素、喜树碱、CC-1065 (NSC298223)、西马多丁、秋水仙碱、考布他汀 A4、多拉司他丁 (dolastatin)、多柔比星、依利奈法德、Emtansine (DM1)、依托泊苷 KF-12347 (雷那霉素 (leinamycin))、美登素类、甲氨蝶呤、米托蒽醌、诺考达唑、蛋白体抑制物 1 (PSI1)、杆孢菌素 A、T-2 毒素 (单端孢霉毒素类似物)、紫杉醇、微管菌素 (tubulysin)、**Velcade®** 和长春新碱。在某些实施方式中, 所述 CTX 是澳瑞他汀 (auristatin)、卡奇霉素、美登素类或微管菌素 (tubulysin)。

[0653] 在某些实施方式中, 所述 CTX 是单甲基澳瑞他汀 E (MMAE)、单甲基澳瑞他汀 F (MMAF)、吡咯并苯并二氮卓 (PDB)、卡奇霉素 Y、美登素 (mertansine) 或微管菌素 T2。在某些实施方式中, 所述 CTX 是 MMAE 或 MMAF。在某些实施方式中, 所述 CTX 是 PDB。在某些实施方式中, 所述 CTX 是微管菌素 T2。在某些实施方式中, 所述 CTX 微管菌素 T3、或微管菌素 T4, 其结构在下文提供:



[0655] 因而,本文提供的缀合蛋白或融合蛋白可以包括本文描述的任何抗BTN1A1抗体或抗原结合片段。在一个实施方式中,本文提供的缀合蛋白或融合蛋白包括表2a-12b的任一个中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781的VH或VL结构域。在一个实施方式中,本文提供的缀合蛋白和融合蛋白包括表2a-12b的任一个中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778和STC2781的VH和VL结构域两者。在一个实施方式中,本文提供的缀合蛋白和融合蛋白包括一个或更多个VH CDR,其具有表2a-12b的任一个中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778和STC2781的VH CDR的任一个的氨基酸序列。在一个实施方式中,本文提供的缀合蛋白和融合蛋白包括一个或更多个VL CDR,其具有表2a-12b的任一个中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778和STC2781的VL CDR的任一个的氨基酸序列。在又一个实施方式中,本文提供的缀合蛋白和融合蛋白包括表2a-12b的任一个中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778和STC2781的至少一个VH CDR和至少一个VL CDR。

[0656] 在某些实施方式中,所提供的缀合蛋白或融合蛋白可以包括竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文描述的BTN1A1表位的抗原结合片段。所述BTN1A1表位可以是STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781的表位。在某些实施方式中,所提供的缀合蛋白或融合蛋白可以包括免疫特异性结合本文描述的BTN1A1抗体的表位的抗原结合片段。所述BTN1A1表位可以是STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781的表位。

[0657] 5.3组合物

[0658] 本文提供的还有具有分子的组合物,所述分子具有免疫特异性结合BTN1A1(包括糖基化的BTN1A1和BTN1A1二聚体)的抗原结合片段。在某些实施方式中,所述组合物具有抗BTN1A1抗体(包括抗糖基化的BTN1A1抗体和抗BTN1A1二聚体抗体)。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N55、N215和/或N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N55处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N215处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合一个或更多个糖基化基序。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N55和N215处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述

抗原结合片段免疫特异性结合在位置N55和N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N55和N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N55、N215和N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合BTN1A1二聚体,例如,在所述BTN1A1二聚体的一个或更多个BTN1A1单体的位置N55、N215和N449的一个或更多处糖基化的BTN1A1二聚体。

[0659] 在某些实施方式中,本文提供的是具有分子的组合物,所述分子具有免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段,其中所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述糖基化的BTN1A1是BTN1A1二聚体。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合在位置N55、N215和/或N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合在位置N55处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合在位置N215处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合在位置N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段优先地结合一个或更多个糖基化基序。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合在位置N55和N215处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合在位置N215和N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合在位置N55和N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合在位置N55、N215和N449处糖基化的BTN1A1。

[0660] 在某些实施方式中,本文提供的所述组合物包括具有免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子,其中所述抗原结合片段相对于BTN1A1单体优先地结合BTN1A1二聚体。在某些实施方式中,所述BTN1A1二聚体是在所述BTN1A1二聚体的一个或更多个BTN1A1单体的位置N55、N215和N449的一个或更多处糖基化的。

[0661] 在某些实施方式中,所述抗原结合片段以小于相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 的一半的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以小于相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 至少2倍的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以小于相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 至少5倍的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以小于相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 至少10倍的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以小于相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 至少15倍的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以小于相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 至少20倍的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以小于相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 至少25倍的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以小于相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 至少30倍的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以小于相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 至少40倍的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以小于相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 至少50倍的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。

[0662] 在某些实施方式中,所述抗原结合片段以小于相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现 K_D 的一半的 K_D 结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以小于相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所

合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现MFI更高的至少25倍的MFI结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现MFI更高的至少30倍的MFI结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现MFI更高的至少35倍的MFI结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现MFI更高的至少40倍的MFI结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现MFI更高的至少50倍的MFI结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。

[0665] 在另一个方面,本文提供的是具有分子的组合物,所述分子具有免疫特异性遮蔽位置N55、N215和/或N449处的BTN1A1糖基化的抗原结合片段。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N55处的BTN1A1糖基化。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N215处的BTN1A1糖基化。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N449处的BTN1A1糖基化。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽BTN1A1的一个或更多个糖基化基序。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N55和N215处的BTN1A1糖基化。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N215和N449处的BTN1A1糖基化。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N55和N449处的BTN1A1糖基化。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N55、N215和N449处的BTN1A1糖基化。

[0666] 在某些实施方式中,所述组合物可以具有分子,所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段包括如表2a-12b中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781的VH或VL结构域。在某些实施方式中,所述组合物可以具有分子,所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段包括如表2a-12b中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778和STC2781的VH和VL结构域两者。在某些实施方式中,所述组合物可以具有分子,所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段包括具有如表2a-12b中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778和STC2781的VH CDR的任一个的氨基酸序列的一个或更多个VH CDR。在另一个实施方式中,所述组合物可以具有分子,所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段包括具有如表2a-12b中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778和STC2781的VL CDR的任一个的氨基酸序列的一个或更多个VL CDR。在又一个实施方式中,所述组合物可以具有分子,所述分子具有抗原结合片段,所述抗原结合片段包括如表2a-12b中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778和STC2781的至少一个VH CDR和至少一个VL CDR。

[0667] 在某些实施方式中,所述组合物可以具有分子,所述分子具有抗原结合片段,其竞争性阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文描述的抗BTN1A1抗体,例如,STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781的

BTN1A1表位。在某些实施方式中,所述组合物可以具有分子,所述分子具有抗原结合片段,其免疫特异性结合本文描述的抗BTN1A1抗体,例如,STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781的表位。

[0668] 在某些实施方式中,所述组合物可以具有按重量计算至少0.1%的本文描述的抗体或其他分子。在某些实施方式中,所述组合物可以具有按重量计算至少0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或更多的所述抗BTN1A1抗体或具有免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的其他分子。在其他实施方式中,例如,所述抗BTN1A1抗体或具有免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的其他分子可以构成所述组合物的重量的约2%到约75%之间,约25%到约60%之间、约30%到约50%之间,或其中的任何范围。

[0669] 所述组合物可以药物组合物,其具有抗BTN1A1抗体或其他具有免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子作为活性成分,以及药学上可接受的载体。所述药物组合物可以进一步包括一种或更多种其他活性成分。药学上可接受的载体可以是由联邦或州政府的管理机构批准的,或在美国药典、欧洲药典或其他一般公认的药典中列出的用于动物、更特别地用于人类的载体。

[0670] 具有本文描述的抗体或其他分子作为活性成分的药物组合物的制备是本领域技术人员根据当前的公开内容已知的,如Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., 1990所列举的,通过引用合并在本文中。此外,对于动物(包括人类)施用,要理解的是,制品应当满足FDA生物学标准办公室所要求的无菌性、热原性和一般地安全性和纯度标准。

[0671] 所述药学上可接受的载体包括液体、半固体,即糊剂,或固体载体。载体或稀释剂的实例包括脂肪、油、水、盐水溶液、脂质、脂质体、树脂、结合剂、填料等,或其组合。所述药学上可接受的载体可以包括水溶剂(例如,水、醇/水性溶液、乙醇、盐水溶液、胃肠外的运载体,例如,氯化钠、Ringer's葡萄糖等)、非水性溶剂(例如,丙烯甘醇、聚乙二醇、植物油和可注射的有机酯,例如,油酸乙酯)、分散介质、包衣(例如,卵磷脂)、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂(例如,抗细菌或抗真菌剂、抗氧化剂、螯合剂、惰性气体、对羟基苯甲酸(例如,对羟基苯甲酸甲酯,对羟基苯甲酸丙酯)、三氯叔丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞)、等渗试剂(例如,糖类、氯化钠)、吸收延迟剂(例如,单硬脂酸铝、明胶)、盐、药物、药物稳定剂(例如,缓冲液、氨基酸,例如甘氨酸和赖氨酸,碳水化合物,例如,葡萄糖、甘露糖、半乳糖、果糖、乳糖、蔗糖、麦芽糖、山梨醇、甘露醇,等等)、凝胶、结合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂、调味剂、染料、液体和营养素补充物,这类材料及其组合,这将是本领域普通技术人员已知的。除非任何常规的介质、试剂、稀释剂或载体对于接受者或对于其中含有的组合物的治疗有效性是有害的,它在用于实践本方法的可施用组合物中的运用是适当的。药物组合物中的pH值和各种成分的确切浓度根据公知的参数来调整。根据当前的公开的某些方面,所述组合物可以以任何方便的和实际的方式与所述载体组合,即,通过溶解、悬浮、乳化、混合、封装、吸收、磨碎,等。这样的过程对于本领域技术人员而言是常规的。

[0672] 在某些实施方式中,药学上可接受的载体可以是水性的pH值缓冲的溶液。实例包括缓冲剂,例如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸;低分子量(例如,小于约10个氨基酸残基)多肽;蛋白质,例如,血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,例如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,例如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、精氨酸或赖氨酸;单

糖、二糖和其他碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,例如EDTA;糖醇,例如甘露醇或山梨醇;成盐平衡离子,例如钠;和/或非离子型表面活性剂,例如TWEENTM、聚乙二醇(PGE)和PLURONICSTM。

[0673] 在某些实施方式中,药学上可接受的载体可以是无菌的液体,例如水和油,包括石油、动物、植物或合成来源的那些,例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油,等。水可以是载体,特别是当静脉内地施用药物组合物时。盐水溶液与葡萄糖和甘油水溶液也可以用作液体载体,特别是对于可注射的溶液。适和的药物赋形剂包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽芽、米、面粉、碳酸钙、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇、聚山梨酯-80等。所述组合物也可包含少量的湿润剂或乳化剂、或pH缓冲剂。这些组合物可以采取溶液、悬浮液、乳剂、片剂、药丸、胶囊、粉末、持续释放制剂等的形式。

[0674] 当前的公开的某些实施方式可以具有不同类型的载体,取决于它是将以固体、液体还是气雾剂形式施用,以及对于施用途例如注射它是否需要是无菌的。所述组合物可以被配制用于静脉内地、皮内地、穿表皮地、鞘内地、动脉内地、腹膜内地、鼻内地、阴道内地、直肠内地、肌肉内地、皮下地、粘膜地、口服地、表面地、局部地、通过吸入(例如,气雾吸入)、通过注射、通过输注、通过连续输注、通过直接浸浴靶细胞的局部灌注、通过导管、通过灌注、在脂质组合物(例如脂质体)中、或通过其他方法或上述的任何组合来施用,这将是本领域普通技术人员已知的(参见,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., 1990, 通过引用合并在本文中)。一般地,这样的组合物可以制备为液体溶液或混悬液;还可以制备适用于在注射之前添加液体制备溶液或混悬液的固体形式;以及,所述制品还可以被乳化。

[0675] 所述抗BTN1A1抗体或具有免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的其他分子可以以游离的碱性、中性或盐形式配制在组合物中。药学上可接受的盐包括加酸盐,例如,与蛋白性组合物的游离氨基酸形成的那些,或者其与无机酸,例如,盐酸或磷酸,或这样的有机酸如乙酸、草酸、酒石酸或扁桃酸形成。与游离羧基形成的盐也可以来自无机碱,例如,钠、钾、铵、钙或氢氧化铁;或这样的有机碱如异丙胺、三甲胺、2-乙氨基乙醇、组氨酸;或普鲁卡因等等。

[0676] 在进一步的实施方式中,本文提供的是具有脂质的药物组合物。脂质可以广泛地包括一类物质,其特征在于不溶于水和可用有机溶剂提取。实例包括含有长链脂肪族烃的化合物和它们的衍生物。脂质可以是天然发生的或合成的(即,由人设计或生产的)。脂质可以是生物物质。生物脂质是本领域公知的,包括例如,中性脂肪、磷脂、磷酸甘油酯、类固醇、萜烯、溶血脂、糖鞘脂、糖脂,硫酸酯,具有醚-和酯-连接的脂肪酸的脂质,可聚合的脂质,及其组合。还可以使用与本文特别描述的那些不同的、作为脂质本领域技术人员理解的化合物。

[0677] 本领域普通技术人员将熟悉用于将组合物分散在脂质运载体中的技术的范围。例如,抗体可以分散在含有脂质的溶液中、用脂质溶解、用脂质乳化、与脂质混合、与脂质组合、与脂质共价键合、作为混悬液含有在脂质中、含有或与胶粒团或脂质体混合,或另外通过本领域普通技术人员已知的任何方式与脂质或脂质结构缔合。所述分散可以或可以不引起脂质体形成。

[0678] 一般地,在单位剂型中分别地或混合地提供组合物的成分,例如,在密闭容器例如标明了活性试剂数量的安瓿瓶或者小袋中,作为冻干的粉末或无水的浓缩物。当通过输注施用组合物时,可用含有无菌的药学级水或盐水的输液瓶进行配药。当通过注射施用所述组合物时,可以提供灭菌注射水或盐水的安瓿瓶以便在施用前将成分混合。

[0679] 在每个治疗有用的组合物中活性成分的数量可以以这样的方式制备,从而在任何给定的化合物单位剂量中获得适合的剂量。例如,溶解度、生物利用率、生物半衰期、给药途径、产品货架寿命的因素以及其他药理学上的考虑可以是制备这种药物组合物的本领域技术人员预期的,因而,各种剂量和治疗方案是希望的。

[0680] 单位剂量是指适用于对象的物理上分离的单位,每个单位含有预定数量的药物组合物,经计算在与它的施用相关联时,即,适合的途径和治疗方案,产生上文讨论的期望的响应。根据治疗的次数和单位剂量,要施用的数量取决于期望的效果。施用给患者或对象的本实施方式的组合物的试剂剂量数可以通过物理和生理学因素,例如体重、年龄、健康、对象的性别、要治疗的疾病类型、疾病渗透的程度、早先的或并行的治疗介入、患者的自发病、施用途径以及特定治疗物质的效价、稳定性和毒性来确定。在其他非限制性实例中,剂量可以是每次施用约1微克/kg/体重、约5微克/kg/体重、约10微克/kg/体重、约50微克/kg/体重、约100微克/kg/体重、约200微克/kg/体重、约350微克/kg/体重、约500微克/kg/体重、约1毫克/kg/体重、约5毫克/kg/体重、约10毫克/kg/体重、约50毫克/kg/体重、约100毫克/kg/体重、约200毫克/kg/体重、约350毫克/kg/体重、约500毫克/kg/体重,到约1000毫克/kg/体重或更高,以及可从中得出的任何范围。在从此处列出的数字可得出的范围的非限制性实例中,根据上文描述的数字,可以使用约5毫克/kg/体重到约100毫克/kg/体重,约5微克/kg/体重到约500毫克/kg/体重的范围等。在任何情况下,负责施用的医师将确定组合物中活性成分的浓度以及对单个对象适合的剂量。

[0681] 本领域的普通技术人员将理解,本文描述的组合物不受治疗性制品的特别性质的限制。例如,这样的组合物可以与生理学地可耐受的液体、凝胶或固体载体、稀释剂和赋形剂一起在制剂中提供。这些治疗制品可以施用给哺乳动物用于兽医学用途,例如,用于家畜,以及与其他治疗试剂类似的方式在人类中的临床使用。一般地,治疗功效所需的剂量根据运用的类型和施用方式、以及个体对象的特别化需求而变化。施用给动物患者包括人类患者的组合物的实际剂量数量可以由物理和生理学因素决定,例如,体重、状况的严重度、要治疗的疾病类型、早先的或并行的治疗介入、患者的自发病、以及施用途径。取决于剂量和施用途径,优选剂量和/或有效量的施用次数可以根据对象的反应而变化。在任何情况下,负责施用的医师将确定组合物中活性成分的浓度以及对单个对象适合的剂量。

[0682] 5.4治疗用途和治疗方法

[0683] BTN1A1在癌细胞中特异性地和高度地表达。在某些实施方式中,本文提供的具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的分子在癌症治疗中的治疗用途。在某些实施方式中,这些分子结合表达BTN1A1的癌细胞并诱导免疫反应,引起这些癌细胞的破坏。本文提供的分子,包括抗BTN1A1抗体(例如,STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781或其人源化变体)增强癌细胞的T细胞依赖性凋亡并抑制癌细胞的增殖。

[0684] 本公开内容部分地基于令人惊讶的发现,BTN1A1和PD-L1的表达在某些癌症例如肺部鳞状细胞癌、前列腺腺癌、胰腺腺癌和肝细胞癌中是互相排斥的。参见,例如,实施例2,附图3A-D和附图4A-D。

[0685] 本公开内容进一步部分基于令人惊讶的发现,抗BTN1A1抗体在抗PD-1或抗PD-L1疗法有抗性或缺乏抗性的癌症治疗中可以是有效的。参见,例如,实施例5,附图7-10。

[0686] 在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法或所述抗PD-L1疗法包括抗PD-1或抗PD-L1抗体或抗体片段,或可溶的PD-1或PD-L1配体、或其Fc-融合蛋白(例如,AMP-224、PD-L2 Fc融合可溶受体)。

[0687] 在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法包括纳武单抗(Opdivo)、派姆单抗(Keytruda®)、匹迪珠单抗、AMP-514或AMP-224。

[0688] 在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法包括国际申请NO.PCT/US2016/64394中提供的抗PD-1抗体。

[0689] 在某些实施方式中,所述抗PD-L1疗法包括YW243.55.S70、MPD13280A、MEDI-4736、MSB-0010718C或MDX-1105。

[0690] 在某些实施方式中,所述抗PD-L1疗法包括以WO 2016/160792A1公开的国际申请NO.PCT/US2016/024691以及国际申请NO.PCT/US2017/024027中提供的抗体。

[0691] 因而,在一个方面,本文提供的是治疗对象中的抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法抗性或缺乏抗性的癌症的方法,包括向所述对象施用治疗有效量的包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子。

[0692] 在某些实施方式中,所述对象患有抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法抗性癌症。在某些实施方式中,所述对象患有抗PD-1疗法抗性癌症。在某些实施方式中,所述对象患有抗PD-L1疗法抗性癌症。

[0693] 在某些实施方式中,所述对象患有抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法难治性癌症。在某些实施方式中,所述对象患有抗PD-1疗法难治性癌症。在某些实施方式中,所述对象患有抗PD-L1疗法难治性癌症。

[0694] 在某些实施方式中,所述对象在用所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子治疗之前是首次治疗(例如,所述对象没有接受任何抗癌治疗)。在某些实施方式中,所述对象在用所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子治疗之前已经接受抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法以外的一种或更多种抗癌治疗(例如,化疗、放射疗法、手术或用其他靶向抗癌药物例如赫赛汀®(曲妥珠单抗)治疗)。在某些实施方式中,所述对象在用所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子治疗之前已经接受一种或更多种抗PD1疗法或抗PD-L1疗法。

[0695] 在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法抗性或缺乏抗性的癌症是肺部癌症或乳腺癌。在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法抗性或缺乏抗性的癌症是肺部癌症。在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法抗性或缺乏抗性的癌症是乳腺癌。在某些实施方式中,所述肺部癌症是Lewis肺癌。在某些实施方式中,所述乳腺癌是乳腺癌。

[0696] 在某些实施方式中,所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子胃肠外地施用。在某些实施方式中,所述分子包括抗BTN1A1二聚体抗体或其抗原结合片段。

[0697] 在某些实施方式中,所述治疗生产至少一个治疗效果,例如,肿瘤尺寸的降低、随时间的转移性病变的数量降低、完全响应、部分响应、或稳定的疾病。

[0698] 本文提供的具有免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子,包括抗BTN1A1抗体(例如,STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781或其人源化变体)可以引起BTN1A1进入溶酶体的内在化。因而,本文还提供的是使用本文提供的分子通过使细胞与缀合了化合物的本文提供的分子接触来将化合物递送进入表达BTN1A1的细胞的方法。所述化合物可以是本文描述的成像试剂、治疗药剂、毒素或放射性核素。所述化合物可以与抗BTN1A1抗体缀合。所述缀合物可以是本文描述的任何缀合物,例如,ADC。所述细胞可以是癌细胞。所述细胞还可以是包括癌细胞和正常细胞两者的细胞群体。由于癌细胞特异性和高度地表达BTN1A1,本文描述的分子可以用于实现向癌细胞而不是正常细胞的特异性药物递送。

[0699] 本文提供的具有免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子,包括抗BTN1A1抗体(例如,STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781或其人源化变体)可以调节对象中的免疫反应。本文提供的所述分子可以促进T细胞活化。本文提供的所述分子可以促进T细胞增殖。本文提供的所述分子可以提高细胞因子生产。本文提供的所述分子还可以增强表达BTN1A1的细胞的T细胞依赖性细胞凋亡或抑制表达BTN1A1的细胞的增殖。

[0700] 因而,本文提供的是通过施用有效量的本文描述的具有免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子,包括BTN1A1抗体(例如,STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781或其人源化变体)来调节对象中的免疫反应的方法。调节免疫反应可以包括(a)提高T细胞活化(例如,CD8+T细胞活化);(b)提高T细胞增殖;和/或(c)提高细胞因子生产。在某些实施方式中,所述方法进一步包括施用抗PD1疗法或抗PD-L1疗法。

[0701] 本文还提供的是通过使细胞接触有效量的具有免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的本文描述的分子,包括抗BTN1A1抗体(例如,STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781或其人源化变体)来增强表达BTN1A1的细胞的T细胞依赖性细胞凋亡的方法。本文还提供的是通过使细胞接触有效量的具有免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的本文描述的分子,包括抗BTN1A1抗体(例如,STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781或其人源化变体)来抑制表达BTN1A1的细胞的增殖的方法。所述细胞可以是癌细胞。在某些实施方式中,所述方法进一步包括施用抗PD1疗法或抗PD-L1疗法。

[0702] 在某些实施方式中,这些分子可以用于通过抑制BTN1A1在T细胞活化或增殖方面的抑制活性来治疗癌症。因而,本文提供的是这些分子通过抑制或阻断BTN1A1信号转导在上调对象的免疫系统方面的用途。在某些实施方式中,本文提供的是这些分子阻断BTN1A1结合T细胞的用途。

[0703] 在某些实施方式中,这些分子通过ADCC或CDC机制引起癌细胞的破坏。在某些实施方式中,这些分子被工程化以具有增强的ADCC活性。在某些实施方式中,这些分子被工程化以具有增强的CDC活性。例如,这些分子可以被工程化以具有与带有Fc受体的杀伤细胞的增强的相互作用。生产这样的工程化分子包括工程化的抗体或Fc融合蛋白的方法是本文描述

的以及本领域已知的。

[0704] 在另一个方面,本文提供的是一种杀死对抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法有抗性的癌细胞或抑制其增殖的方法,包括使所述细胞接触有效量的分子,所述分子包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段。

[0705] 在某些实施方式中,本文提供的是免疫特异性结合BTN1A1糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的分子,包括抗BTN1A1抗体、抗糖基化的BTN1A1抗体和抗BTN1A1二聚体抗体在过量表达BTN1A1的对象中治疗疾病或病症的用途。在某些实施方式中,所述对象中BTN1A1的表达水平高于参考水平。所述参考水平可以是健康个体的群体中BTN1A1的平均或中值表达水平。所述参考水平还可以通过样品群体的表达水平的统计分析来确定。

[0706] 在另一个方面,本文提供的是治疗癌症的方法,包括(i)从患有所述癌症的对象获得包括癌细胞的样品;(ii)测定所述样品中BTN1A1的水平;(iii)如果所述样品中BTN1A1的水平高于或等于BTN1A1参考水平,将所述对象诊断为可能响应包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子,和(iv)向所述对象施用治疗有效量的所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子。

[0707] 在另一个方面,本文提供的是治疗癌症的方法,包括(i)从患有所述癌症的对象获得包括癌细胞的样品;(ii)测定所述样品中PD-L1的水平;(iii)如果所述样品中PD-L1的水平低于或等于PD-L1参考水平,将所述对象诊断为可能响应包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子,和(iv)向所述对象施用治疗有效量的所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子。

[0708] 在另一个方面,本文提供的是治疗抗PD1疗法或抗PD-L1疗法抗性或难治性癌症的方法,包括(i)从患有所述抗PD1疗法或抗PD-L1疗法抗性或难治性癌症的对象获得包括癌细胞的样品;(ii)测定所述样品中BTN1A1的水平;(iii)如果所述样品中BTN1A1的水平高于或等于BTN1A1参考水平,将所述对象诊断为可能响应包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子,和(iv)向所述对象施用治疗有效量的所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子。

[0709] 在另一个方面,本文提供的是治疗抗PD1疗法或抗PD-L1疗法抗性或难治性癌症的方法,包括(i)从患有抗PD1疗法或抗PD-L1疗法抗性或难治性癌症的对象获得包括癌细胞的样品;(ii)测定所述样品中BTN1A1和/或PD-L1的水平;(iii)如果所述样品中BTN1A1的水平高于或等于BTN1A1参考水平,和/或如果所述样品中PD-L1的水平等于或低于PD-L1参考水平,将所述对象诊断为可能响应包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子,和(iv)向所述对象施用治疗有效量的所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子。

[0710] 在另一个方面,本文提供的是治疗癌症的方法,包括(i)从患有所述癌症的对象获得包括癌细胞的样品;(ii)测定所述样品中BTN1A1和/或PD-L1的水平;(iii)如果所述样品中BTN1A1的水平高于或等于BTN1A1参考水平,和/或如果所述样品中PD-L1的水平等于或低于PD-L1参考水平,将所述对象诊断为可能响应包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子,和(iv)向所述对象施用治疗有效量的所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子。

[0711] 在某些实施方式中,所述对象患有抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法抗性或缺乏反应性癌症。在某些实施方式中,所述对象患有抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法抗性癌症。在某些实施方式中,所述对象患有抗PD-1疗法抗性癌症。在某些实施方式中,所述对象患有抗PD-L1疗法抗性癌症。在某些实施方式中,所述对象患有抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法抗性或缺乏反应性癌症。在某些实施方式中,所述对象患有抗PD-1疗法抗性或缺乏反应性癌症。在某些实施方式中,所述对象患有抗PD-L1疗法抗性或缺乏反应性癌症。在某些实施方式中,所述对象患有抗PD-1疗法或缺乏反应性癌症。在某些实施方式中,所述对象患有抗PD-L1疗法或缺乏反应性癌症。在某些实施方式中,所述对象患有抗PD-1疗法或缺乏反应性癌症。在某些实施方式中,所述对象患有抗PD-L1疗法或缺乏反应性癌症。

[0712] 在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法抗性或缺乏反应性癌症是肺癌或乳腺癌。在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法抗性或缺乏反应性癌症是肺癌。在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法抗性或缺乏反应性癌症是乳腺癌。在某些实施方式中,所述肺癌是Lewis肺癌。在某些实施方式中,所述乳腺癌是乳腺癌。

[0713] 在某些实施方式中,所述对象患有至少部分地响应抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法的癌症。

[0714] 在某些实施方式中,所述BTN1A1在所述癌症中表达。在某些实施方式中,所述表达BTN1A1的癌症包括,例如,乳腺癌、神经内分泌的前列腺癌(NEPC)、弥漫性大B细胞淋巴瘤、黑色素瘤、来自国家癌症研究所癌症面板(NCI 60)的癌症、葡萄膜黑色素瘤、胰腺癌、卵巢癌、子宫癌、肺部腺癌、促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤、膀胱癌、结肠直肠癌、肺部鳞状细胞癌、肝部癌、肺部癌、胃部癌、胆管细胞癌、食道鳞状细胞癌、头颈部癌、肉瘤、前列腺癌、肝部癌、胰腺癌、嗜铬细胞瘤或副神经节瘤(PCPG)、宫颈癌、胶质瘤、或急性骨髓性白血病(AML)。

[0715] 在某些实施方式中,所述方法包括测定所述样品中BTN1A1的水平。在某些实施方式中,所述方法包括测定所述样品中PD-L1的水平。在某些实施方式中,所述方法包括测定所述样品中BTN1A1和PD-L1的水平。

[0716] 在某些实施方式中,如果所述样品中BTN1A1的水平高于或等于BTN1A1参考水平,将所述对象诊断为可能响应包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子。在某些实施方式中,如果所述样品中BTN1A1的水平高于BTN1A1参考水平,将所述对象诊断为可能响应包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子。

[0717] 在某些实施方式中,如果所述样品中PD-L1的水平低于或等于PD-L1参考水平,将所述对象诊断为可能响应包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子。在某些实施方式中,如果所述样品中PD-L1的水平低于PD-L1参考水平,将所述对象诊断为可能响应包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子。

[0718] 在某些实施方式中,如果BTN1A1的水平等于或高于BTN1A1参考水平,并且如果PD-L1的水平低于或等于PD-L1参考水平,所述对象被诊断为可能响应包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子。在某些实施方式中,如果BTN1A1的水平高于或等于BTN1A1参考水平,并且如果PD-L1的水平低于PD-L1参考水平,所述对象被诊断为可能响应包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子。在某些实施方式中,如果BTN1A1的水平高于BTN1A1参考水平,并且如果PD-L1的水平低于PD-L1参考水平,所述对象被诊断为可能响应包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子。

[0719] 所述样品可以是来自所述对象的任何固体或液体样品。

[0720] 在某些实施方式中,所述样品是液体活检样品。在某些实施方式中,本文提供的方法中使用的样品包括来自对象的体液。体液的非限制性实例包括血液(例如,全血)、血浆、羊水、房水、胆汁、盱眙、库珀氏液(cowper's fluid)、射精前液、乳糜、食糜、女性射出物、组织间隙液、淋巴、经液、乳汁、粘液、胸膜液、脓液、唾液、皮脂、精液、血清、汗、泪液、尿液、阴道润滑液、呕吐物、水、粪便、内部体液(包括大脑和脊髓周围的脑脊髓液)、滑液、细胞内液(细胞内部的液体)和玻璃体(眼球中的液体)。在某些实施方式中,所述样品是血液样品。所述血液样品可以使用常规技术获得,例如Innis et al, eds., PCR Protocols (Academic Press, 1990) 中描述的。白细胞可以使用常规技术或商业上可获得的试剂盒,例如RosetteSep试剂盒(Stein Cell Technologies, Vancouver, Canada)从血液样品中分离。白细胞的亚群,例如,单核细胞、B细胞、T细胞、单核细胞、粒细胞或淋巴细胞,可以使用常规技术进一步分离,例如磁活化的细胞分选(MACS) (Miltenyi Biotec, Auburn, California) 或荧光活化的细胞分选(FACS) (Becton Dickinson, San Jose, California)。

[0721] 在某些实施方式中,所述样品是固体活检样品。在某些实施方式中,当前的方法中使用的样品包括活检物(例如,肿瘤活检物)。所述活检物可以来自任何器官或组织,例如,皮肤、肝脏、肺、心脏、结肠、肾脏、骨髓、牙齿、淋巴结、毛发、脾脏、脑、乳房或其他器官。本领域技术人员已知的任何活检技术可以用于从对象分离样品,例如,开口活检、闭合活检、核心活检、切取活检、切除活检、或细针头穿刺活检。

[0722] 在某些实施方式中,所述样品是石蜡包埋的甲醛固定的组织样品。在某些实施方式中,所述样品是组织切片。在某些实施方式中,所述样品在组织阵列上提供。

[0723] 在某些实施方式中,所述生物标志物的水平通过测定所述生物标志物的蛋白质水平来测量。

[0724] 所述样品中BTN1A1或PD-L1的水平可以使用本领域已知的任何方法来分析。参见,例如,章节5.6(伴随诊断)。在某些实施方式中,测定所述样品中BTN1A1或PD-L1的水平可以包括分析BTN1A1或PD-L1核酸、或者BTN1A1或PD-L1蛋白的水平。例如,可以使用聚合酶链式反应(PCR)方法(例如,RT-PCR或Q-PCR)、基于核酸阵列的方法(例如,基因芯片)或核酸测序方法,例如下一代测序方法来分析BTN1A1或PD-L1核酸水平。BTN1A1或PD-L1蛋白质水平可以使用例如western印迹、ELISA、FACS、免疫组织化学方法来测定。BTN1A1或PD-L1的水平可以绝对定量的方式确定(例如,每单位组织重量的BTN1A1或PD-L1重量,或者每组织体积或每液体样品体积的摩尔量)。在某些实施方式中,BTN1A1或PD-L1水平按照相对的或半定量的方式确定(例如,在组织样品的不同区域中BTN1A1或PD-L1特异性染色的相对强度)。BTN1A1或PD-L1水平可以使用相同的方法或不同的方法独立地测定。在某些实施方式中,使用与荧光显微镜术或明视场显微镜检查相组合的免疫组织化学测定实体肿瘤样品的组织切片中的相对BTN1A1或PD-L1水平。

[0725] 在某些实施方式中,测定所述样品中BTN1A1和/或PD-L1的水平包括分析BTN1A1和/或PD-L1的细胞表面表达,例如,使用FACS分析或免疫细胞化学。

[0726] 在某些实施方式中,所述治疗生产至少一个治疗效果,例如,肿瘤尺寸的降低、随时间的转移性病变的数量降低、完全响应、部分响应、或稳定的疾病。

[0727] 在某些实施方式中,在向所述对象施用所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子之前使用从所述对象获得的对照样品来制备参考品,所述对照样品来自与所

述样品相同的来源。在某些实施方式中,使用获自不患有癌症的健康对象的对照样品来制备参考品,所述对照样品来自与所述样品相同的来源。在某些实施方式中,使用获自不患有癌症的一组健康对象的对照样品来制备参考品,所述对照样品来自与所述样品相同的来源。在某些实施方式中,使用获自患有癌症的第二对象的对照样品来制备参考品,所述对照样品来自与所述样品相同的来源。在某些实施方式中,使用获自患有癌症的一组对象的对照样品来制备参考品,所述对照样品来自与所述样品相同的来源。

[0728] 本文还提供的是具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体的抗原结合片段的分子的治疗用途,所述分子包括抗BTN1A1抗体、抗糖基化的BTN1A1抗体和抗BTN1A1二聚体抗体。在某些实施方式中,所述分子具有免疫特异性结合糖基化的BTN1A1的抗原结合片段。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N55、N215和/或N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N55处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N215处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合一个或更多个糖基化基序。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N55和N215处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N55和N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N55和N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N55、N215和N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合BTN1A1二聚体,例如,在所述BTN1A1二聚体的一个或更多个BTN1A1单体的位置N55、N215和N449的一个或更多处糖基化的BTN1A1二聚体。

[0729] 在某些实施方式中,本文提供的是具有抗原结合片段的分子的治疗用途,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合在位置N55、N215和/或N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合在位置N55处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合在位置N215处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合在位置N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段优先地结合一个或更多个糖基化基序。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合在位置N55和N215处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合在位置N215和N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合在位置N55和N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合在位置N55、N215和N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述糖基化的BTN1A1是BTN1A1二聚体。

[0730] 在某些实施方式中,本文提供的是具有抗原结合片段的分子的治疗用途,所述抗原结合片段相对于BTN1A1单体优先地结合BTN1A1二聚体。在某些实施方式中,所述BTN1A1二聚体是在所述BTN1A1二聚体的一个或更多个BTN1A1单体的位置N55、N215和N449的一个或更多处糖基化的。

所述抗原结合片段以相对非糖基化的BTN1A1所展现MFI更高的至少10倍的MFI结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以相对非糖基化的BTN1A1所展现MFI更高的至少15倍的MFI结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以相对非糖基化的BTN1A1所展现MFI更高的至少20倍的MFI结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以相对非糖基化的BTN1A1所展现MFI更高的至少25倍的MFI结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以相对非糖基化的BTN1A1所展现MFI更高的至少30倍的MFI结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以相对非糖基化的BTN1A1所展现MFI更高的至少40倍的MFI结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以相对非糖基化的BTN1A1所展现MFI更高的至少50倍的MFI结合糖基化的BTN1A1。

[0734] 在某些实施方式中,所述抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现MFI更高的至少两倍的MFI结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现MFI更高的至少五倍的MFI结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现MFI更高的至少10倍的MFI结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现MFI更高的至少15倍的MFI结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现MFI更高的至少20倍的MFI结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现MFI更高的至少30倍的MFI结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现MFI更高的至少40倍的MFI结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现MFI更高的至少50倍的MFI结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。

[0735] 在某些实施方式中,本文提供的是具有抗原结合片段的分子的治疗用途,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽在位置N55、N215和/或N449处的BTN1A1糖基化。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N55处的BTN1A1糖基化。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N215处的BTN1A1糖基化。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N449处的BTN1A1糖基化。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽BTN1A1的一个或更多个糖基化基序。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N55和N215处的BTN1A1糖基化。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N215和N449处的BTN1A1糖基化。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N55和N449处的BTN1A1糖基化。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N55、N215和N449处的BTN1A1糖基化。

[0736] 在某些实施方式中,本文提供的是具有抗原结合片段的分子的治疗用途,所述抗原结合片段包括如表2a-12b中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781的VH或VL结构域。在一个

实施方式中,所述分子可以具有抗原结合片段,所述抗原结合片段包括如表2a-12b中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778和STC2781的VH和VL结构域两者。在另一个实施方式中,本文提供的是具有抗原结合片段的分子的治疗用途,所述抗原结合片段包括一个或更多个VH CDR,所述VH CDR具有如表2a-12b中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781的VH CDR的任一个的氨基酸序列。在另一个实施方式中,所述分子可以具有抗原结合片段,所述抗原结合片段包括一个或更多个VL CDR,所述VL CDR具有如表2a-12b中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778和STC2781的VL CDR的任一个的氨基酸序列。在又一个实施方式中,所述分子可以具有抗原结合片段,所述抗原结合片段包括如表2a-12b中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778和STC2781的至少一个VH CDR和至少一个VL CDR。

[0737] 在某些实施方式中,本文提供的是具有抗原结合片段的分子的治疗用途,所述抗原结合片段竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文描述的BTN1A1表位。所述BTN1A1表位可以是STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781的表位。在某些实施方式中,本文提供的是具有抗原结合片段的分子的治疗用途,所述抗原结合片段免疫特异性结合本文描述的BTN1A1抗体的BTN1A1表位。所述BTN1A1表位可以是STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781的表位。

[0738] 5.4.1. 疾病和失调

[0739] 在某些实施方式中,本文提供的是所述抗体或其他分子介导细胞因子例如IFN- γ 的提高了的生产的用途。因而,本文提供的是这样的抗体或其他分子在治疗可以用细胞因子治疗的疾病和状况,例如卵巢癌症和其他形式的癌症中的用途。在某些实施方式中,本文提供的是所述抗体和其他分子在调节提高的T细胞(例如,CD8⁺ T细胞)活性或增殖方面的用途。因而,在某些实施方式中提供的是这样的抗体和其他分子在治疗可通过提高T细胞活性或增殖来治疗的疾病和状况例如癌症中的用途。在某些实施方式中,本文提供的是本文描述的所述抗体或其他分子介导提高的T细胞活性和提高的T细胞增殖两者的用途。

[0740] 免疫系统的上调在癌症治疗中是特别期望的。另外,BTN1A1在癌细胞中特异性地和高度地表达。本文描述的分子还可以结合癌细胞,并通过直接细胞毒性、或通过ADCC或CDC机制引起它们的破坏。因而,本文提供的是癌症治疗的方法。癌症是指由异常的不受控制的细胞生长引起的赘生物或肿瘤。癌症可以是原发性癌症或转移性癌症。

[0741] 在某些实施方式中,本文提供的是通过施用具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的分子治疗对象中的癌症的方法。所述治疗方法的癌包括任何恶性细胞类型,例如,在实体癌症或血液学癌症中存在的那些。示范性的实体肿瘤可以包括但不限于选自胰腺、结肠、盲肠、食道、胃、脑、头部、颈部、甲状腺的、胸腺、卵巢、肾脏、喉、肉瘤、肺、膀胱、黑素瘤、前列腺和乳腺的器官的肿瘤。示范性的血液癌症包括但不限于骨髓的肿瘤、T细胞或B细胞恶性肿瘤、白血病、淋巴瘤、胚细胞瘤、骨髓瘤,等。在某些实施方式中,所述方法进一步包括施用抗PD1疗法或抗PD-

L1疗法。

[0742] 在某些实施方式中,本文提供的是通过施用本文描述的具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的分子治疗对象中的癌症的方法,其中所述癌症可以是乳腺癌、神经内分泌的前列腺癌(NEPC)、弥漫性大B细胞淋巴瘤、黑色素瘤、来自国家癌症研究所癌症面板(NCI 60)的癌症、葡萄膜黑色素瘤、胰腺癌、卵巢癌、子宫癌、肺部腺癌、促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤、膀胱癌、结肠直肠癌、肺部鳞状细胞癌、肝部癌、肺部癌、胃部癌、胆管细胞癌、食道鳞状细胞癌、头颈部癌、肉瘤、前列腺癌、肝部癌、胰腺癌、嗜铬细胞瘤或副神经节瘤(PCPG)、宫颈癌、胶质瘤、或急性骨髓性白血病(AML)。用于治疗所述癌症的分子可以是本文描述的具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的任何分子。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)优先地结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N55、N215、N449或其任何组合处的BTN1A1糖基化。在某些实施方式中,用于治疗所述癌症的分子包括STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781。在某些实施方式中,所述方法进一步包括施用抗PD1疗法或抗PD-L1疗法。

[0743] 在某些实施方式中,本文提供的是通过施用本文描述的具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的分子治疗对象中的癌症的方法,其中所述癌症可以是肺部鳞状细胞癌、前列腺腺癌、胰腺腺癌或肝细胞癌。用于治疗肺部鳞状细胞癌、前列腺腺癌、胰腺腺癌或肝细胞癌的所述分子可以是本文描述的具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的任何分子。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)优先地结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N55、N215、N449或其任何组合处的BTN1A1糖基化。在某些实施方式中,用于治疗肺部鳞状细胞癌、前列腺腺癌、胰腺腺癌或肝细胞癌的分子包括STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781。在某些实施方式中,所述方法进一步包括施用抗PD1疗法或抗PD-L1疗法。

[0744] 在某些实施方式中,本文提供的是通过施用本文描述的具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的分子治疗对象中的癌症的方法,其中所述癌症是抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法抗性或非治疗性癌症。用于治疗抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法抗性或非治疗性癌症的分子可以是本文描述的具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体的抗原结合片段的任何分子。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)优先地结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述

抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N55、N215、N449或其任何组合处的BTN1A1糖基化。在某些实施方式中,用于治疗抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法抗性或缺乏治疗性癌症的分子包括STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781。在某些实施方式中,所述癌症是抗PD-1疗法抗性或缺乏治疗性癌症。在某些实施方式中,所述癌症是抗PD-L1疗法抗性或缺乏治疗性癌症。在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法抗性或缺乏治疗性癌症是乳腺癌或肺癌。在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法抗性或缺乏治疗性癌症是乳腺癌或Lewis肺癌。在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法抗性或缺乏治疗性癌症是乳腺癌。在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法抗性或缺乏治疗性癌症是Lewis肺癌。

[0745] 可以使用本文提供的方法治疗的癌症的进一步的实例包括但不限于恶性肿瘤、淋巴瘤、胚细胞瘤、肉瘤、白血病、鳞状细胞癌、肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肺部的腺癌和肺部的鳞状细胞癌、间皮瘤)、腹膜的癌症、肝细胞癌、胃部癌症(包括胃癌和胃肠间质瘤)、食道癌、胰腺癌、成胶质细胞瘤、宫颈癌、卵巢癌、肝部癌症、膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜或子宫癌、唾液腺癌、肾脏癌、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、各种类型的头颈部癌症、黑色素瘤、浅表传播的黑色素瘤、斑点恶性黑色素瘤、肢端雀斑痣性黑色素瘤、结节黑色素瘤、葡萄膜黑色素瘤、生殖细胞肿瘤(卵黄囊肿瘤、睾丸癌、恶性合胞体瘤)以及B细胞淋巴瘤(包括低级别/滤泡性非霍奇金淋巴瘤(NHL);小淋巴细胞(SL)NHL;中间级别/滤泡性NHL;中间级别弥漫性NHL;高级别免疫母细胞NHL;高级别成淋巴细胞性NHL;高级别小非核裂细胞NHL;大块体病NHL;套细胞淋巴瘤;AIDS相关淋巴瘤;和Waldenstrom's巨球蛋白血症)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、毛细胞白血病、多发性骨髓瘤、急性骨髓性白血病(AML)和慢性髓细胞白血病。

[0746] 所述癌症还可以为任何以下组织学类型:恶性赘生物;癌;未分化的癌;巨细胞和梭形细胞癌;小细胞癌;乳头状癌;鳞状细胞癌;淋巴上皮癌;基底细胞癌;毛母质癌;转移细胞癌;乳头状转移细胞癌;腺癌;恶性胃泌素瘤;胆管细胞癌;肝细胞癌;组合肝细胞癌和胆管细胞癌;小梁腺癌;腺样囊性癌;腺瘤性息肉中的腺癌;家族性结肠息肉的腺癌;实性癌;恶性类癌肿瘤;支气管肺泡腺癌;乳头状腺癌;嫌色细胞癌;嗜酸性粒细胞癌;嗜酸性腺癌;嗜碱性粒细胞癌;透明细胞腺癌;颗粒细胞癌;滤泡性腺癌;乳头状和滤泡状腺癌;非包膜性硬化癌;肾上腺皮质癌;子宫内膜样癌;皮肤附属癌;大汗腺癌;皮脂腺癌;琥珀酸腺癌;粘液表皮样癌;囊腺癌;乳头状囊腺癌;乳头状浆液性囊腺癌;粘液性囊腺癌;粘液腺癌;印戒细胞癌;浸润性导管癌;髓样癌;小叶癌;炎性癌;乳腺佩吉特病;腺泡细胞癌;腺鳞癌;腺癌伴鳞状化生;恶性胸腺瘤;恶性卵巢间质瘤;恶性卵泡膜细胞瘤;恶性颗粒细胞瘤;恶性成骨细胞瘤;足细胞癌;恶性睾丸间质细胞瘤;恶性脂质细胞瘤;恶性副神经节瘤;恶性乳腺外副神经节瘤;嗜铬细胞瘤;血管内皮瘤;恶性黑色素瘤;无黑色素性黑色素瘤;浅表传播的黑色素瘤;巨大色素痣中的恶性黑色素瘤;上皮样细胞黑色素瘤;恶性蓝色痣;肉瘤;纤维肉瘤;恶性纤维组织细胞瘤;粘液肉瘤;脂肪肉瘤;平滑肌肉瘤;横纹肌肉瘤;胚胎性横纹肌肉瘤;腺泡状横纹肌肉瘤;间质肉瘤;恶性混合瘤;苗勒管混合瘤;肾母细胞瘤;肝母细胞瘤;癌肉瘤;恶性间质瘤;恶性卵巢布伦纳氏瘤;恶性叶状肿瘤;滑膜肉瘤;恶性间皮瘤;无性细胞瘤;胚胎瘤;恶性畸胎瘤;恶性卵巢甲状腺瘤;恶性合胞体瘤;恶性中肾瘤;血管内皮瘤;恶性血管内皮瘤;皮肤多发性出血性肉瘤;恶性血管外皮瘤;淋巴管肉瘤;骨肉瘤;近皮质的骨肉

瘤;软骨肉瘤;恶性成软骨细胞瘤;间胚叶性软骨肉瘤;骨巨细胞瘤;尤因肉瘤;恶性牙源性肿瘤;造釉细胞性骨肉瘤;恶性成釉细胞瘤;造釉细胞性纤维肉瘤;恶性松果体瘤;脊索瘤;恶性胶质瘤;室管膜瘤;星形细胞瘤;原浆性星形细胞瘤;纤维型星形细胞瘤;成星形细胞瘤;成胶质细胞瘤;寡枝神经胶质细胞瘤;成少突神经胶质细胞瘤;原发性神经外胚层;小脑的肉瘤;节细胞神经母细胞瘤;成神经细胞瘤;成视网膜细胞瘤;嗅觉神经原发性肿瘤;恶性脑膜瘤;神经纤维肉瘤;恶性神经鞘瘤;恶性颗粒细胞肿瘤;恶性淋巴瘤;霍奇金病;霍奇金氏;类肉芽肿;小淋巴细胞的恶性淋巴瘤;大细胞、弥散性恶性淋巴瘤;滤泡性恶性淋巴瘤;蕈样真菌病;其他特定的非霍奇金淋巴瘤;恶性组织细胞病;多发性骨髓瘤;肥大细胞肉瘤;免疫增生性小肠病;白血病;淋巴细胞性白血病;浆细胞性白血病;红白血病;淋巴肉瘤细胞性白血病;骨髓性白血病;嗜碱性细胞白血病;嗜酸粒性白血病;单核细胞性白血病;肥大细胞白血病;巨核细胞白血病;骨髓肉瘤;和毛细胞白血病。

[0747] 在某些实施方式中,本文提供的是通过施用本文描述的具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的分子治疗对象中的癌症的方法,其中所述癌症是肺部癌症、前列腺癌症、胰腺癌症、卵巢癌症、肝部癌症、头颈部癌症、乳腺癌或胃部癌症。在某些实施方式中,本文提供的是通过施用本文描述的具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的分子治疗对象中的癌症的方法,其中所述癌症可以是肺部癌症。所述肺部癌症可以是非小细胞肺癌(NSCLC)。所述肺部癌症可以是小细胞肺癌(SCLC)。所述NSCLC可以是鳞状NSCLC。用于治疗肺部癌症的所述分子可以是本文描述的具有免疫特异性结合BTN1A1或糖基化的BTN1A1的抗原结合片段的任何分子。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N55、N215、N449或其任何组合处的BTN1A1糖基化。在某些实施方式中,用于治疗肺部癌症的分子是STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781。在某些实施方式中,用于治疗NSCLC的分子包括STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781。在某些实施方式中,用于治疗鳞状NSCLC的分子包括STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781。在某些实施方式中,所述方法进一步包括施用抗PD1疗法或抗PD-L1疗法。

[0748] 在某些实施方式中,本文提供的是通过施用本文描述的具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的分子治疗对象中的癌症的方法,其中所述癌症可以是前列腺癌症。用于治疗前列腺癌症的分子可以是本文描述的具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体的抗原结合片段的任何分子。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)优先地结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N55、N215、N449或其任何组合处的BTN1A1糖基化。在某些实施方式中,用于治疗前列腺癌症的分子包括STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781。在某些实施方式中,所述方法进一步包括施用抗PD1疗法或抗PD-L1疗法。

[0749] 在某些实施方式中,本文提供的是通过施用本文描述的具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的分子治疗对象中的癌症的方法,其中所述癌症可以是胰腺癌症。用于治疗胰腺癌症的分子可以是本文描述的具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体的抗原结合片段的任何分子。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)优先地结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N55、N215、N449或其任何组合处的BTN1A1糖基化。在某些实施方式中,用于治疗胰腺癌症的分子包括STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781。在某些实施方式中,所述方法进一步包括施用抗PD1疗法或抗PD-L1疗法。

[0750] 在某些实施方式中,本文提供的是通过施用本文描述的具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的分子治疗对象中的癌症的方法,其中所述癌症可以是卵巢癌症。用于治疗卵巢癌症的分子可以是本文描述的具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的任何分子。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)优先地结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N55、N215、N449或其任何组合处的BTN1A1糖基化。在某些实施方式中,用于治疗卵巢癌症的分子包括STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781。在某些实施方式中,所述方法进一步包括施用抗PD1疗法或抗PD-L1疗法。

[0751] 在某些实施方式中,本文提供的是通过施用本文描述的具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的分子治疗对象中的癌症的方法,其中所述癌症可以是肝部癌症。用于治疗肝部癌症的分子可以是本文描述的具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的任何分子。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)优先地结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N55、N215、N449或其任何组合处的BTN1A1糖基化。在某些实施方式中,用于治疗肝部癌症的分子包括STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781。在某些实施方式中,所述方法进一步包括施用抗PD1疗法或抗PD-L1疗法。

[0752] 在某些实施方式中,本文提供的是通过施用本文描述的具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的分子治疗对象中的癌症的方法,其中所述癌症可以是头颈部癌症。用于治疗头颈部癌症的分子可以是本文描述的具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体

(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的任何分子。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)优先地结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N55、N215、N449或其任何组合处的BTN1A1糖基化。在某些实施方式中,用于治疗头颈部癌症的分子包括STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781。在某些实施方式中,所述方法进一步包括施用抗PD1疗法或抗PD-L1疗法。

[0753] 在某些实施方式中,本文提供的是通过施用本文描述的具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的分子治疗对象中的癌症的方法,其中所述癌症可以是乳腺癌。用于治疗乳腺癌的分子可以是本文描述的具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的任何分子。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)优先地结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N55、N215、N449或其任何组合处的BTN1A1糖基化。在某些实施方式中,用于治疗乳腺癌的分子包括STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781。在某些实施方式中,所述方法进一步包括施用抗PD1疗法或抗PD-L1疗法。

[0754] 在某些实施方式中,本文提供的是通过施用本文描述的具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的分子治疗对象中的癌症的方法,其中所述癌症可以是胃部癌症。用于治疗胃部癌症的分子可以是本文描述的具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的任何分子。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)优先地结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N55、N215、N449或其任何组合处的BTN1A1糖基化。在某些实施方式中,用于治疗胃部癌症的分子包括STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781。在某些实施方式中,所述方法进一步包括施用抗PD1疗法或抗PD-L1疗法。

[0755] 用于治疗癌症的分子可以是本文描述的具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的任何分子。在某些实施方式中,所述抗原结合片段相对于非糖基化的BTN1A1优先地结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以小于相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 的一半的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以小于相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 至少2倍的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以小于相对非糖基化的BTN1A1所展现 K_D 至少5倍的 K_D 结合糖基化的BTN1A1。在某些实施方式

[illegible]

BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现MFI更高的至少五倍的MFI结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现MFI更高的至少10倍的MFI结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现MFI更高的至少15倍的MFI结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现MFI更高的至少20倍的MFI结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现MFI更高的至少30倍的MFI结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现MFI更高的至少40倍的MFI结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述抗原结合片段以相对BTN1A1单体(例如,糖基化的BTN1A1单体)所展现MFI更高的至少50倍的MFI结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。

[0756] 在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性遮蔽位置N55、N215、N449或其任何组合处的BTN1A1糖基化。

[0757] 在某些实施方式中,对于癌症治疗有用的分子是STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781。

[0758] 在某些实施方式中,所述方法进一步包括施用抗PD1疗法或抗PD-L1疗法。

[0759] 5.4.2. 施用方法

[0760] 本文提供的还有通过向有需要的患者施用治疗有效量的本文提供的抗体或分子、作为抗肿瘤药剂使用具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的所述抗BTN1A1抗体或其他分子的方法。在某些实施方式中,所述患者是癌症患者。

[0761] 各种递送系统也是已知的,可以用于施用具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的所述抗BTN1A1抗体或其他分子、或相关的药物组合物,例如,封装在脂质体、微粒、微囊中、能够表达所述抗体或融合蛋白的重组细胞、受体介导的内吞作用(参见,例如,Wu and Wu,1987, J.Biol.Chem.262:4429-4432)、作为逆转录病毒或其他载体的一部分构建核酸,等。

[0762] 本文提供的施用方法包括但不限于,注射,如通过胃肠外施用(例如,真皮内的、肌肉内的、腹膜内的、静脉内的和皮下的)、硬膜外的和粘膜的(例如,鼻内的和口腔途径)。在某些实施方式中,本文提供的抗体、其他分子或药物组合物肌内地、静脉内地、皮下地、静脉内地、腹膜内地、口服地、肌肉内地、皮下地、腔内地、穿表皮地或表皮地施用。可以通过任何便利的途径施用所述组合物,例如,通过输注或弹丸注射,通过上皮或粘膜皮肤内层(例如,口腔粘膜、直肠和肠粘膜,等)的吸收,并且可以与其他生物活性试剂一同施用。施用可以是全身性或局部的。此外,也可以采用肺部施用,例如,通过使用吸入器或喷雾器,和具有雾化试剂的制剂。参见,例如,美国专利Nos.6,019,968;5,985,20;5,985,309;5,934,272;5,874,064;5,855,913;5,290,540;和4,880,078;以及PCT公开Nos.WO 92/19244;WO 97/32572;WO 97/44013;WO 98/31346;和WO 99/66903;所有这些通过引用以它们的整体合并并在本文中。在某些实施方式中,本文提供的抗体、其他分子或药物组合物局部地施用到需要

治疗的区域,这可以通过例如局部输注、通过注射、或通过植入物的方式来实现,所述植入物是多孔的、无孔的或凝胶状的材料,包括膜,例如,弹性膜或纤维。在某些实施方式中,当施用本文描述的抗体或其他分子时,注意使用抗体或其他分子不吸收的材料。

[0763] 在某些实施方式中,本文提供的人源化或嵌合抗体被配制在脂质体中用于靶向递送。脂质体是密封了水相、包含同心方向的磷脂双层的泡囊。脂质体一般具有各种类型的脂质、磷脂和/或表面活性剂。脂质体的组分通常排列成双分子层结构,类似于生物膜的脂质分布。部分地由于它们的生物相容性、低免疫原性和低毒性,脂质体可能是有用的递送运载体。制备脂质体的方法是本领域已知的以及是本文提供的,参见,例如,pstein et al, 1985,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,82:3688;Hwang et al,1980Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 77:4030-4;美国专利Nos.4,485,045和,544,545;所有这些通过引用以它们整体合并在本文中。

[0764] 本文提供的还有制备具有延长的血清半衰期,即增强的循环时间的脂质体的方法,例如,在美国专利No.5,013,556中公开的那些。在某些实施方式中,本文提供的方法中使用的脂质体不从循环中快速清除,即,不被单核吞噬细胞系统(MPS)摄入。本文提供的还有空间(sterically)稳定的脂质体,其使用本领域技术人员已知的常见方法制备。空间稳定的脂质体可含有具有庞大且高度柔性的亲水部分的脂质组分,其降低脂质体与血清蛋白的不希望的反应,降低与血清组分的调理作用并降低MPS的识别。可以使用聚乙二醇制备空间稳定的脂质体。对于制备脂质体和空间稳定的脂质体,参见,例如,Bendas et al, 2001BioDrugs,15(4):215-224;Allen et al,1987FEBSLett.223:42-6;Klibanov et al, 1990FEBS Lett,268:235-7;Blum et al,1990,Biochim.Biophys.Acta.,1029:91-7; Torchilin et al,1996,J.Liposome Res.6:99-116;Litzinger et al.,1994, Biochim.Biophys.Acta,1190:99-107;Maruyama et al,1991,Chem.Pharm.Bull,39:1620-2;Klibanov et al,1991,Biochim Biophys Acta,1062:142-8;Allen et al,1994, Adv.DrugDeliv.Rev,13:285-309,通过引用以它们整体合并在本文中。

[0765] 本文提供的还有适合于靶向特定器官,参见例如美国专利No.4,544,545,或适合于靶向特定细胞,参见例如美国专利公开No.2005/0074403的脂质体,通过引用以它们整体合并在本文中。可以通过反相蒸发法,用包括磷脂酰胆碱、胆固醇和PEG衍生的磷脂酰乙醇胺(PEG-PE)的脂质组合物来产生在本文提供的组合物和方法中特别有用的脂质体。可以通过规定孔径大小的过滤材料挤出脂质体来产生具有期望直径的脂质体。在某些实施方式中,具有抗原结合片段的分子,例如F(ab')可以使用早先描述的方法缀合到脂质体,例如, Martin et al,1982,J.Biol.Chem.257:286-288,通过引用以其整体合并在本文中。

[0766] 本文描述的人源化或嵌合抗体还可以被配制为免疫脂质体。免疫脂质体是指一种脂质体组合物,其中抗体或其片段共价地或非共价地连接到所述脂质体表面。将抗体连接到脂质体表面的化学是本领域已知的,参见,例如,美国专利No.6,787,153;Allen et al, 1995,Stealth Liposomes,Boca Roton:CRC Press,233-44;Hansen et al,1995, Biochim.Biophys.Acta,1239:133-144,通过引用以它们整体合并在本文中。在某些实施方式中,在本文提供的方法和组合物中使用的免疫脂质体被进一步空间稳定化。在某些实施方式中,本文描述的人源化抗体共价地或非共价地连接到疏水的锚,所述锚稳定地根植于脂质体的脂质双分子层中。疏水锚的实例包括但不限于磷脂,例如,磷脂酰乙醇胺(PE)、

磷脂酰肌醇 (PI)。为了实现抗体与疏水性锚之间的共价连接,可以使用任何本领域已知的生物化学策略,参见,例如,J.Thomas August ed.,1997,Gene Therapy:Advances in Pharmacology,Volume 40,Academic Press,San Diego,Calif,p.399-435,通过引用以它们的整体合并在本文中。例如,抗体分子上的功能基团可以与缔合于脂质体的疏水性锚上的活性基团反应,例如,抗体上的赖氨酸侧链的氨基基团可以与用水溶性碳二亚胺活化的、脂质体缔合的N-戊二酰磷脂酰乙醇胺偶联;或还原抗体的硫醇基团可以通过硫醇反应性锚,例如吡啶基巯基丙酰基磷脂酰乙醇胺与脂质体偶联。参见,例如,Dietrich et al,1996,Biochemistry,35:1100-1105;Loughrey et al,1987,Biochim.Biophys.Acta,901:157-160;Martin et al,1982,J.Biol.Chem.257:286-288;Martin et al,1981,Biochemistry,20:4429-38,通过引用以它们的整体合并在本文中。具有抗BTN1A1抗体或具有免疫特异性结合BTN1A1或糖基化的BTN1A1的抗原结合片段的其他分子的免疫脂质体制剂作为治疗试剂是特别有效的,因为它们将活性成分递送到靶细胞(即,包括所述抗体要结合的受体的细胞)的细胞质。在某些实施方式中,所述免疫脂质体可以具有提高的血液中半衰期、特异性地靶向细胞以及可以被内在化于靶细胞的细胞质中,从而避免内溶酶体途径的治疗试剂损失或降解。

[0767] 本文提供的免疫脂质体组合物可以具有一种或更多种成泡囊脂质、本发明的抗体或其他分子或其片段或衍生物,以及,任选的,亲水性聚合物。成泡囊脂质可以是具有两个烃链的脂质,例如,酰基链和极性的头部基团。成泡囊脂质的实例包括磷脂,例如,磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酸、磷脂酰肌醇、神经磷脂和糖脂,例如,脑苷脂类、神经节苷脂类。在本文提供的制剂中有用的其他脂质是本领域技术人员已知的,被涵盖在本说明书中。在某些实施方式中,所述免疫脂质体组合物进一步包括亲水性聚合物,例如,聚乙二醇和神经节苷脂GM1,其提高了脂质体的血清半衰期。将亲水性聚合物缀合到脂质体的方法是本领域公知的,被涵盖在本说明书之内。其他示范性的免疫脂质体和制备它们的方法可以在以下中找到,例如,美国专利申请公开No.2003/0044407;PCT国际公开No.WO 97/38731,Vingerhoads et al,1994,Immunomethods,4:259-72;Maruyama,2000,Biol.Pharm.Bull.23(7):791-799;Abra et al,2002,Journal of Liposome Research,12(1&2):1-3;Park,2002,Bioscience Reports,22(2):267-281;Bendas et al,2001BioDrugs,14(4):215-224,J.Thomas August ed.,1997,Gene Therapy:Advances in Pharmacology,Volume 40,Academic Press,San Diego,Calif,p.399-435;所有这些通过引用以它们整体合并在本文中。

[0768] 本文提供的还有通过向患者施用具有免疫特异性结合BTN1A1、特定糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的抗BTN1A1抗体或其他分子的单位剂量来治疗癌症患者的方法。单位剂量是指适合于作为对象的单元剂量的物理上离散的单位,每个单元含有与需要的稀释剂即载体或运载体相关联的预定数量的活性物质,其被计算产生期望的治疗效果。

[0769] 所述抗体、分子或组合物按照与所述剂量制剂相容的方式、以治疗有效量施用。要施用的数量取决于要治疗的对象、对象的系统利用活性成分的能力、以及期望的治疗效果程度。需要施用的活性成分的精确数量取决于医师的判断并且对于每个个体对象是特定的。然而,全身性应用的适合的剂量范围是本文公开的,取决于施用途径。开始和强化施用

的适合的方式也是期待的,一般包括起始的施用,以及之后以一个或多个小时的间隔时间通过随后的注射或其他施用重复给药。示范性的多次施用是本文描述的,对于维持多肽或抗体的持续高血清水平和组织水平是有用的。做为另一种选择,足以将血液中的浓度维持在体内治疗指定的范围的连续静脉内输注是期待的。

[0770] 治疗有效量是计划实现期望的效果的预定数量。一般地,剂量将取决于患者的年龄、状况、性别和疾病程度而变化,可以由本领域技术人员确定。在有任何并发症的情况下,剂量可以由独立的医师来调整。

[0771] 在某些实施方式中,本文提供的抗体、分子或药物组合物被包装在密闭容器中,例如,安瓿瓶或小瓶。在一个实施方式中,本文提供的抗体、分子或药物组合物作为干燥的灭菌冻干粉剂或无水浓缩物在密闭容器中提供,可以用例如水或盐水重构到适当的浓度向对象施用。在某些实施方式中,本文提供的抗体、分子或药物组合物以至少5mg,更优选的至少10mg、至少15mg、至少25mg、至少35mg、至少45mg、至少50mg或至少75mg的单位剂量作为干燥的灭菌冻干粉剂在密闭容器中提供。本文提供的冻干的抗体、分子或药物组合物应当在2°C到8°C之间保存在它们的原始容器中,应当在重构后12小时之内,优选的6小时内、5小时内、3小时内或1小时内施用。在可选择的实施方式中,本文提供的抗体、分子或药物组合物以液体形式在标明了所述抗体、分子或药物组合物的数量和浓度的密闭容器中提供。在某些实施方式中,本文提供的抗体、分子或药物组合物的液体形式以至少1mg/ml,更优选的至少2.5mg/ml、至少5mg/ml、至少8mg/ml、至少10mg/ml、至少15mg/kg、至少25mg/ml、至少50mg/ml、至少100mg/ml、至少150mg/ml、至少200mg/ml在密闭容器中提供。

[0772] 在制剂中采用的准确剂量也将取决于给药途径、状况的严重度,并且应当根据医师的判断和每个患者的情况来决定。有效的剂量可以来源于体外或动物模型测试系统的剂量反应曲线推断。对于具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的抗BTN1A1抗体或其他分子,施用给患者的剂量一般是0.01mg/kg到100mg/kg患者体重。在某些实施方式中,向患者施用的剂量在0.01mg/kg到20mg/kg、0.01mg/kg到10mg/kg、0.01mg/kg到5mg/kg、0.01到2mg/kg、0.01到1mg/kg、0.01mg/kg到0.75mg/kg、0.01mg/kg到0.5mg/kg、0.01mg/kg到0.25mg/kg、0.01到0.15mg/kg、0.01到0.10mg/kg、0.01到0.05mg/kg或0.01到0.025mg/kg患者体重之间。特别地,向患者施用的剂量可以是0.2mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、6mg/kg或10mg/kg。预计低至0.01mg/kg的剂量显示明显的药效。预计0.10-1mg/kg的剂量水平是最合适的。预计更高的剂量(例如,1-30mg/kg)也是有活性的。一般地,由于对外源多肽的免疫反应,人类抗体在人体内比来自其他物种的抗体具有更长的半衰期。因而,更低剂量的人类抗体和更低频率的施用可能是实际的。进一步的,通过修饰例如脂质化来增强抗体的摄取和组织穿透性,可以降低本文提供的抗体或其他分子的施用剂量和频率。

[0773] 在又一个实施方式中,组合物可以在控释或持续释放系统中递送。本领域技术人员已知的任何技术可以用于产生具有本文提供的一种或更多种抗体、分子或药物组合物的持续释放制剂。参见,例如,美国专利No.4,526,938;PCT公开W0 91/05548;PCT公开W0 96/20698;Ning et al,Radiotherapy&Oncology 39:179-189(1996),Song et al,PDA Journal of Pharmaceutical Science&Technology 50:372-397(1995);Cleek et al,Pro.Int'l.Symp.Control.Rel.Bioact.Mater.24:853-854(1997);和Lam et al,

Proc.Int'l.Symp.Control Rel.Bioact.Mater.24:759-760 (1997);所有这些通过引用以它们整体合并在本文中。在一个实施方式中,泵可以用于控制释放系统(参见Langer, supra;Sefton,1987,CRC Crit.RefBiomed.Eng.14:20;Buchwald et al,1980,Surgery 88:507;和Saudek et al,1989,iV.Engl.J.Med.321:574)。在另一个实施方式中,聚合材料可以用于实现抗体或多肽的控制释放(参见例如,Medical Applications of Controlled Release,Langer and Wise(eds.),CRC Pres.,Boca Raton,Fla.(1974);Controlled Drug Bioavailability,Drug Product Design and Performance,Smolen and Ball(eds.), Wiley,New York(1984);Ranger and Peppas,1983,J.,Macromol.Sci.Rev.Macromol Chem.23:61;see also Levy et al,1985,Science 228:190;During et al,1989, Ann.Neurol.25:351;Howard et al,1989,J.Neurosurg 71:105);美国专利No.5,679,377;美国专利No.5,916,597;美国专利No.5,912,015;美国专利No.5,989,463;美国专利No.5,128,326;PCT公开No.WO 99/15154;和PCT公开No.WO 99/20253);所有这些通过引用以它们整体合并在本文中。

[0774] 可以用于持续释放制剂的聚合物的实例包括但不限于,聚(-羟基甲基丙烯酸乙酯)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸)、聚(乙烯-co-乙基醋酸酯)、聚(甲基丙烯酸)、聚乙交酯(PLG)、聚酐、聚(N-乙基吡咯烷酮)、聚(乙烯醇)、聚丙烯酰胺、聚(乙二醇)、聚交酯(PLA)、聚(交酯-co-乙交酯)(PLGA)和聚原酸酯。在又一个实施方式中,控制释放系统可以放置于接近治疗目标(例如,肺部),因而仅需要全身剂量的一部分(参见,例如,Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol.2, pp.115-138 (1984))。在另一个实施方式中,根据Dunn等(参见美国专利No.5,945,155)使用作为控释植入物有用的聚合组合物,通过引用以其整体合并在本文中。基于来自聚合物系统的生物活性材料的原位控制释放的治疗效果,植入一般可以在需要治疗的患者体内的任何地方进行。

[0775] 在另一个实施方式中,使用非聚合的持续释放系统,其中对象体内的非聚合的植入物被用作药物递送系统。在植入体内之时,植入物的有机溶剂将从组合物中消散、分散或浸出到周围的组织液,非聚合材料将逐渐地凝结或沉淀来形成固体的、多微孔的基质(参见美国专利No.5,888,533)。在Langer的综述(1990,Science 249:1527-1533)中讨论了其他控释系统。本领域技术人员已知的任何技术可以用于产生包括本文提供的一种或更多种治疗试剂的持续释放制剂。参见,例如,美国专利No.4,526,938;国际公开No.WO 91/05548和WO 96/20698;Ning et al,1996,Radiotherapy&Oncology 39:179-189;Song et al,1995, PDA Journal of Pharmaceutical Science&Technology 50:372-397;Cleek et al,1997, Proc.Int'l.Symp.Control Rel.Bioact.Mater.24:853-854;以及Lam et al,1997, Proc.Int'l.Symp.Control Rel.Bioact.Mater.24:759-760;所有这些通过引用以它们整体合并在本文中。

[0776] 本文提供的还有实施方式,其中所述组合物具有编码本文提供的抗体或其他分子的核酸,其中所述核酸可以被体内施用以促进它编码的抗体或多肽的表达,通过将它构建为适合的核酸表达载体的部分,并施用它使得它成为细胞内的,例如,通过使用逆转录病毒载体(参见美国专利No.4,980,286),或通过直接注射,或通过使用微粒轰击(例如,基因枪; Biolistic,Dupont),或用脂质或细胞表面受体或转染试剂覆盖,通过与已知进入核中的同源框样肽连接来施用(参见例如Joliot et al,1991,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 88:1864-

1868)。做为另一种选择,可以通过同源重组将核酸细胞内地导入并掺入宿主细胞DNA中用于表达。

[0777] 此外,使用治疗有效量的本文提供的抗体、其他分子或药物组合物治疗对象可以包括单次治疗或一系列的治疗。期待的是本文提供的抗体、分子或药物组合物可以全身地或局部地施用来治疗疾病,例如,抑制患有局部进展或转移癌症的癌症患者内的肿瘤细胞生长或杀死癌细胞。可以静脉内地、鞘内地和/或腹膜内施用它们。它们可以单独地或与抗增殖药物组合地施用。在一个实施方式中,施用它们以在手术或其他操作之前降低患者的癌症负荷。做为另一种选择,可以在手术之后施用它们以确保任何残余的癌症(例如,手术未能除去的癌症)不存活。在某些实施方式中,可以在原发癌症的缓解之后施用它们以预防转移。

[0778] 5.5组合治疗

[0779] 本文还提供的是组合物和方法,其包括与第二疗法组合地向有需要的对象施用具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的抗BTN1A1抗体(包括抗糖基化的BTN1A1抗体和抗BTN1A1二聚体抗体)或其他分子。在某些实施方式中,所述对象是癌症患者,所述第二疗法是抗癌疗法或抗超量增殖疗法。

[0780] 在某些实施方式中,包括施用本文提供的所述抗体或其他分子的组合物和方法,当与另一种抗癌疗法或抗超量增殖疗法组合使用时,可以增强所述其他抗癌疗法或抗超量增殖疗法的治疗效果。因而,本文描述的方法和组合物可以与第二疗法组合提供以实现期望的效果,例如,杀死癌细胞、抑制细胞的超量增殖和/或抑制癌症转移。

[0781] 在某些实施方式中,所述第二疗法具有直接细胞毒性作用,例如,化疗、靶向疗法、冷冻疗法、高温疗法、光动力学疗法、高强度聚焦超声(HIFU)疗法、放疗或手术疗法。所述靶向疗法可以是生物学靶向疗法或小分子靶向疗法。在其他实施方式中,所述第二疗法不具有直接细胞毒性作用。例如,所述第二疗法可以是上调免疫系统而没有直接的细胞毒性效果的试剂。

[0782] 所述第二疗法可以是抗PD1疗法或抗PD-L1疗法。

[0783] 因而,在另一个方面,本文提供的是一种治疗对象中的癌症的方法,包括向所述对象施用治疗有效量的包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子,以及治疗有效量的抗PD-1疗法和/或抗PD-L1疗法。

[0784] 在某些实施方式中,所述方法包括施用抗PD-1疗法。在某些实施方式中,所述方法包括施用抗PD-L1疗法。在某些实施方式中,所述方法包括施用抗PD-1疗法和抗PD-L1疗法。

[0785] 在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法或所述抗PD-L1疗法包括抗PD-1或抗PD-L1抗体或抗体片段、或可溶的PD-1或PD-L1配体、或其Fc融合蛋白。

[0786] 在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法包括纳武单抗(Opdivo)、派姆单抗(Keytruda)、匹迪珠单抗、AMP-514、AMP-224或其组合。

[0787] 在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法包括国际申请NO.PCT/US2016/64394中提供的抗PD-1抗体。

[0788] 在某些实施方式中,所述抗PD-L1疗法包括YW243.55.S70、MPD13280A、MEDI-4736、MSB-0010718C、MDX-1105或其组合。

[0789] 在某些实施方式中,所述抗PD-L1疗法包括以WO 2016/160792A1公开的国际申请NO.PCT/US2016/024691以及国际申请NO.PCT/US2017/024027中提供的抗体。

[0790] 在某些实施方式中,所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子与所述抗PD-1疗法和/或抗PD-L1疗法被配制在一起。

[0791] 在某些实施方式中,所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子与所述抗PD-1疗法和/或抗PD-L1疗法分开配制。

[0792] 在某些实施方式中,所述包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子与所述抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法在同一时间独立地施用或在时间间隔内分开施用,任选地继之以一个或更多个重复给药循环。

[0793] 在某些实施方式中,所述治疗产生选自以下的至少一个治疗效果:肿瘤尺寸的降低、随时间的转移性病变的数量降低、完全响应、部分响应、和稳定的疾病。

[0794] 本文提供的是方法,其包括与第二疗法或额外的疗法(例如,抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法)组合地向有需要的对象施用具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的所述抗BTN1A1抗体或其他分子。本文提供的所述抗体、其他分子或药物组合物可以相对于所述第二抗癌疗法在之前、期间、之后或以各种组合来施用。所述施用的间隔可以是同时到数分钟到数天或数周。在其中本文描述的所述抗体或其他分子与抗癌剂独立地提供给患者的实施方式中,一般应确保每次递送的时间之间不超出显著的时间段,使得两种化合物仍能对患者发挥有益的组合效果。在这种情况下,期待的是,可以在相互间约12到24或72小时内向患者提供本文提供的所述抗体或其他分子与第二抗癌疗法,更特别地,在相互间6-12小时之内。在某些情况下,治疗的时间周期可以显著地扩展,其中在各个施用之间经过几天(2、3、4、5、6或7天)到几周(1、2、3、4、5、6、7或8周)。

[0795] 在某些实施方式中,疗程将持续1-90天或更久(这一范围包括间隔的天数)。期待的是,一种试剂可以在第1天到第90天(这个范围包括间隔的天数)的任一天或其任何组合给予,另一种试剂在第1天到第90天(这个范围包括间隔的天数)的任一天或其任何组合给予。在一天内(24小时),可以给予患者所述试剂的一次或多次施用。此外,在疗程之后,期待的是有一不施用抗癌治疗的时间期。这一时间期可以持续1-7天,和/或1-5周,和/或1-12个月或更久(这一范围包括间隔的天数),取决于患者的状况,例如,他们的预后、力量、健康,等。根据需要可以重复治疗周期。

[0796] 可以采用各种组合。以下列出的是一些实施例,本文描述的抗BTN1A1抗体或其他分子为“A”,第二抗癌疗法(例如,抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法)为“B”:A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B A/B/B B/A/A A/B/B/B B/A/B/B B/B/B/A B/B/A/B A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A B/A/B/A B/A/A/B A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A

[0797] 与第二疗法(例如,抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法)组合地向患者施用本文提供的任何抗体、分子或药物组合物将遵循施用这样的第二疗法的一般方案,如果有的话,考虑所述第二疗法的毒性。因此,在某些实施方式中,存在监视可归因于组合治疗的毒性的步骤。

[0798] 化疗

[0799] 各种各样的化学治疗剂可以根据当前的实施方式作为第二疗法使用。化学治疗剂可以是在癌治疗中施用的化合物或组合物。这些试剂或药物可以通过它们在细胞内的活性

的方式来分类,例如,是否和在什么阶段影响细胞周期。做为另一种选择,试剂可以根据它直接交联DNA的能力、插入DNA的能力、或通过影响核酸合成来诱导染色体和有丝分裂畸变来表征。

[0800] 化学治疗剂的实例包括烷化剂,例如,塞替派和环磷酰胺;烷基磺酸盐,例如,白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡;氮丙啶,例如,苯佐替哌(benzodopa)、卡巴醌、美妥替哌(meturedopa)和乌瑞替哌(uredopa);乙烯亚胺和甲基乙烯亚胺,包括六甲蜜胺、三乙撑蜜胺(triethylenemelamine)、三乙撑磷酰胺(trietylenephosphoramidate)、三乙撑硫化磷酰胺(triethylenethiophosphoramidate)和三羟甲蜜胺(trimethylolomelamine);番荔枝内酯类(acetogenin)(特别是布拉他辛(bullatacin)和布拉他辛酮(bullatacinone));喜树碱(包括合成的类似物托泊替康);苔藓抑素(bryostatin);callystatin;CC-1065(包括它的阿多来新、卡折来新和比折来新合成类似物);隐藻素类(cryptophycin)(特别是隐藻素1和隐藻素2);多拉司他丁(dolastatin);倍癌霉素(duocarmycin)(包括合成类似物,KW-2189和CB1-TM1);艾榴塞洛素(eleutherobin);pancratistatin;sarcodictyin;海绵抑制素;氮芥类,例如,苯丁酸氮芥、萘氮芥、氯磷酰胺、雌氮芥、异环磷酰胺、甲二氯二乙胺、盐酸甲二氯二乙胺氧化物、米尔法兰、新氮芥(novembichin)、胆甾醇对苯乙酸氮芥、泼尼莫司汀、曲磷胺和尿嘧啶氮芥;亚硝基脲(nitrosurea),例如,卡莫司汀、吡葡亚硝脲、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀和雷莫司汀(ranimustine);抗生素类,例如,烯二炔抗生素类(例如,卡奇霉素,特别是卡奇霉素gammall和卡奇霉素omegall);达内霉素(dynemicin),包括达内霉素A;双膦酸盐,例如,氯屈膦酸盐(clodronate);埃斯培拉霉素(esperamicin);以及新制癌菌素发色团和相关色素蛋白烯二炔antimetabolites生素发色团)、阿克拉霉素(aclacinomycin)、放线菌素(actinomycin)、氨基霉素(authramycin)、偶氮丝氨酸(azaserine)、争光霉素(bleomycin)、放线菌素C(cactinomycin)、卡柔比星(carabycin)、洋红霉素(caminomycin)、嗜癌素(carzinophilin)、色霉素(chromomycin)、更生霉素(dactinomycin)、道诺霉素、地托比星(detorubicin)、6-重氮基-5-侧氧基-L-正亮氨酸、多柔比星(包括吗啉代-多柔比星、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯啉基-多柔比星和脱氧多柔比星)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊达比星(idarubicin)、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素(诸如丝裂霉素C)、霉酚酸(mycophenolic acid)、诺加霉素(nogalamycin)、橄榄霉素(olivomycin)、培洛霉素(peplomycin)、泼非霉素(potfiromycin)、嘌呤霉素(puromycin)、奎那霉素(quelamycin)、罗多比星(rodorubicin)、链黑霉素(streptonigrin)、链佐星(streptozocin)、杀结核菌素(tubercidin)、乌苯美司(ubenimex)、净司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin);抗代谢药,诸如氨甲蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,诸如迪诺特宁(denopterin)、蝶罗呤(pteropterin)、曲美沙特(trimetrexate);嘌呤类似物,例如,氟达拉滨(fludarabine)、6-巯基嘌呤、噻咪嘌呤、硫鸟嘌呤;嘧啶类似物,例如,环胞苷、阿扎胞苷、6-氮尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷、双脱氧尿苷、脱氧氟尿苷、依诺他滨(enocitabine)、氟尿苷;雄激素,诸如卡芦睾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolonepropionate)、环硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睾内酯(testolactone);抗肾上腺药,例如,米托坦、曲洛司坦(trilostane);叶酸补充剂,例如,亚叶酸(frolic acid);醋葡醛内酯(aceglatone);醛磷酰胺糖苷(aldophosphamide glycoside);氨基乙酰丙酸

(aminolevulinic acid); 恩尿嘧啶(eniluracil); 安吡啶(amsacrine); 贝斯布西(bestrabucil); 比生群; 依达曲沙(edatraxate); 地磷酰胺(defofamine); 秋水仙胺(demecolcine); 地吡醌(diaziquone); 依洛尼塞(elfomithine); 依利醋铵(elliptiniumacetate); 埃博霉素(epothilone); 乙环氧啉(etoglucid); 硝酸镓; 羟基脲; 蘑菇多糖(lentinan); 氯尼达明(lonidainine); 类美登素(maytansinoid), 诸如美登素(maytansine) 和安丝菌素(ansamitocin); 米托胍脲(mitoguazone); 米托蒽醌; 莫哌达醇(mopidanmol); 二胺硝吡啶(nitraerine); 喷司他汀(pentostatin); 蛋氨酸芥(phenamet); 吡柔比星(pirarubicin); 洛索蒽醌(losoxantrone); 鬼臼酸(podophyllinic acid); 2-乙酰肼; 丙卡巴肼; PSK 多糖复合物; 雷佐生(razoxane); 根霉素(rhizoxin); 西佐喃(sizofuran); 锗螺胺(spirogermanium); 替奴佐酸(tenuazonic acid); 三亚胺醌(triaziquone); 2,2',2-三氯三乙胺; 单端孢霉烯(trichothecene) (特别是T-2毒素、粘液霉素A(verracurin A)、杆孢菌素A(roridin A) 和蛇形菌素(anguidine)); 乌拉坦(urethan); 长春地辛(vindesine); 达卡巴嗪(dacarbazine); 甘露氮芥(mannomustine); 二溴甘露醇; 二溴卫矛醇(mitolactol); 哌泊溴烷(pipobroman); 加西托星(gacytosine); 阿糖胞苷("Ara-C"); 环磷酰胺; 类紫杉醇, 例如紫杉醇和多西他赛吉西他滨(docetaxel gemcitabine) 6-硫鸟嘌呤; 巯基嘌呤; 铂配位络合物, 例如, 顺铂、奥沙利铂和卡铂; 长春碱; 铂; 依托泊苷(VP-16); 异环磷酰胺; 米托蒽醌; 长春新碱; 长春瑞滨(vinorelbine); 诺消灵(novantrone); 替尼泊苷(teniposide); 依达曲沙; 柔红霉素; 氨基嘌呤; 希罗达(xeloda); 伊班膦酸盐(ibandronate); 伊立替康(例如, CPT-11); 拓扑异构酶抑制剂RFS 2000; 二氟甲基鸟氨酸(DMF0); 类视黄素, 例如, 视黄酸; 卡培他滨(capecitabine); 卡铂、甲基苄肼(procarbazine)、林可霉素(Lincomycin)、吉西他滨、诺维本(navelbine)、法呢基蛋白质转移酶抑制物、反铂(transplatinum); 和以上任一项的药理学上可接受的盐、酸或衍生物。

[0801] 放疗

[0802] 可以与本文描述的方法和组合物组合使用的其他常规的抗癌治疗是放疗, 或放射治疗。放疗包括使用 γ -射线、X-射线, 和/或放射性同位素向肿瘤细胞的直接递送。其他形式的DNA破坏因素也是期待的, 例如, 微波、质子束辐射(美国专利No. 5,760,395和4,870,287; 它们所有通过引用以它们的整体合并在本文中), 和UV-照射。最可能的是所有这些因素对DNA、对DNA的前体、对DNA的复制和修复、以及对染色体的组装和维持起到广泛的破坏。

[0803] 由于存在骨髓衍生的抑制细胞和调节性T细胞, 它们浸润肿瘤并起作用来抑制免疫反应, 肿瘤微环境内在地是抑制性的。此外, T细胞和抗原递呈细胞(APC) 上某些抑制分子的表达可能限制有效的免疫反应。辐射通过诱导肿瘤细胞细胞凋亡、衰老、自体吞噬来介导抗肿瘤效应, 在某些情况下, 可以刺激更有效的免疫反应。

[0804] 在某些实施方式中, 本文提供的所述分子或组合物与高剂量辐射(HDR) 疗法组合施用。在某些实施方式中, 通过在对象身体中的肿瘤附近或内部放置放射性植入物例如丸粒向对象施用HDR疗法(近距疗法)。在某些实施方式中, HDR疗法与外部粒子束辐射组合地施用。

[0805] 放射可以是将肿瘤细胞置于压力状态的方式, 使得所述肿瘤细胞可以激活机制以存活于所述压力。在这样的压力状态下活化的分子可以充当与放射组合使用的疗法的靶点。BTN1A1被鉴定为在这样的状态下过量表达的潜在靶点。

[0806] 具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的本文描述的所述分子可以刺激局部和全身性免疫反应。在某些实施方式中,治疗有效量的本文描述的抗体、其他分子或药物组合物在放疗之前、同时或之后施用以实现协同作用。

[0807] 在某些实施方式中,施用治疗有效量的本文描述的抗体、其他分子或药物组合物,其有效地使宿主中的肿瘤对辐射敏感。辐射可以是电离辐射,特别是 γ 辐射。在某些实施方式中, γ 辐射通过线性加速器或通过放射性核素发出。放射性核素对肿瘤的辐射可以是外部的或内部的。

[0808] 在某些实施方式中,在辐射肿瘤之前,开始施用本文描述的抗体、其他分子或药物组合物达到一个月,特别地达到10天或一周。另外,辐射肿瘤被分开,施用本文描述的抗体、其他分子或药物组合物维持在第一次和最后一次辐射期间之间的间隔中。

[0809] 辐射还可以是X射线辐射、 γ 射线辐射或带电粒子辐射(质子束、碳束、氦束)(或一般的“放射”)。放射的剂量范围从50到600伦琴的每日剂量持续一定时间(2天或更多天到几周)到800至6000伦琴的单次剂量。放射可以每天一次、每天两次、每天三次或每天四次地施用。放射性同位素的剂量范围变化很大,取决于同位素的半衰期、发出的辐射的强度和类型,以及增生性细胞的摄取。

[0810] 靶向治疗

[0811] 靶向癌症疗法是药物或其他物质,其通过干扰涉及癌症的生长、发展和传播的特定分子(“分子靶点”)来阻断癌症的生长和传播。靶向癌症疗法也称为“分子靶向药物”、“分子靶向疗法”、“精准药物”或类似的名称。与标准的化疗不同的是,靶向疗法作用于与癌症相关的特定分子靶点,而标准的化疗通常作用于所有快速分裂的正常细胞和癌细胞。

[0812] 靶向疗法包括小分子靶向疗法和生物靶向疗法,例如,单克隆抗体。小分子化合物一般被开发为针对位于细胞内部的靶点,因为这些药剂能够相对容易地进入细胞。生物靶向疗法例如单克隆抗体通常用于细胞外部或细胞表面上的靶点。

[0813] 许多不同的靶向疗法已经被批准用于癌症治疗。这些疗法包括激素疗法、信号转导抑制物、基因表达调节物、细胞凋亡诱导物、血管生成抑制物、免疫疗法、以及毒素递送分子。

[0814] 激素疗法减慢或停止激素敏感性肿瘤的生长,其生长需要某些激素。激素疗法通过阻止身体产生所述激素、或通过干扰所述激素的作用来起作用。激素疗法已经被批准用于乳腺癌和前列腺癌。

[0815] 信号转导抑制物阻断参与信号转导的分子的活性,通过所述过程,细胞响应于来自它的环境的信号。在这个过程期间,一旦细胞接受了特定的信号,该信号通过一系列生物化学反应在细胞内中继,最终产生适当的响应。在某些癌症中,恶性细胞被刺激以连续地分裂,而不是被外部的生长因子促进这样做。信号转导抑制物干扰这种不适当的信号。

[0816] 基因表达调节物修饰在调控基因表达方面起作用的蛋白质的功能。细胞凋亡诱导物引起癌细胞经历控制细胞死亡、称为细胞凋亡的过程。细胞凋亡是一种身体使用的、除去不需要的或异常的细胞的方法,但是癌细胞拥有避免细胞凋亡的策略。细胞凋亡诱导物可以规避这些策略引起癌细胞的死亡。

[0817] 血管生成抑制物阻断向肿瘤的新血管生长(一种称为肿瘤血管生成的过程)。血液

供应是肿瘤生长超过一定大小所必须的,因为血液提供了肿瘤继续生长所需的氧气和营养物质。干扰血管生成的治疗可以阻断肿瘤生长。某些抑制血管生成的靶向疗法干扰血管内皮生长因子(VEGF)的活动,VEGF是一种刺激新血管形成的物质。其他血管生成抑制物靶向其他刺激新血管生长的分子。

[0818] 免疫疗法触发免疫系统破坏癌细胞。某些免疫疗法是单克隆抗体,其识别癌细胞表面的特定分子。单克隆抗体对目标分子的结合引起表达该目标分子的细胞的免疫破坏。其他单克隆抗体结合某些免疫细胞以帮助这些细胞更好地杀伤癌细胞。

[0819] 递送毒性分子的单克隆抗体可以特异性地引起癌细胞的死亡。一旦该抗体与它的靶细胞结合,与抗体连接的毒性分子例如放射性物质或有毒化学物质被细胞接受,最终杀死该细胞。毒素将不会影响缺乏该抗体的靶点的细胞,即,身体中绝大多数的细胞。

[0820] 癌症疫苗和基因疗法也被认为是靶向疗法,因为它们干扰特定癌细胞的生长。

[0821] 举例来说,下文提供了FDA批准的靶向疗法的列表,其可以根据本实施方式作为所述第二疗法使用。

[0822] • 胃部或胃食管接点的腺癌:曲妥珠单抗(Herceptin®),雷莫芦单抗(ramucirumab)(Cyramza®)

[0823] • 基底细胞癌:维莫德吉(vismodegib)(Erivedge™),索尼德吉(sonidegib)(Odomzo®)

[0824] • 脑癌:贝伐单抗(Avastin®),依维莫司(everolimus)(Afinitor®)

[0825] • 乳腺癌:依维莫司(Afinitor®),他莫昔芬,托瑞米芬(Fareston®),曲妥珠单抗(Herceptin®),氟维司群(Faslodex®),阿那曲唑(Arimidex®),依西美坦(Aromasin®),拉帕替尼(Tykerb®),来曲唑(Femara®),帕妥珠单抗(pertuzumab)(perjeta®),阿多-曲妥珠单抗美坦新(ado-trastuzumab emtansine)(Kadcyla®),帕博西尼(Ibrance®)

[0826] • 宫颈癌:贝伐单抗(Avastin®)

[0827] • 结肠直肠癌:西妥昔单抗(Erbitux®),帕尼单抗(Vectibix®),贝伐单抗(Avastin®),阿柏西普(ziv-aflibercept)(Zaltrap®),瑞格菲尼(regorafenib)(Stivarga®),雷莫芦单抗(Cyramza®)

[0828] • 隆凸性皮肤纤维肉瘤:伊马替尼甲磺酸盐(Gleevec®)

[0829] • 内分泌/神经内分泌肿瘤:乙酸兰瑞肽(Lanreotide acetate)(Somatuline® Depot)

[0830] • 头颈癌:西妥昔单抗(Erbitux®)

[0831] • 胃肠间质肿瘤:伊马替尼甲磺酸盐(Gleevec®),舒尼替尼(sunitinib)(Sutent®),瑞格菲尼(Stivarga®)

[0832] • 骨骼的巨细胞瘤:地诺单抗(denosumab)(Xgeva®)

[0833] • 卡波西肉瘤:阿利维A酸(alitretinoin)(Panretin®)

[0834] • 肾癌:贝伐单抗(Avastin®),索拉非尼(Nexavar®),舒尼替尼(Sutent®),帕唑帕

尼(Votrient®), 替西罗莫司(temsirolimus)(Torisel®), 依维莫司(Afinitor®), 西替尼(Inlyta®)

[0835] • 白血病: 维甲酸(Vesanoid®), 伊马替尼甲磺酸盐(Gleevec®), 达沙替尼(Sprycel®), 尼洛替尼(Tasigna®), 博舒替尼(Bosulif®), 利妥昔单抗(Rituxan®), 阿伦单抗(alemtuzumab)(Campath®), 奥法木单抗(ofatumumab)(Arzerra®), 奥滨尤妥珠单抗(obinutuzumab)(Gazyva®), 依鲁替尼(ibrutinib)(Imbruvica™), 艾德拉尼(idelalisib)(Zydelig®), 博纳吐单抗(blinatumomab)(Blinicyto™)

[0836] • 肝癌: 索拉非尼(Nexavar®)

[0837] • 肺癌: 贝伐单抗(Avastin®), 克唑替尼(crizotinib)(Xalkori®), 埃罗替尼(Tarceva®), 吉非替尼(Iressa®), 阿法替尼马来酸氢盐(Gilotrif®), 色瑞替尼(ceritinib)(LDK378/Zykadia), 雷莫芦单抗(Cyramza®), 纳武单抗(Opdivo®), 派姆单抗(Keytruda®)

[0838] • 淋巴瘤: 替伊莫单抗(Zevalin®), 地尼白介素(denileukin diftitox)(Ontak®), 苯妥昔单抗(brentuximab vedotin)(Adcetris®), 利妥昔单抗(Rituxan®), 伏立诺他(vorinostat)(Zolinza®), 罗米地辛(romidepsin)(Istodax®), 贝沙罗汀(bexarotene)(Targretin®), 硼替佐米(Velcade®), 普拉曲沙(Folotyn®), 来那度胺(Revlimid®), 依鲁替尼(Imbruvica™), 司妥昔单抗(siltuximab)(Sylvant™), 艾德拉尼(Zydelig®), 贝利司他(Beleodaq™)

[0839] • 黑素瘤: 伊匹单抗(Yervoy®), 威罗菲尼(Zelboraf®), 曲美替尼(Mekinist®), 达拉非尼(dabrafenib)(Tafinlar®), 派姆单抗(Keytruda®), 纳武单抗(Opdivo®)

[0840] • 多发性骨髓瘤: 硼替佐米(Velcade®), 卡非佐米(carfilzomib)(kyprolis®), 来那度胺(Revlimid®), 泊马度胺(Pomalyst®), panobinostat(Farydak®)

[0841] • 骨髓增生异常/脊髓增生病: 伊马替尼甲磺酸盐(Gleevec®), 芦可替尼(ruxolitinib)磷酸盐(Jakafi™)

[0842] • 成神经细胞瘤: 达妥昔单抗(dinutuximab)(Unituxin™)

[0843] • 卵巢上皮/输卵管/云发腹膜癌: 贝伐单抗(Avastin®), 奥拉帕利(olaparib)(Lynparza™)

[0844] • 胰腺癌: 埃罗替尼(Tarceva®), 依维莫司(Afinitor®), 舒尼替尼(Sutent®)

[0845] • 前列腺癌: 卡巴他赛(cabazitaxel)(Jevtana®), 恩杂鲁胺(enzalutamide)(Xtandi®), 乙酸阿比特龙(Zytiga®), 镭223氯化物(Xofigo®)

[0846] • 软组织肉瘤: 帕唑帕尼(Votrient®)

[0847] • 全身性肥大细胞病: 伊马替尼甲磺酸盐(Gleevec®)

[0848] • 甲状腺癌: 卡博替尼(Cometriq™), 凡德他尼(Caprelsa®), 索拉非尼(Nexavar®), 乐伐替尼甲磺酸盐(Lenvima™)

[0849] 免疫疗法

[0850] 熟练技术人员将理解,免疫疗法可以与所述实施方式的方法组合地或共同地使用。在癌症治疗的情境下,免疫疗法一般依靠运用免疫效应细胞和分子来靶向和破坏癌细胞。利妥昔单抗(**RITUXAN®**)是这样的实例。检查点抑制物,例如,伊匹单抗是另一种这样的实例。免疫效应物可以是例如特异于肿瘤细胞的表面上的某些标志物的抗体。单独的抗体可以充当治疗的效应物,或它可以征募其他细胞来实际上影响细胞杀伤。抗体还可以缀合到药物或毒素(例如,化学治疗剂、放射性核素、蓖麻蛋白A链、霍乱毒素、百日咳毒素),仅充当靶向试剂。做为另一种选择,效应物可以是带有表面分子的淋巴细胞,其直接或间接地与肿瘤细胞目标相互作用。各种效应细胞包括细胞毒性T细胞和NK细胞。

[0851] 在某些实施方式中,所述免疫疗法是抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法。

[0852] 抗PD-1疗法可以包括PD-1的任何抑制物。在某些实施方式中,抗PD-1疗法可以包括抗PD-1抗体或其抗原结合片段、抑制性核酸、或可溶的PD-1配体(例如,可溶的PD-L1)、或其融合蛋白(例如,Fc-融合蛋白)。在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法包括纳武单抗(Opdivo)、派姆单抗(Keytruda)、匹迪珠单抗、AMP-514或AMP-224。

[0853] 在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法包括纳武单抗(CAS登记号:946414-94-4)。纳武单抗也称为MDX-1106、MDX-1106-04、ONO-4538或BMS-936558。纳武单抗是特异性阻断PD-1的全人IgG4单克隆抗体。纳武单抗(克隆5C4)和特异性结合PD-1的其他人类单克隆抗体在US 8,008,449和W02006/121168中公开。

[0854] 在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法包括派姆单抗。派姆单抗也称为**KEYTRUDA®**、兰博丽珠单抗(lambrolizumab)、Merck 3745、MK-3475或SCH-900475。派姆单抗是结合PD-1的人源化IgG4单克隆抗体。例如在Hamid,O.et al.(2013) New England Journal of Medicine 369(2):134-44、W02009/114335和US 8,354,509中公开了派姆单抗。

[0855] 在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法是匹迪珠单抗。匹迪珠单抗也称为CT-011(CureTech),是结合PD-1的人源化IgG1单克隆抗体。匹迪珠单抗和其他人源化抗PD-1单克隆抗体在W02009/101611中公开。

[0856] 在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法包括国际申请NO.PCT/US2016/64394中提供的抗PD-1抗体。

[0857] 可以用作抗PD1疗法的其他抗PD1抗体在US 8,609,089、US 2010028330和/或US 20120114649中公开。

[0858] 在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法包括融合蛋白AMP 514(Amplimmune)。AMP-224也称为B7-DCIg,例如在W02010/027827和W02011/066342中公开。AMP-224是PD-L2 Fc融合可溶受体,其阻断PD1与B7-H1之间的相互作用。

[0859] 在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法包括免疫粘附素(例如,包括与恒定区(例如,免疫球蛋白序列的Fc区)融合的、PD-L1或PD-L2的细胞外部分或PD-1结合部分的免疫粘附素)。在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法包括融合蛋白AMP-224(PD-L2的Fc融合物)。

[0860] 抗PD-L1疗法可以包括PD-L1的任何抑制物。在某些实施方式中,抗PD-1疗法可以包括抗PD-L1或其抗原结合片段、抑制性核酸、或可溶的PD-L1配体(例如,可溶的PD-1)、或其融合蛋白(例如,Fc-融合蛋白)。在某些实施方式中,所述抗PD-L1疗法包括

YW243.55.S70、MPD13280A、MEDI-4736、MSB-0010718C或MDX-1105。

[0861] 在某些实施方式中,所述抗PD-L1疗法包括MDX-1105。MDX-1105也称为BMS-936559。参见,例如,WO2007/005874。

[0862] 在某些实施方式中,所述PD-L1疗法包括抗体YW243.55.S70,例如在WO 2010/077634中描述的(重链和轻链可变区序列分别在SEQ ID NO:20和21中显示)。

[0863] 在某些实施方式中,所述PD-L1疗法包括MDPL3280A (Genentech/Roche)。MDPL3280A是结合PD-L1的人类Fc优化的IgG1单克隆抗体。例如在美国专利No.7,943,743和美国公开No.20120039906中公开了MDPL3280A和其他针对PD-L1的人类单克隆抗体。

[0864] 在某些实施方式中,所述抗PD-L1疗法包括抗体MSB0010718C (Merck Serono)。MSB0010718C也称为A09-246-2。

[0865] 在某些实施方式中,所述抗PD-L1疗法包括MDPL3280A (Genentech/Roche),一种结合PD-L1的人类Fc优化的IgG1单克隆抗体。例如在美国专利No.7,943,743和美国公开No.20120039906中公开了MDPL3280A和其他针对PD-L1的人类单克隆抗体。

[0866] 在某些实施方式中,所述抗PD-L1疗法包括以WO 2016/160792 A1公开的国际申请NO.PCT/US2016/024691以及国际申请NO.PCT/US2017/024027中提供的抗体。

[0867] 在免疫疗法的一个方面,肿瘤细胞带有某些标志物,其可被靶向,即,不存在于大部分其他细胞上。已有许多肿瘤标志物,它们中的任何可以适合于在当前实施方式的情况下靶向。常见的肿瘤标志物包括CD20、癌胚抗原、酪氨酸酶(p97)、gp68、TAG-72、HMFG、Sialyl Lewis抗原、MucA、MucB、PLAP、层粘连蛋白受体、erb B和p155。免疫治疗的可选择的方面是组合抗癌效应和免疫刺激效应。还存在免疫刺激分子,包括:细胞因子,例如,IL-2、IL-4、IL-12、GM-CSF、 γ -IFN、趋化因子,例如,MIP-1、MCP-1、IL-8和生长因子,例如,FLT3配体。

[0868] 当前处于研究中或在用的免疫治疗的实例是免疫佐剂,例如,牛分枝杆菌、恶性疟原虫、二硝基氯苯和芳香族化合物(美国专利Nos.5,801,005和5,739,169;Hui and Hashimoto, *Infect Immun.*, 66(11):5329-36(1998);Christodoulides et al, *Microbiology*, 66(11):5329-36(1998));细胞因子疗法,例如,干扰素 α 、 β 和 γ 、IL-1、GM-CSF和TNF(Bukowski et al., *Clin Cancer Res.*, 4(10):2337-47(1998);Davidson et al., *J Immunother.*, 21(5):389-98(1998);Hellstrand et al., *Acta Oncol.* 37(4):347-53(1998));基因疗法,例如TNF、IL-1、IL-2和p53(Qin et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, 95(24):14411-6(1998);Austin-Ward and Villaseca, *Rev Med Chil*, 126(7):838-45(1998);美国专利Nos.5,830,880和5,846,945);以及单克隆抗体,例如抗-PD1、抗-PDL1、抗-CD20、抗-神经节苷脂GM2,和抗-p185(Topalian et al, *The New England journal of medicine*, 366:2443-2454(2012);Brahmer et al, *The New England journal of medicine* 366:2455-2465(2012);Hollander, *Front Immunol* (2012):3:3.doi:10.3389/fimmu.2012.00003;Hanibuchi et al. *Jnt J Cancer*, 78(4):480-5(1998);美国专利No.5,824,311);所有这些通过引用以它们的整体合并在本文中。期待的是,一种或更多种抗癌疗法可以与涉及使用具有免疫特异性结合BTN1A1或糖基化的BTN1A1的抗原结合片段的所述分子的本文描述的治疗一起采用。

[0869] 手术

[0870] 大约60%的癌症患者将接受某种类型的手术,包括预防性、诊断性或分期、治愈性和姑息性手术。治愈性手术包括切除,其中全部或部分癌组织被物理移除、切除和/或破坏,并且可以与其他疗法结合使用,例如本实施方式的治疗、化疗,放疗,激素治疗,基因治疗,免疫治疗和/或可选择的治疗。肿瘤切除是指至少部分肿瘤的物理移除。除肿瘤切除外,手术治疗包括激光手术、冷冻手术、电外科手术和显微外科手术(莫氏手术)。

[0871] 在切除部分或所有癌细胞、组织或肿瘤时,可能在体内形成空腔。治疗可以伴随有使用其他抗癌治疗的灌注、直接注射或区域的局部应用。例如,这样的治疗可以每1、2、3、4、5、6或7天,或每1、2、3、4和5周,或每1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月重复。这些治疗也可以是不同的剂量。

[0872] 其他类型的疗法

[0873] 本领域已知的其他类型的疗法可以与本文提供的方法和组合物组合地或一起地使用,包括但不限于冷冻疗法、高温疗法、光动力学疗法和高强度聚焦超声(HIFU)疗法。

[0874] 冷冻疗法(也称为冷冻手术)是使用通过液氮(或氩气)产生的极度寒冷来破坏异常组织。冷冻手术被用于治疗外部的肿瘤,例如,在皮肤上的那些。对于外部肿瘤,使用棉拭或喷雾设备将液氮直接施加到癌细胞。冷冻手术还以用于治疗身体内部的肿瘤(内部肿瘤和骨骼中的肿瘤)。对于内部肿瘤,液氮或氩气通过与肿瘤接触的称为冷冻探针的空心器械进行循环。探针可以在手术期间或通过皮肤(透皮地)插入肿瘤中。在冷冻手术之后,冷冻的组织解冻,被身体天然地吸收(对于内部肿瘤),或溶解并形成痂(对于外部肿瘤)。

[0875] 高温疗法(也称为热疗法或温疗)是一种类型的癌症治疗,其中身体组织暴露于高温(达到113°F)。有几种高温方法,包括局部的、区域的和全身的高温。

[0876] 在局部高温中,使用递送能量来加热肿瘤的各种技术,热量被施加到小的区域,例如,肿瘤。不同类型的能量可以用于施加热量,包括微波、射频和超声。取决于肿瘤位置,有几种局部高温的方法,包括外部方法、管腔内方法或腔内方法以及间质技术。

[0877] 在区域高温中,使用各种方法来加热大面积的组织,例如体腔、器官或肢体,包括深度组织方法、局部灌注技术以及连续高温腹膜灌注(CHPP)。

[0878] 全身高温可以用于传遍身体的治疗转移性癌症,其可以伴随将体温提高到107-108°F的几种技术来实现,包括使用热室(类似于大的孵育箱)或热水毯。

[0879] 光动力学疗法(PDT)是一种使用称为光敏剂或光敏感药剂以及特定类型的光的治疗。当光敏剂暴露于特定波长的光时,它们产生杀死附近的细胞的氧形式。在用于癌症治疗的PDT的第一个步骤中,光敏感药剂注射到血流中。药剂被全身的细胞吸收,但在癌细胞中保留比正常细胞中更久。注射之后大约24到72小时,当大部分药剂离开正常细胞但仍保留在癌细胞中时,将肿瘤暴露于光。肿瘤中的光敏剂吸收光,产生破坏附近的癌细胞的氧的活性形式。

[0880] 用于PDT的光可以来自激光或其他来源。激光可以直接通过光纤电缆(传递光的细的纤维)将光递送至身体内部的区域。其他光源包括发光二极管(LED),其可以用于表面肿瘤,例如皮肤癌。体外光透疗法(ECP)是一种PDT,其中一种机器用于收集患者的血细胞,用光敏剂在体外处理它们,将它们暴露在光下,然后将其返回给患者。

[0881] 高强度聚焦超声疗法(或HIFU)是一种癌症治疗类型。医生使用发出高频率声波、将强的波束递送至癌症的特定部分并杀死癌细胞的机器进行HIFU治疗。

[0882] 其他药剂

[0883] 期待的是其他试剂可以与当前实施方式的某些方面组合使用来改善治疗的治疗功效。这些另外的试剂包括影响细胞表面受体和GAP连接的上调的试剂、细胞抑制和分化试剂、细胞粘附抑制剂、提高超量增殖细胞对凋亡诱导物的敏感性的试剂、或其他生物试剂。通过提高GAP连接的数量来增加细胞间信号传导可以提高对邻近的超量增殖细胞群的抗超量增殖作用。在其他实施方式中,细胞抑制剂或分化剂可以与当前实施方式的某些方面组合使用,以改善治疗的抗超量增殖功效。预期细胞粘附的抑制剂改善当前实施方式的功效。细胞粘附抑制物的实例有病灶粘附激酶 (FAK) 抑制物和洛伐他汀。进一步预期提高超量增殖细胞对细胞凋亡的敏感性的其他试剂,例如抗体c225,可以与当前实施方式实的某些方面组合使用以改善治疗功效。

[0884] 5.6伴随诊断

[0885] 本公开内容至少部分地基于该认识,即,在某些癌症中BTN1A1和PD-L1的表达是互相排斥的。因而,本文提供的是使用BTN1A1和PD-L1作为生物标志物的方法以及癌症的伴随诊断。

[0886] BTN1A1在癌细胞中高度地和特异性地表达。本文提供的还有使用本文描述的具有免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子检测来自对象的样品中BTN1A1的表达的方法。因而,本文提供的还有本文描述的分子作为癌症诊断剂的用途。在某些实施方式中,本文提供的是通过使所述样品与本文描述的分子接触以形成所述分子与BTN1A1之间的复合物,并检测所述样品中的所述复合物,来检测来自对象的样品中的BTN1A1的方法。在某些实施方式中,本文提供的是提供或帮助对象的癌症诊断的方法,包括使来自所述对象的样品与本文描述的分子接触以形成所述分子与BTN1A1之间的复合物,检测所述复合物,以及如果在所述样品中检测到所述复合物,将所述对象诊断为可能患有癌症。在某些实施方式中,所述方法包括使用本文描述的具有免疫特异性结合糖基化的BTN1A1的抗原结合片段的分子检测所述样品中糖基化的BTN1A1的存在。

[0887] 在某些实施方式中,所述方法进一步包括检测PD-L1的存在。检测样品中PD-L1表达的方法是本领域已知的,包括,例如,基于抗体的检测方法(例如,ELISA、FACS、免疫细胞化学)或基于核酸的检测方法(例如,PCR、微阵列、DNA测序)。

[0888] 在某些实施方式中,所述分子具有免疫特异性结合糖基化的BTN1A1的抗原结合片段。在某些实施方式中,所述分子具有免疫特异性结合在位置N55、N215和/或N449处糖基化的BTN1A1的抗原结合片段。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N55处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N215处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合一个或多个糖基化基序。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N55和N215处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N55和N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N55、N215和N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述分子具有免疫特异性结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段。在某些实施方式中,所述BTN1A1二聚体

是在所述BTN1A1二聚体的一个或两个BTN1A1单体的位置N55、N215和N449的任意一个或更多处糖基化的。例如,所述糖基化的BTN1A1二聚体可以在所述BTN1A1二聚体的任意一个、两个、三个、四个、五个或六个位置N55、N215和N449处糖基化的。

[0889] 在某些实施方式中,所述分子是抗BTN1A1抗体。在某些实施方式中,所述分子是抗糖基化的BTN1A1抗体。在某些实施方式中,所述分子是抗BTN1A1二聚体抗体。

[0890] 本文提供的还有使用本文描述的具有抗原结合片段的分子检测来自对象的样品中BTN1A1的表达的方法,所述抗原结合片段包括如表2a-12b中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781的VH或VL结构域。在某些实施方式中,所述分子可以具有抗原结合片段,所述抗原结合片段包括如表2a-12b中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778和STC2781的VH和VL结构域两者。在某些实施方式中,所述方法进一步包括检测PD-L1的表达。

[0891] 本文还提供的是使用本文描述的具有抗原结合片段的分子检测来自对象的样品中BTN1A1的表达的方法,所述抗原结合片段包括一个或更多个VH CDR,所述VH CDR具有如表2a-12b中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781的VH CDR的任一个的氨基酸序列。在某些实施方式中,所述分子可以具有抗原结合片段,所述抗原结合片段包括一个或更多个VL CDR,所述VL CDR具有如表2a-12b中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778和STC2781的VL CDR的任一个的氨基酸序列。在某些实施方式中,所述分子可以具有抗原结合片段,所述抗原结合片段包括如表2a-12b中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778和STC2781的至少一个VH CDR和至少一个VL CDR。在某些实施方式中,所述方法进一步包括检测PD-L1的表达。

[0892] 本文还提供的是使用本文描述的分子检测来自对象的样品中BTN1A1的表达的方法,所述分子具有竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文描述的BTN1A1表位的抗原结合片段。所述BTN1A1表位可以是STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781的表位。在某些实施方式中,所述方法进一步包括检测PD-L1的表达。

[0893] 本文还提供的是使用本文描述的分子检测来自对象的样品中BTN1A1的表达的方法,所述分子具有免疫特异性结合本文描述的BTN1A1的表位的抗原结合片段。所述BTN1A1表位可以是STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781的表位。在某些实施方式中,所述方法进一步包括检测PD-L1的表达。

[0894] 在某些实施方式中,检测样品中的BTN1A1包括使用本文描述的分子测量所述样品中BTN1A1的表达水平。在某些实施方式中,检测BTN1A1进一步包括将来自所述对象的所述样品中BTN1A1的表达水平与参考水平比较。在某些实施方式中,所述方法包括使用本文描述的所述分子测量样品中所述BTN1A1的表达水平,比较所述样品中BTN1A1的表达水平与参考水平,如果所述样品中BTN1A1的表达水平高于所述参考水平,将所述对象诊断为可能患有癌症,或可能响应包括免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子。

[0895] 在某些实施方式中,检测样品中的PD-L1包括使用本文描述的分子测量所述样品中PD-L1的表达水平。在某些实施方式中,检测PD-L1进一步包括将来自所述对象的所述样品中PD-L1的表达水平与参考水平比较。在某些实施方式中,所述方法包括使用本文描述的所述分子测量样品中PD-L1的表达水平,比较所述样品中PD-L1的表达水平与参考水平,如果所述样品中PD-L1的表达水平低于所述参考水平,将所述对象诊断为可能响应包括免疫特异性结合BTN1A1(例如,糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体,例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的分子。

[0896] 在某些实施方式中,测量所述BTN1A1水平包括使用具有免疫特异性结合糖基化的BTN1A1的抗原结合片段的分子,例如,糖基化的BTN1A1抗体来测量糖基化的BTN1A1的水平。在某些实施方式中,测量样品中糖基化的BTN1A1的水平进一步包括比较所述样品中糖基化的BTN1A1的水平与参考水平,如果所述样品中糖基化的BTN1A1的水平高于所述参考水平,将所述对象诊断为可能患有癌症,或可能响应包括免疫特异性结合糖基化BTN1A1的抗原结合片段的分子。

[0897] 在某些实施方式中,测量所述BTN1A1水平包括使用具有免疫特异性结合BTN1A1二聚体的抗原结合片段的分子,例如抗BTN1A1二聚体抗体来测量BTN1A1二聚体的水平。在某些实施方式中,测量样品中的BTN1A1二聚体的水平进一步包括比较所述样品中的糖基化的BTN1A1的水平与参考水平,如果所述样品中的BTN1A1二聚体的水平高于所述参考水平,将所述对象诊断为可能患有癌症,或可能响应包括免疫特异性结合BTN1A1二聚体的抗原结合片段的分子。

[0898] 在某些实施方式中,所述参考水平可以是来自健康个体的样品中BTN1A1或PD-L1的表达水平。在某些实施方式中,所述参考水平可以是来自健康个体的群体的样品中BTN1A1或PD-L1的平均或中值表达水平。所述参考水平还可以是通过统计分析来自群体的样品的BTN1A1或PD-L1的表达水平确定的截断值。可以用于确定这种截断值的统计方法是本领域公知的。例如,可以使用接收方操作子特征(Receiver Operator Characteristic, ROC)分析来确定参考表达比例。ROC分析的综述可以在Soreide, J Clin Pathol, 10:1136 (2008)中找到,通过引用以其整体合并在本文中。

[0899] 在某些实施方式中,所述对象可以是经历常规健康检查的健康对象。在某些实施方式中,如通过本领域公知的某些风险因素的存在来确定的,所述健康对象有风险患有癌症。这样的风险因素无限制地包括遗传倾向性、个人疾病史、家族病史、生活方式因素、环境因素、诊断指示物,等。在某些实施方式中,所述对象是无症状的。无症状的对象进一步包括显示了轻微的癌症早期诊断信号、但无其他症状或不适的癌症患者。在某些实施方式中,所述对象患有癌症。

[0900] 在某些实施方式中,所述对象被怀疑患有癌症。在某些实施方式中,所述对象具有发生癌症的遗传倾向性或癌症的家族史。在某些实施方式中,所述对象暴露于促进癌症发展的某些生活方式因素,或所述对象显示癌症的临床疾病表现。在某些实施方式中,所述对象是正在接受临床检查以诊断癌症或评估发生癌症的风险的患者。

[0901] 所述癌症可以是转移性癌症。所述癌症可以是血液癌症或实体肿瘤。在某些实施方式中,所述癌症是选自白血病、淋巴瘤和骨髓瘤的血液癌症。在某些实施方式中,所述癌症是选自乳腺癌、肺部癌症、胸腺癌症、甲状腺癌症、头颈部癌症、前列腺癌症、食道癌症、

气管癌症、脑部癌症、肝部癌症、膀胱癌症、肾脏癌症、胃部癌症、胰腺癌症、卵巢癌症、子宫癌症、宫颈癌症、睾丸癌症、结肠癌症、直肠癌症或皮肤癌症、黑素瘤和非黑素瘤皮肤癌症两者的实体肿瘤。所述癌症还可以是本文描述的任何其他类型的癌症。

[0902] 在某些实施方式中,所述癌症是抗PD1疗法或抗PD-L1疗法抗性 or 难治性癌症。在某些实施方式中,所述癌症是抗PD1疗法抗性 or 难治性癌症。在某些实施方式中,所述癌症是抗PD-L1疗法抗性 or 难治性癌症。在某些实施方式中,所述癌症是乳腺癌或肺部癌症。在某些实施方式中,所述癌症是乳腺癌。在某些实施方式中,所述癌症是Lewis肺癌。

[0903] 在某些实施方式中,所述对象是未经治疗的。在某些实施方式中,所述对象正经历癌症治疗(例如,化疗)。在某些实施方式中,所述对象处于缓解中。在某些实施方式中,所述缓解是药物诱导的。在某些实施方式中,所述缓解是无药物的。

[0904] 在某些实施方式中,检测BTN1A1、糖基化的BTN1A1、BTN1A1二聚体或PD-L1的方法包括从对象获得样品。所述对象可以是人类。所述对象可以是癌症患者。所述样品可以是全血样品、骨髓样品、部分纯化的血液样品、PBMC、组织活检物、循环肿瘤细胞、循环元件例如蛋白质复合物或外泌体。在某些实施方式中,所述样品是血液样品。在某些实施方式中,所述样品是组织活检物。

[0905] 在某些实施方式中,本文提供的方法包括利用本文描述的分子,包括抗BTN1A1抗体、抗糖基化的BTN1A1抗体、抗BTN1A1二聚体抗体和抗PD-L1抗体,使用各种免疫组织化学(IHC)方法或其他免疫分析方法检测样品中的BTN1A1或PD-L1。

[0906] 组织切片的IHC染色已经被证明是评估或检测样品中蛋白存在的可靠方法。免疫组织化学技术利用抗体来在原位探测和显现细胞的抗原,一般通过发色的或荧光的方法。因而,可以使用特异于BTN1A1或PD-L1的抗体或抗血清,优选多克隆抗血清,最优选单克隆抗体。如下文更详细讨论的,通过直接标记抗体自身,例如,使用放射性标签、荧光标签、半抗原标签如生物素、或酶例如辣根过氧化物酶或碱性磷酸酶,可以检测抗体。做为另一种选择,使用未标记初级抗体连接标记的二级抗体,包括特异于所述初级抗体的抗血清、多克隆抗血清或单克隆抗体。免疫组织化学方案和试剂盒是本领域公知的,并且是商业上可获得的。玻片制备和IHC处理的自动化系统是商业上可获得的。**Ventana®**BenchMark XT系统是这种自动化系统的一个实例。

[0907] 标准的免疫学和免疫分析过程可以在Basic and Clinical Immunology (Stites&Terr eds., 7th ed. 1991) 中找到。此外,免疫分析可以以几种配置的任一种来进行,它们在上文的Enzyme Immunoassay (Maggio, ed., 1980); 和Harlow&Lane中有广泛的综述。对于一般的免疫分析的综述,还参见Methods in Cell Biology: Antibodies in Cell Biology, volume 37 (Asai, ed. 1993); Basic and Clinical Immunology (Stites&Ten, eds., 7th ed. 1991)。

[0908] 检测BTN1A1、糖基化的BTN1A1、BTN1A1二聚体或PD-L1的通常使用的分子包括酶联免疫吸附分析(ELISA)、荧光免疫吸附剂分析(FIA)、化学发光免疫吸附剂分析(CLIA)、放射免疫分析(RIA)、酶倍增免疫分析(EMI)、固相放射免疫分析(SPROA)、荧光偏振(FP)分析、荧光共振能量转移(FRET)分析、时间分辨的荧光共振能量转移(TR-FRET)分析和表面等离子体共振(SPR)分析。

[0909] 在某些实施方式中,所述ELISA是夹心(sandwich)ELISA。在某些实施方式中,所述

ELISA是直接ELISA。在某些实施方式中,所述ELISA包括将本文描述的分子固定在固相支持物上(例如,微量滴定板反应孔或比色杯的壁上)的初始步骤。

[0910] 检测BTN1A1、糖基化的BTN1A1、BTN1A1二聚体或PD-L1的分析包括非竞争性的分析例如夹心分析和竞争性分析。一般地,可以使用例如ELISA分析的分析。ELISA分析是本领域已知的,例如,用于分析各种组织和样品,包括血液、血浆、血清或骨髓。

[0911] 利用这种分析形式的大量免疫分析技术是可获得的,参见例如,美国专利No.4,016,043、4,424,279和4,018,653,通过引用以它们的整体合并在本文中。这些包括非竞争型的、以及传统的竞争性结合分析中的单位点和双位点或“夹心”(sandwich)分析。这些分析还包括标记的抗体与目标抗原的直接结合。夹心分析是常用的分析。夹心分析技术有许多变体。例如,在典型的正向分析中,未标记的抗BTN1A1抗体被固定在固体基底上,使要测试的样品与该结合的抗体接触。在适合的孵育期持续足以容许抗体-抗原复合物形成的时间之后,用能产生可检测信号的报告分子标记的、特异于抗原的第二抗BTN1A1抗体被添加并孵育,时间足够容许形成抗体-抗原-标记抗体的另一种复合物。洗去任何未反应的材料,通过观察报告分子产生的信号确认抗原的存在。通过简单观察可见信号,结果可以是定性的,或通过与含有标准数量的抗原的对照样品比较,结果可以被定量。

[0912] 正向分析的变体包括平行分析(simultaneous assay),其中样品和标记抗体同时地添加到所述结合的抗体中。这些技术是本领域技术人员公知的,包括任何微小的变化,这些将是显而易见的。在典型的正向夹心分析中,例如,第一抗BTN1A1抗体或第一抗PD-L1抗体与固体表面共价地或被动地结合。所述固体表面可以是玻璃或聚合物,最常用的聚合物是纤维素、聚丙烯酰胺、尼龙、聚苯乙烯、聚氯乙烯或聚丙烯。固相支持物的形式可以是试管、珠子、微量培养板的圆盘、或适合于进行免疫分析的任何其他表面。结合过程是本领域公知的,一般由共价交联结合或物理吸附组成,在制备测试样品时洗涤聚合物-抗体复合物。然后将要测试的样品的等分量加入固相复合物中,在适合的条件(例如,室温到40℃,例如25℃到32℃之间,包含端值)下孵育一定时间(例如,2-40分钟,或如果更方便,过夜)足以容许抗体中存在的任何亚基的结合。在孵育期之后,抗体亚基固相进行洗涤并干燥,与特异于抗原的一部分的第二抗体孵育。第二抗BTN1A1抗体或第二抗PD-L1抗体连接到报告分子,其用于指示所述第二抗体与分子标志物的结合。

[0913] 在某些实施方式中,流式细胞术(FACS)可以用于检测样品中BTN1A1、糖基化的BTN1A1、BTN1A1二聚体或PD-L1的水平。流式细胞计检测并报告荧光团标签的抗体的强度,其指示BTN1A1、糖基化的BTN1A1、BTN1A1二聚体或PD-L1的水平。通过将通透化的细胞染色,也可以观察非荧光的细胞质蛋白。染色剂可以是能够与某些分子结合的荧光化合物,或是结合所选分子的荧光团标记的抗体。

[0914] 对于酶免疫分析来说,将酶结合到第二抗体,一般通过戊二醛或高碘酸的方式。然而容易认识到的是,存在各种不同的结合技术,它们是熟练的技术人员容易获得的。常用的酶包括辣根过氧化物酶、葡萄糖氧化酶、beta-半乳糖苷酶和碱性磷酸酶,以及本文讨论的其他酶。与这些具体的酶一同使用的底物一般根据在被相应的酶水解时产生可检测的颜色改变来选择。适合的酶的实例包括碱性磷酸酶和过氧化物酶。还可能的是采用荧光底物,其产生荧光产物而不是上文提及的生色底物。在所有情况中,将酶标记的抗体添加到第一抗体-分子标志物复合物,容许结合,然后洗去过量的试剂。然后将含有合适底物的溶液添加到抗

体-抗原-抗体的复合物中。所述底物将与连接到第二抗体的酶反应,产生定性的可见信号,其可以被进一步定量,通常是光谱光度地定量,来得到样品中存在的BTN1A1、糖基化的BTN1A1、BTN1A1二聚体或PD-L1的数量的指示。作为选择,荧光化合物例如荧光素和罗丹明,可以化学偶联到抗体而不改变它们的结合能力。在通过特定波长的光线照射被活化时,荧光团标记的抗体吸收光能,诱导分子中的可激发状态,随后在可被光学显微镜可视检测的特征颜色上发射光线。在EIA中,容许荧光标记的抗体与第一抗体-分子标志物复合物结合。在洗去未结合的试剂之后,剩余的三元复合物然后暴露于合适波长的光下,观察到的荧光表明存在BTN1A1、糖基化的BTN1A1、BTN1A1二聚体或PD-L1。免疫荧光和EIA技术都是本领域中充分确立的,并在本文中论述。

[0915] 因而,本文提供的是癌症诊断的方法,包括使用本文描述的具有免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的所述分子检测来自对象的样品中BTN1A1的存在或表达水平。在某些实施方式中,所述方法进一步包括向被诊断患有癌症的对象施用癌症治疗。所述癌症治疗可以是本文描述的或本领域已知的任何癌症疗法。在某些实施方式中,所述癌症治疗包括向所述对象施用治疗有效量的抗BTN1A1抗体。在某些实施方式中,所述癌症治疗包括施用治疗有效量抗PD1疗法或抗PD-L1疗法。

[0916] 5.7评估治疗的功效

[0917] 对象中BTN1A1的表达水平可以与癌症发展相关联。BTN1A1水平的提高可以指示癌症进展,BTN1A1水平的降低可以指示癌症消退。因而,本文提供的还有通过治疗的过程中使用本文描述的具有免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子监测对象的样品中的BTN1A1水平,来评估对象中特定癌症治疗的功效的方法。在某些实施方式中,所述方法包括检测BTN1A1的表达水平。在某些实施方式中,所述方法包括检测糖基化的BTN1A1的水平。在某些实施方式中,所述方法包括检测BTN1A1二聚体的水平。

[0918] 在某些实施方式中,所述分子具有免疫特异性结合糖基化的BTN1A1的抗原结合片段。在某些实施方式中,所述分子具有免疫特异性结合在位置N55、N215和/或N449处糖基化的BTN1A1的抗原结合片段。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N55处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N215处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合一个或更多个糖基化基序。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N55和N215处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述分子是抗BTN1A1抗体。在某些实施方式中,所述分子是抗糖基化的BTN1A1抗体。在某些实施方式中,所述分子具有免疫特异性结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段。在某些实施方式中,所述BTN1A1二聚体是在所述BTN1A1二聚体的一个或两个BTN1A1单体的位置N55、N215和N449的任意一个或更多处糖基化的。例如,所述糖基化的BTN1A1二聚体可以在所述BTN1A1二聚体的任意一个、两个、三个、四个、五个或六个位置N55、N215和N449处糖基化的。

[0919] 在某些实施方式中,本文提供的还有通过治疗的过程中使用本文描述的具有免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子监测对象的样品中的BTN1A1水平,来评估对象中特定癌症治疗的功效的方法。在一个实施方式中,所述分子可以具有抗原结合片段,所述抗原结合片段包括如表2a-12b中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、

STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781的VH或VL结构域。在一个实施方式中,所述分子可以具有抗原结合片段,所述抗原结合片段包括如表2a-12b中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778和STC2781的VH和VL结构域两者。在另一个实施方式中,所述分子可以具有抗原结合片段,所述抗原结合片段包括一个或更多个VH CDR,所述VH CDR具有如表2a-12b中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778和STC2781的VH CDR的任一个的氨基酸序列。在另一个实施方式中,所述分子可以具有抗原结合片段,所述抗原结合片段包括一个或更多个VL CDR,所述VL CDR具有如表2a-12b中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778和STC2781的VL CDR的任一个的氨基酸序列。在又一个实施方式中,所述分子可以具有抗原结合片段,所述抗原结合片段包括如表2a-12b中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778和STC2781的至少一个VH CDR和至少一个VL CDR。

[0920] 在某些实施方式中,本文提供的还有通过在治疗的过程中使用本文描述的具有抗原结合片段的分子监测对象的样品中的BTN1A1水平,来评估对象中特定癌症治疗的功效的方法。在某些实施方式中,所述分子可以具有竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文描述的BTN1A1表位的抗原结合片段。所述BTN1A1表位可以是STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781的表位。在某些实施方式中,所述分子可以具有免疫特异性结合本文描述的BTN1A1的表位的抗原结合片段。所述BTN1A1表位可以是STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781的表位。

[0921] 在某些实施方式中,本文提供的是评估患者中特定癌症治疗的功效的方法,包括:
a) 在整个所述治疗过程的第一个和至少一个随后的时间点使获自所述患者的两个或更多个样品接触本文描述的分子;b) 测量所述两个或更多个样品中BTN1A1的水平,和c) 比较所述两个或更多个样品中BTN1A1的水平,其中相对于在第一时间点获得的样品中BTN1A1的水平,在随后时间点获得的样品中BTN1A1的降低的水平指示所述癌症治疗是有效的。所述分子可以是抗BTN1A1抗体。在某些实施方式中,所述BTN1A1水平可以是糖基化的BTN1A1的水平。在某些实施方式中,所述BTN1A1水平可以是BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的水平。所述分子还可以是抗糖基化的BTN1A1抗体或抗BTN1A1二聚体抗体。在某些实施方式中,所述分子是STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781。

[0922] 在某些实施方式中,所述方法包括在整个所述治疗过程的第一个和至少一个随后的时间点使获自所述患者的两个或更多个样品与本文描述的分子接触,以在所述分子和所述样品中的BTN1A1之间形成复合物,并通过测量所述样品中的所述复合物来测量所述两个或更多个样品中BTN1A1的水平。

[0923] 在某些实施方式中,来自两个或更多个样品的BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体的水平在一个分析中测量。在其他实施方式中,来自两个或更多个样品的BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体的水平在多个分析中测量。在某些实施方式中,BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体的水平在从所述对象获得所述样品的同一天测量。在某些实施

方式中,BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体的水平在不保存获自所述对象的所述样品的情况下测量。

[0924] 来自癌症患者的所述样品可以是全血样品、骨髓样品、部分纯化的血液样品、PBMC、组织活检物、循环肿瘤细胞、循环元件例如蛋白质复合物或外泌体。在某些实施方式中,所述样品是血液样品。在某些实施方式中,所述样品是组织活检物。本领域的普通技术人员将理解,本文描述的或本领域已知的测定样品中蛋白质表达水平的任何方法可以用于测定来自癌症患者的样品中BTN1A1的水平。在某些实施方式中,所述方法包括免疫分析。所述免疫分析可以是免疫组织化学方法,包括使用本文描述的分子来探测和显现BTN1A1。所述免疫分析可以包括FIA、CLIA、RIA、EMI、SPROA、FP分析、FRET分析、TR-FRET分析或SPR分析。

[0925] 所述癌症治疗或癌症疗法可以是本文描述的或本领域已知的任何疗法,包括但不限于:手术疗法、化疗、生物靶向疗法、小分子靶向疗法、放射疗法、冷冻疗法、激素疗法、免疫疗法和细胞因子疗法。在某些实施方式中,所述癌症治疗包括FDA批准的癌症治疗,包括处于临床开发中的实验性癌症治疗。在某些实施方式中,所述癌症治疗包括使用两种或更多种药物、或两种或更多种类型的疗法的组合的治疗。

[0926] 在某些实施方式中,所述癌症治疗包括向癌症患者施用抗BTN1A1抗体。

[0927] 在某些实施方式中,在癌症治疗过程开始时获得一个或更多个样品,在整个癌症治疗过程的随后的时间点获得一个或更多个样品。在某些实施方式中,所述随后的时间点是2个或更多个、3个或更多个、4个或更多个、5个或更多个、6个或更多个、7个或更多个、8个或更多个、9个或更多个、10个或更多个、15个或更多个、20个或更多个、25个或更多个、或30个或更多个时间点。

[0928] 在某些实施方式中,如果所述治疗被确定为无效,所述方法进一步包括调整所述治疗。调整所述治疗可以包括,例如,调整药物治疗的剂量、提供药物治疗的频率、用不同的药物或药物组合治疗、或结束治疗。

[0929] 在某些实施方式中,如果所述治疗被确定为有效,所述方法进一步包括重复治疗。

[0930] 在某些实施方式中,在所述第一时间点获得的样品中BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体的水平在随后的时间点降低超过10%、超过20%、超过30%、超过40%、超过50%、超过60%、超过70%、超过80%、超过90%、超过95%或超过99%。

[0931] 5.8患者选择

[0932] 本文提供的是具有免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段的分子通过测定来自患者的样品中BTN1A1的存在或表达水平来预测癌症患者对癌症治疗的响应性的用途。在某些实施方式中,所述方法包括通过使所述样品与本文描述的分子接触以形成所述分子与BTN1A1之间的复合物来检测来自癌症患者的样品中的BTN1A1,以及如果所述复合物被检出预测所述对象将可能响应癌症治疗。在某些实施方式中,所述方法包括使用本文描述的具有免疫特异性结合糖基化的BTN1A1的抗原结合片段的分子检测所述样品中糖基化的BTN1A1的存在。在某些实施方式中,所述方法包括使用本文描述的具有免疫特异性结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段的分子检测所述样品中的BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的存在。在某些实施方式中,所述方法进一步包括测定PD-L1的存在或表达水平。

[0933] 在某些实施方式中,所述分子具有免疫特异性结合糖基化的BTN1A1的抗原结合片段。在某些实施方式中,所述分子具有免疫特异性结合在位置N55、N215和/或N449处糖基化的BTN1A1的抗原结合片段。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N55处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N215处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合一个或多个糖基化基序。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N55和N215处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N55和N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N55、N215和N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述分子具有免疫特异性结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)的抗原结合片段。在某些实施方式中,所述BTN1A1二聚体是在所述BTN1A1二聚体的一个或两个BTN1A1单体的位置N55、N215和N449的任意一个或更多处糖基化的。例如,所述糖基化的BTN1A1二聚体可以在所述BTN1A1二聚体的任意一个、两个、三个、四个、五个或六个位置N55、N215和N449处糖基化的。

[0934] 在某些实施方式中,所述分子是抗BTN1A1抗体。在某些实施方式中,所述分子是抗糖基化的BTN1A1抗体。在某些实施方式中,所述分子是抗BTN1A1二聚体抗体。

[0935] 在一个实施方式中,可以用于患者选择的本文提供的分子可以具有抗原结合片段,所述抗原结合片段包括如表2a-12b中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781的VH或VL结构域。在一个实施方式中,所述分子可以具有抗原结合片段,所述抗原结合片段包括如表2a-12b中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778和STC2781的VH和VL结构域两者。在另一个实施方式中,所述分子可以具有抗原结合片段,所述抗原结合片段包括一个或多个VH CDR,所述VH CDR具有如表2a-12b中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778和STC2781的VH CDR的任一个的氨基酸序列。在另一个实施方式中,所述分子可以具有抗原结合片段,所述抗原结合片段包括一个或多个VL CDR,所述VL CDR具有如表2a-12b中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778和STC2781的VL CDR的任一个的氨基酸序列。在又一个实施方式中,所述分子可以具有抗原结合片段,所述抗原结合片段包括如表2a-12b中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778和STC2781的至少一个VH CDR和至少一个VL CDR。

[0936] 在某些实施方式中,可以用于患者选择的本文提供的分子可以具有具有竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文描述的BTN1A1表位的抗原结合片段。所述BTN1A1表位可以是STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781的表位。在某些实施抗体中,所述分子可以具有免疫特异性结合本文描述的BTN1A1抗体的表位的抗原结合片段。所述BTN1A1表位可以是STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781的表位。

[0937] 在其他实施方式中,检测样品中的BTN1A1,例如单独地或与PD-L1组合地,包括使

用本文描述的分子例如单独地或与PD-L1组合地测量所述样品中BTN1A1的表达水平。在某些实施方式中,例如单独地或与PD-L1组合地检测BTN1A1进一步包括例如单独地或与PD-L1组合地比较来自所述对象的所述样品中BTN1A1的表达水平与参考水平。在某些实施方式中,所述方法包括使用抗BTN1A1抗体例如单独地或与PD-L1组合地测量样品中BTN1A1的表达水平,例如单独地或与PD-L1组合地比较所述样品中BTN1A1的表达水平与参考水平,以及如果所述样品中BTN1A1的表达水平高于所述BTN1A1参考水平,以及任选地如果PD-L1的表达水平低于所述PD-L1参考水平,预测所述对象将可能响应癌症治疗。

[0938] 在其他实施方式中,例如单独地或与PD-L1组合地测量所述BTN1A1水平包括使用抗糖基化的BTN1A1抗体例如单独地或与PD-L1组合地测量糖基化的BTN1A1的水平。在某些实施方式中,例如单独地或与PD-L1组合地测量样品中糖基化的BTN1A1的水平进一步包括例如单独地或与PD-L1组合地比较所述样品中糖基化的BTN1A1的水平与参考水平,以及如果所述样品中糖基化的BTN1A1的水平高于所述糖基化的BTN1A1的参考水平,和任选地如果PD-L1的表达水平低于所述PD-L1的参考水平,预测所述对象将可能响应癌症治疗。

[0939] 在某些实施方式中,例如单独地或与PD-L1组合地测量BTN1A1水平包括使用抗BTN1A1二聚体抗体(例如,STC703、STC810 STC2714)例如单独地或与PD-L1组合地测量BTN1A1二聚体的水平。在某些实施方式中,例如单独地或与PD-L1组合地测量样品中BTN1A1二聚体的水平进一步包括例如单独地或与PD-L1组合地比较所述样品中BTN1A1二聚体的水平与参考水平,以及如果所述样品中BTN1A1二聚体的水平高于所述BTN1A1二聚体的参考水平,以及任选地如果PD-L1的表达水平低于所述PD-L1参考水平,预测所述对象将可能响应癌症治疗。

[0940] 来自癌症患者的所述样品可以是全血样品、骨髓样品、部分纯化的血液样品、PBMC、组织活检物、循环肿瘤细胞、循环元件例如蛋白质复合物或外泌体。在某些实施方式中,所述样品是血液样品。检测BTN1A1或PD-L1的存在或测量BTN1A1或PD-L1的表达水平的方法是本文描述的或本领域已知的。

[0941] 所述癌症治疗或癌症疗法可以是本文描述的或本领域已知的任何疗法,包括但不限于:手术疗法、化疗、生物靶向疗法、小分子靶向疗法、放射疗法、冷冻疗法、激素疗法、免疫疗法和细胞因子疗法。在某些实施方式中,所述癌症治疗包括FDA批准的癌症治疗,包括处于临床开发中的实验性癌症治疗。在某些实施方式中,所述癌症治疗包括使用两种或更多种药物、或两种或更多种类型的疗法的组合的治疗。

[0942] 在某些实施方式中,所述癌症治疗包括向癌症患者施用抗BTN1A1抗体。在某些实施方式中,所述癌症治疗进一步包括施用抗PD-1疗法或抗PD-L1疗法。

[0943] 5.9试剂盒

[0944] 本文提供的是含有本文描述的分子和一种或更多种辅助药剂的试剂盒。在某些实施方式中,本文提供的是用于制备和/或施用本文提供的疗法的试剂盒。试剂盒可以具有一个或更多个密封的小瓶,其含有本文描述的任一种药物组合物。所述试剂盒可以包括,例如,具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体的抗原结合片段的分子,以及制备、配制和/或施用所述分子、或进行本文公开的所述方法的一个或更多个步骤的试剂。

[0945] 在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合糖基化的BTN1A1。在某些

实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N55、N215和/或N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N55处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N215处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合一个或多个糖基化基序。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N55和N215处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合BTN1A1二聚体(例如,糖基化的BTN1A1二聚体)。在某些实施方式中,所述BTN1A1二聚体是在所述BTN1A1二聚体的一个或两个BTN1A1单体的位置N55、N215和N449的任意一个或多个处糖基化的。例如,所述糖基化的BTN1A1二聚体可以在所述BTN1A1二聚体的任意一个、两个、三个、四个、五个或六个位置N55、N215和N449处糖基化的。

[0946] 在某些实施方式中,所述分子是抗BTN1A1抗体。在某些实施方式中,所述抗BTN1A1抗体是抗糖基化的BTN1A1抗体。在某些实施方式中,所述抗BTN1A1抗体是抗BTN1A1二聚体抗体(例如,STC703、STC810或STC2714)。在某些实施方式中,所述抗BTN1A1抗体是人源化抗体或人抗体。

[0947] 在一个实施方式中,本文提供的所述试剂盒可以包括具有抗原结合片段的分子,所述抗原结合片段包括如表2a-12b中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781的VH或VL结构域。在一个实施方式中,本文提供的所述试剂盒可以包括具有抗原结合片段的分子,所述抗原结合片段包括如表2a-12b中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778和STC2781的VH和VL结构域两者。在另一个实施方式中,本文提供的试剂盒可以包括具有抗原结合片段的分子,所述抗原结合片段包括一个或多个VH CDR,所述VH CDR具有如表2a-12b中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778和STC2781的VH CDR的任一个的氨基酸序列。在另一个实施方式中,所述分子可以具有抗原结合片段,所述抗原结合片段包括一个或多个VL CDR,所述VL CDR具有如表2a-12b中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778和STC2781的VL CDR的任一个的氨基酸序列。在又一个实施方式中,所述分子可以具有抗原结合片段,所述抗原结合片段包括如表2a-12b中描述的鼠单克隆抗体STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778和STC2781的至少一个VH CDR和至少一个VL CDR。

[0948] 在某些实施方式中,本文提供的试剂盒可以包括具有竞争性地阻断(例如,以剂量依赖性方式)本文描述的BTN1A1表位的抗原结合片段的分子。所述BTN1A1表位可以是本文描述的STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781的表位。在某些实施方式中,本文提供的试剂盒可以包括具有免疫特异性结合本文描述的BTN1A1的表位的抗原结合片段的分子。所述BTN1A1表位可以是STC703、STC810、STC820、STC1011、STC1012、STC1029、STC2602、STC2714、STC2739、STC2778或STC2781的表位。

[0949] 在某些实施方式中,所述试剂盒进一步包括第二抗癌药剂。所述第二抗癌药剂可

以是化学治疗剂、免疫治疗剂、激素治疗剂、或细胞因子。

[0950] 在某些实施方式中,所述第二抗癌药剂是抗PD1疗法或抗PD-L1疗法。在某些实施方式中,所述第二抗癌药剂是抗PD1疗法。在某些实施方式中,所述第二抗癌药剂是抗PD-L1疗法。在某些实施方式中,所述第二抗癌药剂是抗PD1疗法和抗PD-L1疗法。在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法或所述抗PD-L1疗法包括抗PD-1或抗PD-L1抗体或抗体片段、或可溶的PD-1或PD-L1配体、或其Fc融合蛋白。在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法包括纳武单抗(Opdivo)、派姆单抗(Keytruda)、匹迪珠单抗、AMP-514或AMP-224。在某些实施方式中,所述抗PD-1疗法包括国际申请NO.PCT/US2016/64394中提供的抗PD-1抗体。在某些实施方式中,所述抗PD-L1疗法包括YW243.55.S70、MPD13280A、MEDI-4736、MSB-0010718C或MDX-1105。在某些实施方式中,所述抗PD-L1疗法包括以WO 2016/160792A1公开的国际申请NO.PCT/US2016/024691以及国际申请NO.PCT/US2017/024027中提供的抗体。

[0951] 本文提供的还有可以用作癌症的伴随诊断的试剂盒。在某些实施方式中,所述试剂盒可以用于提供或帮助癌症诊断。在某些实施方式中,所述试剂盒可以用于评估癌症治疗的功效。在某些实施方式中,所述试剂盒可以用于预测患者对癌症治疗的响应性。在某些实施方式中,所述试剂盒可以用于选择特定癌症治疗的患者。所述试剂盒可以包括,例如,用于检测样品中的BTN1A1的试剂。在某些实施方式中,所述试剂盒包括用于检测PD-L1的试剂(例如,抗PD-L1抗体)。

[0952] 所述试剂可以是具有免疫特异性结合BTN1A1、糖基化的BTN1A1或BTN1A1二聚体的抗原结合片段的分子。在某些实施方式中,所述分子具有免疫特异性结合糖基化的BTN1A1的抗原结合片段。在某些实施方式中,所述分子具有免疫特异性结合在位置N55、N215和/或N449处糖基化的BTN1A1的抗原结合片段。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N55处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N215处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N449处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合一个或多个糖基化基序。在某些实施方式中,所述抗原结合片段免疫特异性结合在位置N55和N215处糖基化的BTN1A1。在某些实施方式中,所述分子是抗BTN1A1抗体。在某些实施方式中,所述分子是抗糖基化的BTN1A1抗体。在某些实施方式中,所述分子是抗BTN1A1二聚体抗体(例如,STC703、STC810或STC2714)。在某些实施方式中,所述BTN1A1二聚体是在所述BTN1A1二聚体的一个或两个BTN1A1单体的位置N55、N215和N449的任意一个或多个处糖基化的。例如,所述糖基化的BTN1A1二聚体可以在所述BTN1A1二聚体的任意一个、两个、三个、四个、五个或六个位置N55、N215和N449处糖基化的。

[0953] 所述癌症疗法可以是本文描述的或本领域已知的任何疗法,包括但不限于:手术疗法、化疗、生物靶向疗法、小分子靶向疗法、放射疗法、冷冻疗法、激素疗法、免疫疗法和细胞因子疗法。在某些实施方式中,所述癌症疗法包括向癌症患者施用本文描述的分子,所述分子具有免疫特异性结合BTN1A1的抗原结合片段,例如抗BTN1A1抗体,包括抗糖基化的BTN1A1抗体和抗BTN1A1二聚体抗体。

[0954] 在某些实施方式中,所述诊断试剂盒的所述辅助试剂可以是二抗、检测试剂、固定缓冲液、封闭缓冲液、洗涤缓冲液、检测缓冲液、或其任何组合。

[0955] 二抗可以包括,例如,抗人IgA抗体、抗人IgD抗体、抗人IgE抗体、抗人IgG抗体、或

抗人IgM抗体。在某些实施方式中,所述二抗是抗牛抗体。第二检测抗体可以是单克隆抗体或多克隆抗体。二抗可以来自任何哺乳动物生物体,包括小鼠、大鼠、仓鼠、山羊、骆驼、鸡、兔和其他。二抗可以缀合至酶(例如,辣根过氧化物酶(HRP)、碱性磷酸酶(AP)、荧光素酶等)或染料(例如,比色染料、荧光染料、荧光共振能量转移(FRET)-染料、时间分辨的(TR)-FRET染料,等等)。在某些实施方式中,所述二抗是多克隆兔抗人IgG抗体,其是HRP缀合的。

[0956] 在某些实施方式中,所述检测试剂含有荧光检测试剂或冷光检测试剂。在某些其他实施方式中,所述冷光检测试剂含有鲁米诺或萤光素。

[0957] 洗涤缓冲液的大量选择是本领域已知的,例如,基于tris(羟基甲基)氨基甲烷(Tris)的缓冲液(例如,Tris-缓冲盐水,TBS)或磷酸盐缓冲液(例如,磷酸盐缓冲盐水,PBS)。洗涤缓冲液可以包括洗涤剂,例如,离子的或非离子的洗涤剂。在某些实施方式中,所述洗涤缓冲液是包括Tweeen®20(例如,约0.05% Tweeen®20)的PBS缓冲液(例如,约pH 7.4)。

[0958] 本领域已知的任何稀释缓冲液可以被包括在本公开内容的试剂盒中。稀释缓冲液可以包括载体蛋白(例如,牛血清白蛋白,BSA)和洗涤剂(例如,Tweeen®20)。在某些实施方式中,所述稀释缓冲液是包括BSA(例如,约1% BSA)和Tweeen®20(例如,约0.05% Tweeen®20)的PBS(例如,约pH 7.4)。

[0959] 在某些实施方式中,所述检测试剂是比色检测试剂、荧光检测试剂或化学发光检测试剂。在某些实施方式中,所述比色检测试剂包括PNPP(p-硝基苯基磷酸盐)、ABTS(2,2'-叠氮基双(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸))或OPD(邻苯二胺)。在某些实施方式中,所述荧光检测试剂包括QuantaBlu™或QuantaRed™(Thermo Scientific,Waltham,MA)。在某些实施方式中,所述冷光检测试剂包括鲁米诺或萤光素。在某些实施方式中,所述检测试剂包括触发物(例如,H₂O₂)和追踪物(例如,异鲁米诺-缀合物)。

[0960] 本领域已知的任何检测缓冲液可以被包括在本公开内容的试剂盒中。在某些实施方式中,所述检测缓冲液是柠檬酸盐-磷酸盐缓冲液(例如,约pH 4.2)。

[0961] 本领域已知的任何终止溶液可以被包括在本公开内容的试剂盒中。本公开内容的所述终止溶液终止或延迟检测试剂和相应的分析信号的进一步发展。终止溶液可以包括,例如,低pH值缓冲液(例如,甘氨酸缓冲液,pH 2.0)、离液剂(例如,氯化胍、十二烷基硫酸钠(SDS))或还原剂(例如,二硫苏糖醇,巯基乙醇),等。

[0962] 在某些实施方式中,本文提供的所述试剂盒包括用于自动化分析系统的清洁试剂。自动化分析系统可以包括任何厂商的系统。在某些实施方式中,所述自动化分析系统包括,例如,BIO-FLASHTM、BEST 2000TM、DS2TM、ELx50 WASHER、ELx800 WASHER、ELx800 READER和Autoblot S20TM。清洁试剂可以包括本领域已知的任何清洁试剂。在某些实施方式中,所述清洁试剂是所述自动化分析系统的厂商推荐的清洁试剂。

[0963] 在某些实施方式中,所述试剂盒还可以包括适合的容器装置,其是不与试剂盒的成分反应的容器,例如,艾本德管、分析平板、注射器、瓶子或试管。所述容器可以由可灭菌材料例如塑料或玻璃制成。

[0964] 在某些实施方式中,所述试剂盒进一步包括固相支持物。所述固相支持物可以包括本领域已知的任何支持物,在其上可以固定本公开内容的蛋白质。在某些实施方式中,所

述固体基质是微量滴定孔板、载玻片(例如,玻璃载玻片)、芯片(例如,蛋白芯片、生物传感器芯片,例如,Biacore芯片)、微流柱体、比色杯、珠子(例如,磁性珠子)或树脂。

[0965] 在某些其他实施方式中,本文提供的所述试剂盒包括使用所述试剂盒的亚组用于检测来自所述对象的样品中的BTN1A1或糖基化的BTN1A1的说明。

[0966] 本文提供的所述试剂盒可以适合于特定的分析技术。在某些实施方式中,所述试剂盒是ELISA试剂盒、斑点印迹试剂盒、化学发光免疫分析(CIA)试剂盒或多重试剂盒。在某些实施方式中,所述ELISA试剂盒可以包括洗涤缓冲液、样品稀释剂、二抗-酶缀合物、检测试剂和终止溶液。在某些实施方式中,所述斑点印迹试剂盒可以包括洗涤缓冲液、样品稀释剂、二抗-酶缀合物、检测试剂和终止溶液。在某些实施方式中,所述CIA试剂盒包括洗涤缓冲液、样品稀释剂、追踪物(例如,异鲁米诺-缀合物)和触发物(例如, H_2O_2)。在某些实施方式中,所述多重试剂盒包括洗涤缓冲液、样品稀释剂和二抗-酶缀合物。

[0967] 在某些实施方式中,本发明的所述试剂盒具有包装,其包括指示该试剂盒用于癌症的诊断、预后或监测的标签。在某些实施方式中,所述试剂盒被用作癌症治疗的伴随诊断。在某些其他实施方式中,所述包装具有标签,其指示该试剂盒与癌症药物使用。在某些实施方式中,所述试剂盒用于选择特定癌症治疗的患者。

[0968] 在某些实施方式中,所述试剂盒的所述包装包括FDA批准的标签。FDA批准的标签可以包括FDA批准的用途的告知以及说明。在某些实施方式中,所述试剂盒被标记为仅供研究用(Research Use Only, RUO)或仅研究用(Investigational Use Only, IUO)。在某些实施方式中,所述试剂盒被标记为体外诊断用(In Vitro Diagnostic Use, IVD)。在某些实施方式中,所述试剂盒根据联邦法规标题21,第809节,B部分(21CFR 89,B部分)进行标记。

6. 实施例

[0969] 要理解的是,不实质上改变本文描述的各种实施方式的性质和精神的修改也是期待的。因而,以下实施例意图进行说明而无论如果不是进行限制。

[0970] 6.1 实施例1:BTN1A1在各种癌症类型中表达

[0971] 为了评估不同癌症类型之间的BTN1A1表达水平,进行了cBioPortal检索。CBioPortal(Gao et al. (2013) Sci. Signal. 6 (269) pii.; Cerami et al. (2012) Cancer Discov. 2 (5) 401-4) 允许从150项公开的癌症基因组研究中挖掘结果。

[0972] 附图1说明了对BTN1A1的cBioPortal检索的结果。相对于癌症类型标绘了突变(绿色)、删除(蓝色)和扩增(红色)的频率。发现BTN1A1在多种癌症类型中表达,包括乳腺癌、神经内分泌的前列腺癌症(NEPC)、弥漫性大B细胞淋巴瘤、黑素瘤、来自国家癌症研究所癌症面板(NCI 60)的癌症、葡萄膜黑素瘤、胰腺癌症、卵巢癌症、子宫癌症、肺部腺癌、促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤、膀胱癌症、结肠直肠癌、肺部鳞状细胞癌、肝部癌症、肺部癌症、胃部癌症、胆管细胞癌、食道鳞状细胞癌、头颈部癌症、肉瘤、前列腺癌症、肝部癌症、胰腺癌症、嗜铬细胞瘤和副神经节瘤(PCPG)、宫颈癌症、胶质瘤、和急性骨髓性白血病(AML)。

[0973] 6.2 实施例2:BTN1A1和PD-L1的表达是互相排斥的

[0974] 为了评估相对于其他免疫检查点的BTN1A1表达模式,进行了几种组织的组织微阵列分析。具体地,石蜡包埋的癌性人类肺部、前列腺、胰腺和肝脏组织切片对BTN1A1和PD-L1进行染色(3,3'-二氨基联苯胺(DAB)和苏木色素复染),通过明视野显微镜检查进行分析。

[0975] 附图2A-D显示了肺部鳞状细胞癌(附图2A)、前列腺腺癌(附图2B)、胰腺腺癌(附图2C)和肝细胞癌(附图2D)样品的示范性图像。每种组织类型显示了两个样品(附图2A-D的顶部和底部的行)。每个样品的不同切片用PD-L1(附图2A-D中的左列)或BTN1A1(附图2A-D中的右列)染色。附图2A-D中的每个样品显示了强BTN1A1染色;在任何样品中没有检测到PD-L1染色。因而,发现BTN1A1和PD-L1表达在前列腺腺癌、胰腺腺癌和肝细胞癌样品中是互相排斥的。

[0976] 附图3A-D显示了典型的人类肺部鳞状细胞癌组织切片的荧光显微镜图像。OPAL™多重免疫组织化学试剂盒(Perkin Elmer, Waltham, MA)用于对PD-L1(附图3A;绿色)、BTN1A1(附图3B;红色)和细胞角蛋白(附图3C;紫色)进行共染色。附图3D显示了附图3A-C的合并图像。使用Vectra® 3.0物镜平台(Perkin Elmer)对图像进行成像和去卷积。发现PD-L1和BTN1A1都在附图3A-D中显示的肿瘤区域中表达。大体上在人类肺部鳞状细胞癌组织切片中观察到镶嵌的PD-L1和BTN1A1表达模式,发现在组织切片的任何给定区域中PD-L1和BTN1A1表达是互相排斥的。

[0977] 附图4A-D显示了其他人类肺部鳞状细胞癌组织切片的进一步的荧光显微镜图像,其说明了典型的PD-L1(附图4A;绿色)、BTN1A1(附图4B;红色)和细胞角蛋白(附图4C;紫色)表达。附图4D显示了附图A-C的合并图像。在附图4A-D的人类肺部鳞状细胞癌组织切片中也观察到特征性的镶嵌的PD-L1和BTN1A1表达模式。

[0978] 6.3实施例3:在混合淋巴细胞反应中抗BTN1A1抗体与抗PD1抗体协同诱导IL-2和IFN γ 分泌

[0979] 使用混合淋巴细胞反应(Mixed Lymphocyte Reaction, MLR)来评估抗糖基化的BTN1A1抗体与抗PD1抗体协同的能力。

[0980] 简言之,单独地或与20ng/mL的STM418组合地测试300ng/mL STC810, STM418是一种由STCube开发的抗PD-1阻断性mAb。从PBMC中采集同种异体的树突细胞和总T细胞,在存在抗体的情况下共培养(DC:T=1:10)72小时。培养上清液进行ELISA,用于通过ELISA对IL-2和IFN γ 定量。

[0981] 如附图5A和附图5B所示,使用单独的20ng/mL抗PD-1mAb STM418没有观察到对IL-2和IFN γ 分泌的影响。然而,发现与抗PD-1的组合提高STC810诱导的IL-2和IFN γ 分泌。发现1,000ng/mL下的STC810将IL-2和IFN γ 分泌提高到与300ng/mL的STC801可比较的水平(数据未显示)。小鼠IgG用作阴性对照。通过学生t-检验(n=3)计算P值。

[0982] 这个实施例证明,在混合淋巴细胞反应中抗糖基化的BTN1A1抗体可以与抗PD1抗体协同诱导IL-2和IFN γ 分泌。

[0983] 6.4实施例4:抗小鼠BTN1A1抗体的开发

[0984] 开发了三种不同的抗小鼠BTN1A1抗体STC1011、STC1012和STC1029,通过STCube进行表征以便于动物研究。

[0985] 通过表面等离子体共振(BIAcore)测量BTN1A1和单克隆抗BTN1A1抗体STC1011、STC1012和STC1029之间的结合亲和力。记录了使用人类IgG1-Fc标签的小鼠BTN1A1-ECD(二聚体)的抗体滴定的传感图和饱和曲线。

[0986] 用STC1011、STC1012、STC1029或对照IgG1抗体包被蛋白质捕获芯片(BIAcore™)。IgG1对照和小鼠BTN1A1-His之间没有观察到相互作用。将小鼠BTN1A1-ECD-Fc注入

Biacore™X-100仪器上的微流通道中。使用BIAevaluation软件(BIAcore)的拟合工具获得 K_D 值。附图6A-C提供了传感图,显示了二聚的BTN1A1-ECD-Fc(2-倍稀释的2-64nM)对固定的STC1011、STC1012和STC1029的实时结合。从测试池信号中减去IgG1抗体对照池的信号来产生附图6A-C中显示的传感图。

[0987] 通过Biacore™分析测量的BTN1A1-ECD-Fc与STC1011、STC1012和STC1029结合的 K_D 值在以下的表15中提供。发现STC1011、STC1012和STC1029以高亲和力结合BTN1A1-ECD-Fc。

[0988] 表15:通过Biacore™测定的STC1011、STC1012或STC1029的 K_D

| [0989] | k_a (1/MS) | k_d (1/s) | K_D (M) | Rmax (RU) |
|---------|--------------|-------------|-----------|-----------|
| STC1011 | | | | |
| STC1012 | 1.46E+05 | 5.99E-04 | 4.10E-09 | 98.815 |
| STC1029 | 2.51E+05 | 4.27E-04 | 1.69E-09 | 84.753 |

[0990] 使用活细胞成像分析了STC1012的BTN1A1糖基化依赖性细胞内在化。为了便于这一分析,开发了pHRodo标记的STC1012抗体。pHRodo是可缀合的荧光标签,其中性pH值下是无活性的,在低pH值环境下活化,例如,细胞的溶酶体中的酸性环境。一般地,当pH-Rodo-标记的抗体结合它在细胞表面上的靶点之后被内在化到细胞中并被降解时,在细胞的胞质液中将观察到红色荧光。这样的荧光可以通过荧光显微镜术测定,例如,通过对图像中的红色对象进行计数,或作为每个图像的红色荧光的相对单位。简言之,表达BTN1A1 WT或BTN1A1 2NQ的HEK293T细胞以2000个细胞/孔平铺在96孔平板中,向每个反应孔添加pH-Rodo®-标记的(ThermoFisher Inc., Waltham, MA) STC1012 (5 μ g/ml) 或IgG对照抗体 (5 μ g/ml)。使用IncuCyte ZOOM®活细胞成像系统(Essen Bioscience, Inc; Ann Arbor, MI) 在40小时中跟踪红色荧光。

[0991] 附图7A显示了荧光或内在化的STC1012的代表性图像。使用表达BTN1A1 WT的细胞和表达BTN1A1-2NQ的细胞观察到指示STC1012内在化的特定荧光。

[0992] 附图7B显示了随时间过去指示内在化的STC1012的荧光计数的散布图。使用表达BTN1A1-WT的细胞和表达BTN1A1-2NQ的细胞在40小时期间观察到STC810的稳定提高的内在化。

[0993] 附图7A和附图7B显示了STC1012内在化至细胞中不取决于BTN1A1糖基化。

[0994] 通过使丝裂霉素C处理的4T1 BTN1A1细胞 (4×10^4 个/孔) 和小鼠脾细胞 (2×10^5 个/孔) 的共培养物与抗小鼠BTN1A1抗体 (50 μ g/mL) 接触72小时,分析了STC1011、STC1012和STC1029对T细胞增殖的影响。通过CFSE染色的细胞的流式细胞术测量T细胞增殖。如附图8A和附图8B中所示,发现相对于IgG对照抗体,STC1011、STC1012和STC1029提高T细胞增殖。通过学生t-检验 ($n=3$) 计算P值。

[0995] 6.5实施例5:抗BTN1A1抗体可以延迟PD-1难治性癌症中的肿瘤生长

[0996] 在4T1原位同基因乳腺癌Ba1b/c小鼠模型和LLC同基因肺癌C57BL/6小鼠模型中测试了抗BTN1A1抗体治疗PD-1难治性癌症的功效。已知两种模型都对PD-1或PD-L1靶向疗法不响应。

[0997] 附图9显示了图形,说明向带有乳腺癌(4T1) 植入物或带有Lewis肺癌(LLC) 植入物的小鼠施用抗BTN1A1抗体的给药日程。简言之,在第0天,将肿瘤模型移植到小鼠的第4个左乳房垫(4T1) 或胁部(LLC) 中。在50-80mm³ (4T1) 或75mm³ (LLC) 的肿瘤体积时,根据肿瘤体积

将小鼠随机分入治疗组,开始抗BTN1A1抗体(STC1012)或IgG对照抗体的给药。每周两次以5mg/kg (4T1)或200 μ g/小鼠(LLC)的剂量进行腹膜内(IP)给药,持续4周,直至研究结束。按照L(长度)*W(宽度)*0.5(4T1)或 $L*W^2*\pi/6$ (LLC)计算肿瘤体积。

[0998] 附图10显示了散布图,说明用抗小鼠BTN1A1抗体STC1012或IgG抗体对照治疗的Balb/c小鼠中进展中的4T1肿瘤生长。随时间标绘单个动物中的肿瘤生长。在50–80mm³的肿瘤体积时,以5mg/kg IgG或STC1012开始每周两次的IP给药。在第31天,对照和治疗组之间肿瘤体积方面观察到的差异是24%, $P=0.08$ 。1500mm³以下的小鼠由于溃疡而丢失。

[0999] 附图11显示了散布图,说明用抗小鼠BTN1A1抗体STC1012或IgG抗体对照治疗的C57BL/6小鼠中进展中的LLC肿瘤生长。随时间标绘单个动物中的肿瘤生长。在75mm³的肿瘤体积时,以200/小鼠的IgG或STC1012开始每周两次的IP给药。在第16天,对照和治疗组之间肿瘤体积方面观察到的差异是52%, $P=0.03$ 。

[1000] 附图12显示了散布图,说明第16天后单个动物的进展中的LLC肿瘤生长(参见附图11)。

[1001] 总之,这个实施例证明了抗BTN1A1抗体在治疗PD-1或PD-L1疗法难治性癌症中可以是有效的。

[1002] 6.6实施例6:二聚体特异性BTN1A1单克隆抗体的产生和筛选

[1003] 免疫.为了产生二聚体特异性BTN1A1单克隆抗体,通过向Fc融合载体(pFUSE-hIgG1-Fc, Invivogen)中插入基因的细胞外结构域产生了BTN1A1的二聚体形式(BTN1A1-Fc)。根据标准方案,通过将SP2/0鼠骨髓瘤细胞与分离自人BTN1A1-Fc免疫的BALB/c小鼠($n=6$)的脾细胞融合(Antibody Solution, Inc.),获得了针对BTN1A1的二聚体形式产生的生产单克隆抗体的杂交瘤。在融合之前,使用FACS分析验证来自免疫小鼠的血清对BTN1A1免疫原的结合。再一次测试生产抗体的杂交瘤的特异性。

[1004] FACS.为了鉴定特异于并优先结合人BTN1A1-Fc抗原的抗BTN1A1-Fc MAb,进行了不同类型的分析。在检测MAb对BTN1A1的优先结合的筛选分析中,通过FACS分析(使用细胞膜结合的蛋白)通过测量荧光强度测定了抗体结合。举例来说,使用HEK293T人类胚肾细胞系进行该分析。说明性地,过量表达BTN1A1的HEK293T细胞与杂交瘤培养物上清液中存在的抗BTN1A1抗体孵育。在洗涤之后,添加与FITC缀合的二抗作为检测试剂。荧光强度(测量的荧光强度,MFI)通过FACS/流式细胞术分析进行测量,来评估抗BTN1A1抗体对细胞上膜结合的BTN1A1 WT的相对结合。选择对WT BTN1A1展现显著更高的MFI的抗体用于进一步评估。基于该结合分析,选择了六十七个候选的MAb生产杂交瘤,在ADCF培养基中生长,含有单克隆抗体的它们的上清液进行浓缩和纯化。

[1005] ELISA.为了排除所观察到的结合是由于人类Fc结合的可能性,使用人类BTN1A1-Fc和人类IgG1对照进行ELISA。将抗原BTN1A1-Fc和人类IgG1包被在ELISA平板上。将抗体添加到每个反应孔,通过针对所述抗原的标准的直接ELISA测定每个抗体的结合。从候选物中排除结合人类IgG1的抗体。

[1006] Octet.为了测定结合亲和力,在FACS和ELISA中显示了高结合活性的选定抗体进行Octet动力学分析。使用包被有抗小鼠Fc捕获抗体的生物传感器,通过Kon和Koff确定 K_D 。选择具有更高亲和力(纳摩尔范围)的抗体。还使用表位分箱(epitope binning)来对抗体面板对于单个靶点的表位结合特征进行分类。设计这种表位分箱实验以确定两种不同的抗

体是否结合相同的表位。如果两种抗体结合抗原的同一表位,则第一抗体的结合将排斥第二抗体的结合。如果测试的配对中的每个抗体结合完全独立的表位,则第一抗体的结合将对第二抗体的结合没有影响。通过重复测试,根据表位结合特异性将抗体分组。使用Octet Red96系统 (Pall ForteBio) 与Bio-Layer干涉量度计 (BLI) 进行这项实验以检测和分析生物分子的相互作用。抗原与一次性传感器结合,然后通过穿过传感器的光的反射延迟的变化来测量抗体与抗原的额外结合。较长的延迟表示与传感器结合的物质更多,该值用于确定蛋白质-抗体相互作用的程度。在这个实验中,将抗体分类为5种不共享结合位点的不同类别。

[1007] 表16:通过FACS、ELISA和Octet的抗体筛选结果

[1008]

| 代号 | FACS (MFI) | ELISA (天然抗原) | ELISA (变性的抗原) | Octet (K _D) |
|---------|---------------|-----------------|------------------|-------------------------|
| STC2602 | 69.5 | 1.389 | 0.128 | 2.35E-09 |
| STC2701 | 1091 | 0.777 | 0.519 | |
| STC2702 | 1080 | 0.889 | 0.659 | |
| STC2703 | 2609 | 0.901 | 0.603 | |
| STC2704 | 121 | 1.02 | 1.098 | |
| STC2705 | 952 | 0.717 | 0.376 | |
| STC2706 | 902 | 0.691 | 0.349 | |
| STC2707 | 922 | 0.762 | 0.532 | |
| STC2708 | 1407 | 0.882 | 0.538 | |
| STC2709 | 587 | 0.555 | 0.302 | |
| STC2710 | 1410 | 0.856 | 0.517 | |
| STC2711 | 31.4 | 1.038 | 1.138 | |
| STC2712 | 4663 | 0.939 | 0.915 | |
| STC2713 | 2811 | 0.87 | 0.863 | |
| STC2714 | 4934 | 1.195 | 0.981 | 1.57E-09 |
| STC2715 | 5936 | 1.213 | 0.912 | 6.24E-07 |
| STC2716 | 241 | 1.183 | 1.244 | |
| STC2717 | 4670 | 1.183 | 1.193 | |
| STC2718 | 1803 | 0.937 | 0.645 | |
| STC2719 | 827 | 0.814 | 0.47 | |
| STC2720 | 605 | 0.743 | 0.343 | |
| STC2721 | 2566 | 1.04 | 0.85 | |
| STC2722 | 640 | 0.657 | 0.246 | |
| STC2723 | 443 | 0.931 | 0.737 | 2.37E-06 |
| STC2724 | 961 | 1.233 | 1.212 | |
| STC2725 | 132 | 1.077 | 0.959 | |
| STC2726 | 921 | 0.945 | 0.621 | |
| STC2727 | 5173 | 1.291 | 1.003 | 1.90E-10 |
| STC2728 | 1664 | 1.299 | 1.23 | |
| STC2729 | 1324 | 1.015 | 0.504 | |
| STC2730 | 985 | 0.932 | 0.395 | |
| STC2731 | 1703 | 1.204 | 0.933 | |
| STC2732 | 718 | 0.736 | 0.389 | |
| STC2733 | 2121 | 1.116 | 0.567 | |
| STC2734 | 321 | 0.959 | 0.824 | |
| STC2735 | 3699 | 1.043 | 0.895 | |
| STC2736 | 578 | 0.704 | 0.284 | |

[1009]

| | | | | |
|---------|------|-------|-------|----------|
| STC2737 | 2658 | 1.074 | 0.849 | |
| STC2738 | 832 | 0.897 | 0.417 | |
| STC2739 | 841 | 0.956 | 0.418 | 8.85E-11 |
| STC2740 | 702 | 0.702 | 0.329 | |
| STC2741 | 4887 | 1.297 | 1.058 | |
| STC2742 | 3615 | 1.385 | 1.278 | |
| STC2743 | 926 | 0.927 | 0.383 | |
| STC2744 | 656 | 0.877 | 0.362 | |
| STC2745 | 430 | 1.218 | 1.344 | |
| STC2746 | 1387 | | | |
| STC2747 | 530 | 0.385 | 0.798 | |
| STC2748 | 653 | 0.421 | 0.898 | |
| STC2749 | 1170 | 0.886 | 0.961 | |
| STC2750 | 1173 | 0.892 | 1.339 | |
| STC2751 | 4334 | 1.288 | 1.25 | |
| STC2752 | 508 | 1.165 | 1.276 | |
| STC2753 | 887 | 0.937 | 0.957 | |
| STC2754 | 1406 | 0.865 | 1.057 | |
| STC2755 | 356 | 1.215 | 1.254 | |
| STC2756 | 162 | 1.086 | 1.229 | |
| STC2757 | 602 | 1.175 | 1.157 | |
| STC2758 | 1233 | 1.014 | 1.204 | |
| STC2759 | 6077 | 1.047 | 1.289 | 2.42E-09 |
| STC2760 | 5558 | 1.179 | 1.403 | 1.63E-09 |
| STC2761 | 865 | 0.674 | 1.125 | |
| STC2762 | 726 | 1.148 | 1.252 | |
| STC2763 | 497 | 0.55 | 0.9 | |
| STC2764 | 1933 | 1.042 | 1.07 | |
| STC2765 | 768 | 0.729 | 1.022 | |
| STC2766 | 452 | 1.215 | 1.228 | |
| STC2767 | 904 | 0.862 | 1.109 | |
| STC2768 | 4732 | 2.006 | 1.686 | 9.07E-08 |
| STC2769 | 5036 | 2.099 | 1.576 | 4.37E-08 |
| STC2770 | 5428 | 1.992 | 1.681 | 6.54E-09 |
| STC2771 | 4965 | 1.932 | 1.643 | 1.81E-09 |
| STC2772 | 6434 | 1.937 | 1.485 | 1.27E-09 |
| STC2773 | 4604 | 2.116 | 1.626 | 4.45E-09 |
| STC2774 | 6467 | 2.009 | 1.391 | <1.0E-12 |
| STC2775 | 6410 | 1.945 | 1.544 | 2.57E-09 |
| STC2776 | 6480 | 2.195 | 1.695 | <1.0E-12 |
| STC2777 | 6780 | 2.039 | 1.634 | <1.0E-12 |

| | | | | | |
|--------|---------|------|-------|-------|----------|
| [1010] | STC2778 | 2341 | 1.799 | 1.442 | 4.36E-10 |
| | STC2779 | 4879 | 2.042 | 1.455 | <1.0E-12 |
| | STC2780 | 6325 | 2.059 | 1.628 | <1.0E-12 |
| | STC2781 | 6446 | 2.103 | 1.383 | 1.77E-10 |

[1011] 抗体测序.为了鉴定抗体的DNA序列,使用RNeasy Mini RNA试剂盒(Qiagen)从杂交瘤细胞分离总RNA,使用Superscript II One-Step RT-PCR系统(ThermoFisher)产生cDNA。含有互补决定区(CDR)的重链可变区(VH)和轻链的可变区(VL)使用来自SMARTer®RACE cDNA扩增试剂盒(Takara/Clontech)的特异性引物集进行扩增,其然后用作PCR中的模板。将产物连接到pRACE表达载体中。连接到pRACE in-fusion载体中的PCR产物转化到Top 10感受态E.coli细胞(ThermoFisher)中。选择克隆的载体,纯化并测序。使用abysis网站(www.bioinf.org.uk/abysis2.7)对测序结果进行分析。通过三种不同的预测方法确定CDR区肽序列。每种抗体的HC和LC的序列使用Clustal Omega(www.ebi.ac.uk/Tools/msa/clustalo/)进行对齐。抗体测序结果显示,大部分抗体具有重链和轻链中的相同序列。

[1012] T细胞介导的癌细胞杀伤.T细胞杀伤分析是一种有效的用于测试免疫检查点阻断药剂的功效最小化的系统,但是BTN1A1和它的受体各自可以由多种细胞类型表达,T细胞仅是对癌症的免疫反应的一个部分。为了开发更好地代表必须发生癌细胞杀伤的免疫环境的体外模型,使用来自完整的初始外周血单核细胞群体的T细胞开发了癌细胞杀伤分析。为了评估初始T细胞对癌细胞的杀伤,将PC3人前列腺癌细胞用人BTN1A1稳定转染,然后接种到96孔板中。将分离的T细胞以及指定浓度的BTN1A1抗体添加到每个反应孔。最后,加入仅在被胰蛋白酶3/7切割后才发荧光的可渗透细胞的试剂作为凋亡指示剂。通过在培养基中加入STC2714,可增强PC3细胞的凋亡,这表明STC2714在整个循环免疫成分的作用下会阻断介导的抑制信号从癌细胞到达T细胞(附图14)。

[1013] 用于检测二聚体特异性BTN1A1抗体的Western印迹。为了确定构象特异性,使用二聚体形式的BTN1A1(BTN1A1的细胞外结构域的Fc融合蛋白)和单体形式的BTN1A1(BTN1A1的细胞外结构域的His标签的蛋白)。用DTT(还原剂)处理蛋白质并煮沸,或者不还原和通过煮沸变性。在蛋白质上运行后,通过标准方案进行Western印迹(附图15)。在初始条件下(没有还原剂和煮沸),STC2714仅识别Fc融合蛋白、二聚形式的BTN1A1 ECD,而不识别His标签的蛋白单体形式的BTN1A1 ECD。还原的BTN1A1-Fc也可以被STC2714检测,表明该蛋白质可以在孵育期间恢复为膜上的二聚体形式。这一结果表明STC2714是二聚体特异性抗体。

[1014] STC2714对二聚体形式的BTN1A1的结合亲和力.使用Biacore X-100系统(GE Healthcare Life Science)测定STC2714的K_D值。通过BTN1A1-Fc(二聚体形式)和BTN1A1-His(单体形式)在流动相中与STC2714缔合和解离的过程获得K_D值,所述STC2714与固定有抗小鼠IgG抗体的金传感器芯片结合。代表性的缔合/解离图形在附图16A和B中显示。STC2714以高亲和力(K_D=2.5nM)结合BTN1A1-Fc;而这种抗体对BTN1A1-His具有31.4nM的K_D。这表明相比对于单体形式的BTN1A1,STC2714对于二聚体形式的BTN1A1有更强的亲和力。

[1015]

[1016] 在整个本申请中,已经参考了各种出版物。这些出版物的公开内容通过引用以它

们的整体合并到本申请中,以更完整地描述本公开内容所属领域的现有水平。虽然本文提供了某些特定实施方式的实施例,对于本领域技术人员显而易见的是可以进行各种改变和修饰。这种修改也将落在附随的权利要求的范围之内。

序列表

<110> 斯特库伯株式会社

<120> 使用免疫特异性结合BTN1A1的抗体和分子治疗癌症的方法

<130> 13532-019-228

<140> TBA

<141>

<150> US 62/513,393

<151> 2017-05-31

<160> 332

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 526

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 1

```

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

```

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|
| | | | | 165 | | | | | 170 | | | | | 175 | | | |
| Trp | Arg | Thr | Ser | Lys | Gly | Glu | Lys | Phe | Pro | Ser | Thr | Ser | Glu | Ser | Arg | | |
| | | | | 180 | | | | | 185 | | | | | 190 | | | |
| Asn | Pro | Asp | Glu | Glu | Gly | Leu | Phe | Thr | Val | Ala | Ala | Ser | Val | Ile | Ile | | |
| | | | | 195 | | | | | 200 | | | | | 205 | | | |
| Arg | Asp | Thr | Ser | Ala | Lys | Asn | Val | Ser | Cys | Tyr | Ile | Gln | Asn | Leu | Leu | | |
| | | | | 210 | | | | | 215 | | | | | 220 | | | |
| Leu | Gly | Gln | Glu | Lys | Lys | Val | Glu | Ile | Ser | Ile | Pro | Ala | Ser | Ser | Leu | | |
| 225 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 230 | | | | | 235 | | | | | 240 | | | |
| Pro | Arg | Leu | Thr | Pro | Trp | Ile | Val | Ala | Val | Ala | Val | Ile | Leu | Met | Val | | |
| | | | | 245 | | | | | 250 | | | | | 255 | | | |
| Leu | Gly | Leu | Leu | Thr | Ile | Gly | Ser | Ile | Phe | Phe | Thr | Trp | Arg | Leu | Tyr | | |
| | | | | 260 | | | | | 265 | | | | | 270 | | | |
| Asn | Glu | Arg | Pro | Arg | Glu | Arg | Arg | Asn | Glu | Phe | Ser | Ser | Lys | Glu | Arg | | |
| | | | | 275 | | | | | 280 | | | | | 285 | | | |
| Leu | Leu | Glu | Glu | Leu | Lys | Trp | Lys | Lys | Ala | Thr | Leu | His | Ala | Val | Asp | | |
| | | | | 290 | | | | | 295 | | | | | 300 | | | |
| Val | Thr | Leu | Asp | Pro | Asp | Thr | Ala | His | Pro | His | Leu | Phe | Leu | Tyr | Glu | | |
| 305 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 310 | | | | | 315 | | | | | 320 | | | |
| Asp | Ser | Lys | Ser | Val | Arg | Leu | Glu | Asp | Ser | Arg | Gln | Lys | Leu | Pro | Glu | | |
| | | | | 325 | | | | | 330 | | | | | 335 | | | |
| Lys | Thr | Glu | Arg | Phe | Asp | Ser | Trp | Pro | Cys | Val | Leu | Gly | Arg | Glu | Thr | | |
| | | | | 340 | | | | | 345 | | | | | 350 | | | |
| Phe | Thr | Ser | Gly | Arg | His | Tyr | Trp | Glu | Val | Glu | Val | Gly | Asp | Arg | Thr | | |
| | | | | 355 | | | | | 360 | | | | | 365 | | | |
| Asp | Trp | Ala | Ile | Gly | Val | Cys | Arg | Glu | Asn | Val | Met | Lys | Lys | Gly | Phe | | |
| | | | | 370 | | | | | 375 | | | | | 380 | | | |
| Asp | Pro | Met | Thr | Pro | Glu | Asn | Gly | Phe | Trp | Ala | Val | Glu | Leu | Tyr | Gly | | |
| 385 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 390 | | | | | 395 | | | | | 400 | | | |
| Asn | Gly | Tyr | Trp | Ala | Leu | Thr | Pro | Leu | Arg | Thr | Pro | Leu | Pro | Leu | Ala | | |
| | | | | 405 | | | | | 410 | | | | | 415 | | | |
| Gly | Pro | Pro | Arg | Arg | Val | Gly | Ile | Phe | Leu | Asp | Tyr | Glu | Ser | Gly | Asp | | |
| | | | | 420 | | | | | 425 | | | | | 430 | | | |
| Ile | Ser | Phe | Tyr | Asn | Met | Asn | Asp | Gly | Ser | Asp | Ile | Tyr | Thr | Phe | Ser | | |
| | | | | 435 | | | | | 440 | | | | | 445 | | | |
| Asn | Val | Thr | Phe | Ser | Gly | Pro | Leu | Arg | Pro | Phe | Phe | Cys | Leu | Trp | Ser | | |
| | | | | 450 | | | | | 455 | | | | | 460 | | | |
| Ser | Gly | Lys | Lys | Pro | Leu | Thr | Ile | Cys | Pro | Ile | Ala | Asp | Gly | Pro | Glu | | |
| 465 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 470 | | | | | 475 | | | | | 480 | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|-----|
| Arg | Val | Thr | Val | Ile | Ala | Asn | Ala | Gln | Asp | Leu | Ser | Lys | Glu | Ile | Pro | | |
| | | | | | 485 | | | | | | 490 | | | | | | 495 |
| Leu | Ser | Pro | Met | Gly | Glu | Asp | Ser | Ala | Pro | Arg | Asp | Ala | Asp | Thr | Leu | | |
| | | | | | 500 | | | | | | 505 | | | | | | 510 |
| His | Ser | Lys | Leu | Ile | Pro | Thr | Gln | Pro | Ser | Gln | Gly | Ala | Pro | | | | |
| | | | | | 515 | | | | | | 520 | | | | | | 525 |

<210> 2

<211> 1581

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 2

```

atggcagttt tcccaagctc cggctctccc agatgtctgc tcacctcat tctcctccag 60
ctgccc aaac tggattcagc tccctttgac gtgattggac ccccgagacc catcctggcc 120
gttgtgggtg aggacgcaa gctgccctgt cgcctgtctc cgaacgcgag cgccgagcac 180
ttggagctac gctggttccg aaagaaggtt tcgccggccg tgctggtgca tagggacggg 240
cgcgagcagg aagccgagca gatgcccagc taccgcgggc gggcgacgct ggtccaggac 300
ggcatcgcca aggggcgcgt ggcttgagg atccgtggcg tcagagtctc tgacgacggg 360
gagtacacgt gctttttcag ggaggatgga agctacgaag aagccctggg gcatctgaag 420
gtggctgctc tgggctctga ccctcacatc agtatgcaag ttcaagagaa tggagaaatc 480
tgtctggagt gcacctcagt gggatggtac ccagagcccc aggtgcagtg gagaacttcc 540
aaggagagaga agtttccatc tacatcagag tccaggaatc ctgatgaaga aggtttgttc 600
actgtggctg cttcagtgat catcagagac acttctgcga aaaatgtgtc ctgctacatc 660
cagaatctcc ttcttggcca ggagaagaaa gtagaaatat ccataccagc ttcctccctc 720
ccaaggctga ctccctggat agtggctgtg gctgtcatcc tgatggttct aggacttctc 780
accattgggt ccatattttt cacttggaga ctatacaac aaagaccag agagaggagg 840
aatgaattca gctctaaaga gagactcctg gaagaactca aatggaaaaa ggctaccttg 900
catgcagttg atgtgactct ggaccagac acagctcatc cccacctctt tctttatgag 960
gattcaaaaat ctgttcgact ggaagattca cgtcagaaac tgcctgagaa aacagagaga 1020
tttgactcct ggccctgtgt gttgggccgt gagaccttca cctcaggaag gcattactgg 1080
gaggtggagg tgggagacag gactgactgg gcaatcggcg tgtgtaggga gaatgtgatg 1140
aagaaaggat ttgaccccat gactcctgag aatgggttct gggctgtaga gttgtatgga 1200
aatgggtact gggccctcac tcctctccg accctctcc cattggcagg gccccacgc 1260
cgggttggga ttttcctaga ctatgaatca ggagacatct cttctacaa catgaatgat 1320
ggatctgata tctatacttt ctccaatgtc actttctctg gccccctccg gcccttcttt 1380
tgcctatggc ctagcggtaa aaagccctg accatctgcc caattgctga tgggcctgag 1440
agggtcacag tcattgctaa tgcccaggac ctttctaagg agatccatt gtcccccatt 1500
ggggaggact ctgcccctag ggatgcagac actctccatt ctaagctaatt ccctacccaa 1560

```

cccagccaag gggcacctta a

1581

<210> 3

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 3

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Arg

20 25 30

Tyr Ile Ser Trp Leu Lys Gln Lys Pro Arg Gln Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Ala Trp Ile Tyr Ala Gly Thr Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Thr Gly Lys Ala Gln Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Arg Gly Leu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 4

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 4

cagggtcaga tgcagcagtc tggagctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagctg 60

tcctgcaaga cttctggctt caccttcagc agtaggtata taagttggtt gaagcagaag 120

cctcgacaga gtcttgagtg gattgcatgg atttatgctg gaactggtgg cactagttat 180

aatcagaagt tcacaggcaa ggcccaactg actgtagaca catcctccag cacagcctac 240

atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgccaatc attactgtgc aagacggagg 300

ggactagggg actttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 354

<210> 5

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 5

```

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

```

<210> 6

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 6

```

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgtgt ctgtgggaga aactgtcacc 60
atcacatgtc gagcaagtga gaatatttac agtaatttag catggtatca gcagaaacag 120
ggaaaatctc ctcagctcct ggtctatgct gcaacaaact tagcagatgg tgtgccatca 180
aggttcagtg gcagtgatc aggcacacag ttttcctca agatcaacag cctgcagtct 240
gaagattttg ggaattatta ctgtcaacat ttttgggggtt ctccgtggac gttcggtgga 300
ggcaccaagc tggaaatcaa a                                     321

```

<210> 7

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 7

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Arg

1 5

<210> 8

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 8

Tyr Ala Gly Thr Gly Gly

1 5

<210> 9

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 9

Arg Arg Gly Leu Gly Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 10

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 10

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Arg Tyr Ile Ser

1 5 10

<210> 11

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 11

Trp Ile Tyr Ala Gly Thr Gly Gly Thr Ser

1 5 10

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 12

Arg Arg Gly Leu Gly Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 13

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 13

Ser Arg Tyr Ile Ser

1 5

<210> 14

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 14

Trp Ile Tyr Ala Gly Thr Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Thr

1 5 10 15

Gly

<210> 15

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 15

Arg Arg Gly Leu Gly Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 16

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 16

Ser Ser Arg Tyr Ile Ser

1 5

<210> 17

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 17

Trp Ile Ala Trp Ile Tyr Ala Gly Thr Gly Gly Thr Ser

1 5 10

<210> 18

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 18

Ala Arg Arg Arg Gly Leu Gly Tyr Phe Asp

1 5 10

<210> 19

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 19

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 20

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 20

Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp

1 5

<210> 21

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 21

Gln His Phe Trp Gly Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 22

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 23

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 23

Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp

1 5

<210> 24

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 24

Gln His Phe Trp Gly Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 25
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 25
Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn Leu Ala
1 5 10
<210> 26
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 26
Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp
1 5
<210> 27
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 27
Gln His Phe Trp Gly Ser Pro Trp Thr
1 5
<210> 28
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 28
Tyr Ser Asn Leu Ala Trp Tyr
1 5
<210> 29
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 29

Leu Leu Val Tyr Ala Ala Thr Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 30

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 30

Gln His Phe Trp Gly Ser Pro Trp

1 5

<210> 31

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 31

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr

20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Ser Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Ala Tyr His Tyr Gly Ser Ser Tyr Ala Tyr Trp Tyr Phe

100 105 110

Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 32

<211> 375

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 32

```
gaggtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60
tcctgcaagg cttctggata cacattcact cactacaaca tggactgggt gaagcagagc 120
catggaaaga gccttgaatg gattggatat atttatecctt ccaatgggtg tactggctac 180
aaccagaaat tcaagagcag ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240
atggaactcc acagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagaggggcc 300
tatcactacg gtagttccta cgctactgg tacttcgatg tctggggcgc agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375
```

<210> 33

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 33

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

<210> 34

<211> 327

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 34

```
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
atcagttgca gtgcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
gatgaaactg ttaaactcct gatctcttac acatcaagtt tacactcagg agtcccatca 180
agattcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ccatcagcaa cctggcacct 240
gaagatattg ccacttacta ttgtcagcag tctagtaagc ttccattcac gttcggctcg 300
gggacagagt tggaaataaa acgggct 327
```

<210> 35

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 35

Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr

1 5

<210> 36

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 36

Tyr Pro Ser Asn Gly Gly

1 5

<210> 37

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 37

Gly Ala Tyr His Tyr Gly Ser Ser Tyr Ala Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 38

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 38

Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr Asn Met Asp

1 5 10

<210> 39

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 39

Tyr Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Gly Thr Gly

1 5 10

<210> 40

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 40

Gly Ala Tyr His Tyr Gly Ser Ser Tyr Ala Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 41

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 41

His Tyr Asn Met Asp

1 5

<210> 42

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 42

Tyr Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Ser

<210> 43

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 43

Gly Ala Tyr His Tyr Gly Ser Ser Tyr Ala Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 44

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 44

Thr His Tyr Asn Met Asp

1 5

<210> 45

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Gly Thr Gly

1 5 10

<210> 46

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 46

Ala Arg Gly Ala Tyr His Tyr Gly Ser Ser Tyr Ala Tyr Trp Tyr Phe

1 5 10 15

Asp

<210> 47

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 47

Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 48

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 48

Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser

1 5

<210> 49

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 49

Gln Gln Ser Ser Lys Leu Pro Phe Thr

1 5

<210> 50

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 50

Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 51

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 51

Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser

1 5

<210> 52

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 52

Gln Gln Ser Ser Lys Leu Pro Phe Thr

1 5

<210> 53

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 53

Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 54

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 54

Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser

1 5

<210> 55

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 55

Gln Gln Ser Ser Lys Leu Pro Phe Thr

1 5

<210> 56

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 56

Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr

1 5

<210> 57

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 57

Leu Leu Ile Ser Tyr Thr Ser Ser Leu His

1 5 10

<210> 58

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 58

Gln Gln Ser Ser Lys Leu Pro Phe

1 5

<210> 59

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 59

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

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

<210> 60

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 60

```

cagggtcaga tgcagcagtc tggagctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagctg 60
tcctgcaaga cttctggctt caccttcagc agtaggtata taagttgggt gaagcagaag 120
cctcgacaga gtcttgagtg gattgcatgg atttatgctg gaactgggtg tactagctat 180
aatcagaagt tcacaggcaa ggcccaactg actgtagaca catcctccag cacagcctac 240
atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgccatct attactgtgc aagacgaagg 300
ggcggcggtt actttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca      354

```

<210> 61

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 61

| | | | |
|---|----|----|----|
| Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Ser Val Gly | | | |
| 1 | 5 | 10 | 15 |
| Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Phe Ser Asn | | | |
| 20 | 25 | 30 | |

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

<210> 62

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 62

```

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgtat ctgtgggaga aactgtcacc 60
atcacatgtc gagcaagtga gaatatatttc agtaatttag catggtatca gcagaaacag 120
ggaaaatctc ctcagctcct ggtctatgct gcaacaaact tagcagatgg tgtgccatca 180
aggttcagtg gcagtgatc aggcacacag tattccctca agatcaacag cctgcagtct 240
gaggattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttgggggtt ctccgtggac gttcggtgga 300
ggcaccaagc tggaaatcaa a 321

```

<210> 63

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 63

| | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Phe | Thr | Phe | Ser | Ser | Arg |
| 1 | | | | 5 | | |

<210> 64

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 64

Tyr Ala Gly Thr Gly Gly

1 5

<210> 65

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 65

Arg Arg Gly Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 66

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 66

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Arg Tyr Ile Ser

1 5 10

<210> 67

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 67

Trp Ile Tyr Ala Gly Thr Gly Gly Thr Ser

1 5 10

<210> 68

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 68

Arg Arg Gly Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 69

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 69

Ser Arg Tyr Ile Ser

1 5

<210> 70

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 70

Trp Ile Tyr Ala Gly Thr Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Thr

1 5 10 15

Gly

<210> 71

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 71

Arg Arg Gly Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 72

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 72

Ser Ser Arg Tyr Ile Ser

1 5

<210> 73

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 73

Trp Ile Ala Trp Ile Tyr Ala Gly Thr Gly Gly Thr Ser

1 5 10

<210> 74

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 74

Ala Arg Arg Arg Gly Gly Gly Tyr Phe Asp

1 5 10

<210> 75

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 75

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Phe Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 76

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 76

Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp

1 5

<210> 77

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 77

Gln His Phe Trp Gly Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 78

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 78

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Phe Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 79

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 79

Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp

1 5

<210> 80

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 80

Gln His Phe Trp Gly Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 81

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 81

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Phe Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 82

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 82

Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp

1 5

<210> 83

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 83

Gln His Phe Trp Gly Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 84

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 84

Phe Ser Asn Leu Ala Trp

1 5

<210> 85

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 85

Leu Leu Val Tyr Ala Ala Thr Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 86

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 86

Gln His Phe Trp Gly Ser Pro Trp

1 5

<210> 87

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 87

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Pro Asn Asn Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asp Leu Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 88

<211> 358

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 88

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggattc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggcta cacattcact gactactaca tggactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggatat atttctccta acaatggtgg tactaagtac 180

91

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 91

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

1 5

<210> 92

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 92

Ser Pro Asn Asn Gly Gly Thr

1 5

<210> 93

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 93

Glu Pro Asp Leu Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 94

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 94

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met Asp

1 5 10

<210> 95

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 95

Tyr Ile Ser Pro Asn Asn Gly Gly Thr Lys

1 5 10

<210> 96

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 96

Glu Pro Asp Leu Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 97

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 97

Asp Tyr Tyr Met Asp

1 5

<210> 98

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 98

Tyr Ile Ser Pro Asn Asn Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 99

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 99

Glu Pro Asp Leu Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 100

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 100

Thr Asp Tyr Tyr Met Asp

1 5

<210> 101

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 101

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

1 5 10 15

<210> 102

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 102

Ala Arg Glu Pro Asp Leu Leu Tyr Tyr Phe Asp

1 5 10

<210> 103

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 103

Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 104

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 104

Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser

1 5

<210> 105

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 105

Gln Gln Ser Ser Lys Leu Pro Phe Thr

1 5

<210> 106

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 106

Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 107

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 107

Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser

1 5

<210> 108

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 108

Gln Gln Ser Ser Lys Leu Pro Phe Thr

1 5

<210> 109

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 109

Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 110

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 110

Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser

1 5

<210> 111

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 111

Gln Gln Ser Ser Lys Leu Pro Phe Thr

1 5

<210> 112

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 112

Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr

1 5

<210> 113

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 113

Leu Leu Ile Ser Tyr Thr Ser Ser Leu His

1 5 10

<210> 114

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 114

Gln Gln Ser Ser Lys Leu Pro Phe

1 5

<210> 115

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 115

Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Val Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

| 85 | 90 | 95 |
|--|---------------------------------|-----|
| Val Arg Glu Gly Asp Gly Phe Tyr | Val Phe Asp Tyr Trp Gly Leu Gly | |
| 100 | 105 | 110 |
| Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser | | |
| 115 | | |
| <210> 116 | | |
| <211> 357 | | |
| <212> DNA | | |
| <213> 人工序列 | | |
| <220> | | |
| <223> 合成的多核苷酸 | | |
| <400> 116 | | |
| gaagtgatgc tgggtggagtc tgggggagcc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc | 60 | |
| tcctgtgcag cctctggatt cactttcagc aattatgtca tgtcttgggt tcgccagact | 120 | |
| ccagagaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtagtg gtggtagtta caccaattat | 180 | |
| ccagacagtg tgaagggtcg attcatcatc tccagagaca atgccaggaa caccctgtac | 240 | |
| ctgcaaatga gcagtctgag gtctgaggac acggccatat attactgtgt aagagagggg | 300 | |
| gatggtttct acgtctttga ctactggggc ctaggcacca ctctcacagt ctctca | 357 | |
| <210> 117 | | |
| <211> 113 | | |
| <212> PRT | | |
| <213> 人工序列 | | |
| <220> | | |
| <223> 合成的多肽 | | |
| <400> 117 | | |
| Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly | | |
| 1 5 10 15 | | |
| Glu Lys Val Ile Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser | | |
| 20 25 30 | | |
| Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln | | |
| 35 40 45 | | |
| Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val | | |
| 50 55 60 | | |
| Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr | | |
| 65 70 75 80 | | |
| Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln | | |
| 85 90 95 | | |
| Tyr Tyr Ser Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile | | |
| 100 105 110 | | |

Lys

<210> 118

<211> 339

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 118

```
gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctagctgtgt cagttggaga gaaggttatt 60
atgagctgca agtccagtc gagcctttta tatagtggca atcaaaagaa ctacttgcc 120
tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgctga ttactgggc atccactagg 180
gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagtg tgaaggctga agacctggca gtttattact gtcagcaata ttatagctat 300
ccgtggacgt tcggtggagg caccaagctg gaaatcaaa 339
```

<210> 119

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 119

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

1 5

<210> 120

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 120

Ser Ser Gly Gly Ser Tyr

1 5

<210> 121

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 121

Glu Gly Asp Gly Phe Tyr Val Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 122

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 122

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Val Met Ser

1 5 10

<210> 123

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 123

Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Asn

1 5 10

<210> 124

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 124

Glu Gly Asp Gly Phe Tyr Val Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 125

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 125

Asn Tyr Val Met Ser

1 5

<210> 126

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 126

Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 127

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 127

Glu Gly Asp Gly Phe Tyr Val Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 128

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 128

Ser Asn Tyr Val Met Ser

1 5

<210> 129

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 129

Trp Val Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Asn

1 5 10

<210> 130

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 130

Val Arg Glu Gly Asp Gly Phe Tyr Val Phe Asp

1 5 10

<210> 131

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 131

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 132

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 132

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 133

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 133

Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Trp Thr

1 5

<210> 134

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 134

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 135

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 135

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 136

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 136

Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Trp Thr

1 5

<210> 137

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 137

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 138

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 138

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 139

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 139

Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Trp Thr

1 5

<210> 140

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 140

Leu Tyr Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr

1 5 10

<210> 141

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 141

Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu

1 5 10

<210> 142

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 142

Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Trp

1 5

<210> 143

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 143

```

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

```

<210> 144

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 144

```

gaggttcagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60
tcctgcaagg cttctgggta ctcatcttact ggctacttta tgaactgggt gaaacagagc 120
catggaaaga gccttgagtg gattggacgt attaatcctt ataatggtga tactttttac 180
aaccagaagt tcaaggacaa ggccacatta actgtagaca catcctctag cacagccac 240
atggagctcc ggagcctgac atctgaggag tctgcagtct attattgtgc aagatggact 300
acggtaataa actttgacta ccggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca      354

```

<210> 145

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 145

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

<210> 146

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 146

```

agtattgtga tgacccagac tcccaaattc ctgcttgtgt cagcaggaga cagggttacc 60
ataacctgca aggccagtca gagtgtgagt tatgatgtag tttggtacca acagaagcca 120
gggcagtctc ctaaactgct gatgtattat gtatccaatc gctacactgg agtccctgat 180
cgcttcaactg gcagtggata tgggacggat ttcactttca ccatcagcac tgtgcaggct 240
gaagacctgg cagtttattt ctgtcagcag gattatagct ctctccgac gttcggtgga 300
ggcaccaagc tggaaatcaa a                                     321

```

<210> 147

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 147

Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

1 5

<210> 148

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 148

Asn Pro Tyr Asn Gly Asp

1 5

<210> 149

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 149

Trp Thr Thr Val Ile Asn Phe Asp Tyr

1 5

<210> 150

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 150

Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Phe Met Asn

1 5 10

<210> 151

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 151

Arg Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Phe

1 5 10

<210> 152

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 152

Trp Thr Thr Val Ile Asn Phe Asp Tyr

1 5

<210> 153

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 153

Gly Tyr Phe Met Asn

1 5

<210> 154

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 154

Arg Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 155

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 155

Trp Thr Thr Val Ile Asn Phe Asp Tyr

1 5

<210> 156

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 156

Thr Gly Tyr Phe Met Asn

1 5

<210> 157

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 157

Trp Ile Gly Arg Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Phe

1 5 10

<210> 158

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 158

Ala Arg Trp Thr Thr Val Ile Asn Phe Asp

1 5 10

<210> 159

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 159

Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Asp Val Val

1 5 10

<210> 160

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 160

Tyr Val Ser Asn Arg Tyr Thr

1 5

<210> 161

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 161

Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Pro Thr

1 5

<210> 162

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 162

Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Asp Val Val

1 5 10

<210> 163

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 163

Tyr Val Ser Asn Arg Tyr Thr

1 5

<210> 164

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 164

Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Pro Thr

1 5

<210> 165

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 165
Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Asp Val Val
1 5 10
<210> 166
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 166
Tyr Val Ser Asn Arg Tyr Thr
1 5
<210> 167
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 167
Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Pro Thr
1 5
<210> 168
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 168
Ser Tyr Asp Val Val Trp Tyr
1 5
<210> 169
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 169

Leu Leu Met Tyr Tyr Val Ser Asn Arg Tyr

1 5 10

<210> 170

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 170

Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Pro

1 5

<210> 171

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 171

Arg Lys Lys Val Ser Pro Ala Val Leu

1 5

<210> 172

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 172

Thr Val Ala Ala Ser Val Ile Ile Arg Asp Thr Ser Ala Lys Asn Val

1 5 10 15

Ser Cys Tyr

<210> 173

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 173

Ile Arg Asp Thr Ser Ala Lys Asn

1 5

<210> 174

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 174

Leu Glu Leu Arg Trp Phe Arg Lys Lys Val Ser Pro Ala

1 5 10

<210> 175

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 175

Glu Glu Gly Leu Phe Thr Val Ala Ala Ser Val Ile Ile Arg Asp Thr

1 5 10 15

Ser Ala Lys Asn Val

20

<210> 176

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 176

Ala Thr Leu Val Gln Asp Gly Ile Ala Lys Gly Arg

1 5 10

<210> 177

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 177

Asn Pro Asp Glu Glu Gly Leu Phe Thr Val Ala Ala Ser Val Ile Ile
1 5 10 15

Arg Asp Thr Ser Ala Lys
20

<210> 178

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 178

Thr Val Ala Ala Ser Val Ile Ile Arg Asp Thr Ser Ala Lys Asn Val
1 5 10 15

Ser Cys Tyr

<210> 179

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<220>

<221> misc_feature

<222> (4) .. (4)

<223> Xaa 可以是任何天然氨基酸

<400> 179

Ala Glu Gln Xaa Pro Glu Tyr Arg Gly Arg Ala Thr
1 5 10

<210> 180

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 180

Gly Arg Ala Thr Leu Val Gln Asp Gly Ile Ala Lys Gly Arg Val
1 5 10 15

<210> 181

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 181

Glu Glu Gly Leu Phe Thr Val Ala Ala Ser Val Ile Ile Arg Asp Thr

1

5

10

15

Ser Ala Lys Asn Val

20

<210> 182

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 182

Tyr Cys Ala Arg Gly Ala Tyr

1

5

<210> 183

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 183

Thr Phe Thr His Tyr

1

5

<210> 184

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 184

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Glu

1

5

<210> 185

<211> 24

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 185

Ser Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Gly Thr Gly

1 5 10 15

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Ser Arg

20

<210> 186

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 186

Leu Leu Ile Ser Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg

1 5 10 15

<210> 187

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 187

Thr Phe Thr His Tyr

1 5

<210> 188

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 188

Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg

1 5

<210> 189

<211> 443

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 189

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Pro | Phe | Asp | Val | Ile | Gly | Pro | Pro | Glu | Pro | Ile | Leu | Ala | Val | Val |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |
| Gly | Glu | Asp | Ala | Glu | Leu | Pro | Cys | Arg | Leu | Ser | Pro | Asn | Ala | Ser | Ala |
| | | | | 20 | | | | 25 | | | | | | 30 | |
| Glu | His | Leu | Glu | Leu | Arg | Trp | Phe | Arg | Lys | Lys | Val | Ser | Pro | Ala | Val |
| | | | | 35 | | | | 40 | | | | | | 45 | |
| Leu | Val | His | Arg | Asp | Gly | Arg | Glu | Gln | Glu | Ala | Glu | Gln | Met | Pro | Glu |
| | | | | 50 | | | 55 | | | | | 60 | | | |
| Tyr | Arg | Gly | Arg | Ala | Thr | Leu | Val | Gln | Asp | Gly | Ile | Ala | Lys | Gly | Arg |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 |
| Val | Ala | Leu | Arg | Ile | Arg | Gly | Val | Arg | Val | Ser | Asp | Asp | Gly | Glu | Tyr |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | | 95 |
| Thr | Cys | Phe | Phe | Arg | Glu | Asp | Gly | Ser | Tyr | Glu | Glu | Ala | Leu | Val | His |
| | | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | |
| Leu | Lys | Val | Ala | Ala | Leu | Gly | Ser | Asp | Pro | His | Ile | Ser | Met | Gln | Val |
| | | | | 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | |
| Gln | Glu | Asn | Gly | Glu | Ile | Cys | Leu | Glu | Cys | Thr | Ser | Val | Gly | Trp | Tyr |
| | | | | 130 | | | | 135 | | | | | 140 | | |
| Pro | Glu | Pro | Gln | Val | Gln | Trp | Arg | Thr | Ser | Lys | Gly | Glu | Lys | Phe | Pro |
| 145 | | | | | 150 | | | | | 155 | | | | | 160 |
| Ser | Thr | Ser | Glu | Ser | Arg | Asn | Pro | Asp | Glu | Glu | Gly | Leu | Phe | Thr | Val |
| | | | | 165 | | | | | 170 | | | | | | 175 |
| Ala | Ala | Ser | Val | Ile | Ile | Arg | Asp | Thr | Ser | Ala | Lys | Asn | Val | Ser | Cys |
| | | | | 180 | | | | | 185 | | | | | 190 | |
| Tyr | Ile | Gln | Asn | Leu | Leu | Leu | Gly | Gln | Glu | Lys | Lys | Val | Glu | Ile | Ser |
| | | | | 195 | | | | 200 | | | | | 205 | | |
| Ile | Pro | Ala | Ser | Ser | Leu | Pro | Arg | Asp | Lys | Thr | His | Thr | Cys | Pro | Pro |
| | | | | 210 | | | | 215 | | | | | 220 | | |
| Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Leu | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro |
| 225 | | | | | 230 | | | | | 235 | | | | | 240 |
| Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr |
| | | | | 245 | | | | | 250 | | | | | | 255 |
| Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | Ser | His | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn |
| | | | | 260 | | | | | 265 | | | | | 270 | |
| Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg |
| | | | | 275 | | | | 280 | | | | | | | 285 |
| Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val |

| | | |
|---------------------|-------------------------|-------------------------|
| 290 | 295 | 300 |
| Leu His Gln Asp Trp | Leu Asn Gly Lys Glu Tyr | Lys Cys Lys Val Ser |
| 305 | 310 | 315 |
| Asn Lys Ala Leu Pro | Ala Pro Ile Glu Lys Thr | Ile Ser Lys Ala Lys |
| 325 | 330 | 335 |
| Gly Gln Pro Arg Glu | Pro Gln Val Tyr Thr | Leu Pro Pro Ser Arg Glu |
| 340 | 345 | 350 |
| Glu Met Thr Lys Asn | Gln Val Ser Leu Thr | Cys Leu Val Lys Gly Phe |
| 355 | 360 | 365 |
| Tyr Pro Ser Asp Ile | Ala Val Glu Trp Glu | Ser Asn Gly Gln Pro Glu |
| 370 | 375 | 380 |
| Asn Asn Tyr Lys Thr | Thr Pro Pro Val Leu | Asp Ser Asp Gly Ser Phe |
| 385 | 390 | 395 |
| Phe Leu Tyr Ser Lys | Leu Thr Val Asp Lys | Ser Arg Trp Gln Gln Gly |
| 405 | 410 | 415 |
| Asn Val Phe Ser Cys | Ser Val Met His Glu | Ala Leu His Asn His Tyr |
| 420 | 425 | 430 |
| Thr Gln Lys Ser Leu | Ser Leu Ser Pro Gly | Lys |
| 435 | 440 | |
| <210> 190 | | |
| <211> 222 | | |
| <212> PRT | | |
| <213> 人工序列 | | |
| <220> | | |
| <223> 合成的多肽 | | |
| <400> 190 | | |
| Ala Pro Phe Asp Val | Ile Gly Pro Pro Glu | Pro Ile Leu Ala Val Val |
| 1 | 5 | 10 |
| Gly Glu Asp Ala Glu | Leu Pro Cys Arg Leu | Ser Pro Asn Ala Ser Ala |
| 20 | 25 | 30 |
| Glu His Leu Glu Leu | Arg Trp Phe Arg Lys | Lys Val Ser Pro Ala Val |
| 35 | 40 | 45 |
| Leu Val His Arg Asp | Gly Arg Glu Gln Glu | Ala Glu Gln Met Pro Glu |
| 50 | 55 | 60 |
| Tyr Arg Gly Arg Ala | Thr Leu Val Gln Asp | Gly Ile Ala Lys Gly Arg |
| 65 | 70 | 75 |
| Val Ala Leu Arg Ile | Arg Gly Val Arg Val | Ser Asp Asp Gly Glu Tyr |
| 85 | 90 | 95 |
| Thr Cys Phe Phe Arg | Glu Asp Gly Ser Tyr | Glu Glu Ala Leu Val His |

| | | |
|---|-----|-----|
| 100 | 105 | 110 |
| Leu Lys Val Ala Ala Leu Gly Ser Asp Pro His Ile Ser Met Gln Val | | |
| 115 | 120 | 125 |
| Gln Glu Asn Gly Glu Ile Cys Leu Glu Cys Thr Ser Val Gly Trp Tyr | | |
| 130 | 135 | 140 |
| Pro Glu Pro Gln Val Gln Trp Arg Thr Ser Lys Gly Glu Lys Phe Pro | | |
| 145 | 150 | 155 |
| Ser Thr Ser Glu Ser Arg Asn Pro Asp Glu Glu Gly Leu Phe Thr Val | | |
| 165 | 170 | 175 |
| Ala Ala Ser Val Ile Ile Arg Asp Thr Ser Ala Lys Asn Val Ser Cys | | |
| 180 | 185 | 190 |
| Tyr Ile Gln Asn Leu Leu Leu Gly Gln Glu Lys Lys Val Glu Ile Ser | | |
| 195 | 200 | 205 |
| Ile Pro Ala Ser Ser Leu Pro Arg His His His His His His | | |
| 210 | 215 | 220 |
| <210> 191 | | |
| <211> 524 | | |
| <212> PRT | | |
| <213> 人工序列 | | |
| <220> | | |
| <223> 合成的多肽 | | |
| <400> 191 | | |
| Met Ala Val Pro Thr Asn Ser Cys Leu Leu Val Cys Leu Leu Thr Leu | | |
| 1 | 5 | 10 |
| Thr Val Leu Gln Leu Pro Thr Leu Asp Ser Ala Ala Pro Phe Asp Val | | |
| 20 | 25 | 30 |
| Thr Ala Pro Gln Glu Pro Val Leu Ala Leu Val Gly Ser Asp Ala Glu | | |
| 35 | 40 | 45 |
| Leu Thr Cys Gly Phe Ser Pro Asn Ala Ser Ser Glu Tyr Met Glu Leu | | |
| 50 | 55 | 60 |
| Leu Trp Phe Arg Gln Thr Arg Ser Lys Ala Val Leu Leu Tyr Arg Asp | | |
| 65 | 70 | 75 |
| Gly Gln Glu Gln Glu Gly Gln Gln Met Thr Glu Tyr Arg Gly Arg Ala | | |
| 85 | 90 | 95 |
| Thr Leu Ala Thr Ala Gly Leu Leu Asp Gly Arg Ala Thr Leu Leu Ile | | |
| 100 | 105 | 110 |
| Arg Asp Val Arg Val Ser Asp Gln Gly Glu Tyr Arg Cys Leu Phe Lys | | |
| 115 | 120 | 125 |
| Asp Asn Asp Asp Phe Glu Glu Ala Ala Val Tyr Leu Lys Val Ala Ala | | |

| | | |
|---|-------------------------|-----|
| 130 | 135 | 140 |
| Val Gly Ser Asp Pro Gln Ile Ser Met Thr | Val Gln Glu Asn Gly Glu | |
| 145 | 150 | 155 |
| Met Glu Leu Glu Cys Thr Ser Ser Gly Trp Tyr Pro Glu Pro Gln Val | | |
| 165 | 170 | 175 |
| Gln Trp Arg Thr Gly Asn Arg Glu Met Leu Pro Ser Thr Ser Glu Ser | | |
| 180 | 185 | 190 |
| Lys Lys His Asn Glu Glu Gly Leu Phe Thr Val Ala Val Ser Met Met | | |
| 195 | 200 | 205 |
| Ile Arg Asp Ser Ser Ile Lys Asn Met Ser Cys Cys Ile Gln Asn Ile | | |
| 210 | 215 | 220 |
| Leu Leu Gly Gln Gly Lys Glu Val Glu Ile Ser Leu Pro Ala Pro Phe | | |
| 225 | 230 | 235 |
| Val Pro Arg Leu Thr Pro Trp Ile Val Ala Val Ala Ile Ile Leu Leu | | |
| 245 | 250 | 255 |
| Ala Leu Gly Phe Leu Thr Ile Gly Ser Ile Phe Phe Thr Trp Lys Leu | | |
| 260 | 265 | 270 |
| Tyr Lys Glu Arg Ser Ser Leu Arg Lys Lys Glu Phe Gly Ser Lys Glu | | |
| 275 | 280 | 285 |
| Arg Leu Leu Glu Glu Leu Arg Cys Lys Lys Thr Val Leu His Glu Val | | |
| 290 | 295 | 300 |
| Asp Val Thr Leu Asp Pro Asp Thr Ala His Pro His Leu Phe Leu Tyr | | |
| 305 | 310 | 315 |
| Glu Asp Ser Lys Ser Val Arg Leu Glu Asp Ser Arg Gln Ile Leu Pro | | |
| 325 | 330 | 335 |
| Asp Arg Pro Glu Arg Phe Asp Ser Trp Pro Cys Val Leu Gly Arg Glu | | |
| 340 | 345 | 350 |
| Thr Phe Thr Ser Gly Arg His Tyr Trp Glu Val Glu Val Gly Asp Arg | | |
| 355 | 360 | 365 |
| Thr Asp Trp Ala Ile Gly Val Cys Arg Glu Asn Val Val Lys Lys Gly | | |
| 370 | 375 | 380 |
| Phe Asp Pro Met Thr Pro Asp Asn Gly Phe Trp Ala Val Glu Leu Tyr | | |
| 385 | 390 | 395 |
| Gly Asn Gly Tyr Trp Ala Leu Thr Pro Leu Arg Thr Ser Leu Arg Leu | | |
| 405 | 410 | 415 |
| Ala Gly Pro Pro Arg Arg Val Gly Val Phe Leu Asp Tyr Asp Ala Gly | | |
| 420 | 425 | 430 |
| Asp Ile Ser Phe Tyr Asn Met Ser Asn Gly Ser Leu Ile Tyr Thr Phe | | |
| 435 | 440 | 445 |

Pro Ser Ile Ser Phe Ser Gly Pro Leu Arg Pro Phe Phe Cys Leu Trp
 450 455 460
 Ser Cys Gly Lys Lys Pro Leu Thr Ile Cys Ser Thr Ala Asn Gly Pro
 465 470 475 480
 Glu Lys Val Thr Val Ile Ala Asn Val Gln Asp Asp Ile Pro Leu Ser
 485 490 495
 Pro Leu Gly Glu Gly Cys Thr Ser Gly Asp Lys Asp Thr Leu His Ser
 500 505 510
 Lys Leu Ile Pro Phe Ser Pro Ser Gln Ala Ala Pro
 515 520

<210> 192

<211> 1575

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 192

atggcagttc ccaccaactc ctgcctcctg gtctgtctgc tcaccctcac tgtcctacag 60
 ctgcccacgc tggattcggc agtccccttc gatgtgaccg cacctcagga gccagtgttg 120
 gccctagtgg gctcagatgc cgagctgacc tgttggtttt ccccaaacgc gagctcagaa 180
 tacatggagc tgctgtgggt tcgacagacg aggtcgaaag cgggtacttct ataccgggat 240
 ggccaggagc aggagggcca gcagatgacg gagtaccgag ggagggcgac gctggcgaca 300
 gccgggcttc tagacggccg cgctactctg ctgatccgag atgtcagggt ctcagaccag 360
 ggggagtacc ggtgcctttt caaagacaac gacgacttcg aggaggccgc cgtatacctc 420
 aaagtggctg ctgtgggttc agatcctcaa atcagtatga cggttcaaga gaatggagaa 480
 atggagctgg agtgcacctc ctctggatgg taccagagc ctcaggtgca gtggagaaca 540
 ggcaacagag agatgctacc atccacgtca gagtccaaga agcataatga ggaaggcctg 600
 ttcactgtgg cagtttcaat gatgatcaga gacagctcca taaagaacat gtctgtctgc 660
 atccagaata tcctccttgg ccagggggaag gaagtagaga tctccttacc agtccccttc 720
 gtgccaaggc tgactccctg gatagtagct gtggctatca tcttactggc cttaggattt 780
 ctcaccattg ggtccatatt tttcacttgg aaactataca aggaaagatc cagtctgcgg 840
 aagaaggaat ttggctctaa agagagactt ctggaagaac tcagatgcaa aaagactgta 900
 ctgcatgaag ttgacgtgac tctggatcca gacacagccc acccccacct cttcctgtat 960
 gaagattcaa agtcagttcg attggaagat tcacgtcaga tcttgctga tagaccagag 1020
 agatttgact cctggccctg tgtgttgggc cgtgagacct ttacttcagg gagacattac 1080
 tgggaggtgg aggtgggaga tagaactgac tgggccattg gtgtgtgtag ggagaatgtg 1140
 gtgaagaaaag ggtttgaccc catgactcct gataatgggt tctgggctgt ggagttgtat 1200
 ggaaatgggt actgggccct caccacctc aggacctctc tccgattagc agggccccct 1260
 cgcagagttg gggtttttct ggactatgac gcaggagaca tttccttcta caacatgagt 1320

aacggatctc ttatctatac tttccctagc atctctttct ctggccccct ccgtcccttc 1380
 ttttgtctgt ggtcctgtgg taaaaagccc ctgaccatct gttcaactgc caatgggcct 1440
 gagaaagtca cagtcattgc taatgtccag gacgacattc ccttgtcccc gctgggggaa 1500
 ggctgtactt ctggagacaa agacactctc cattctaaac tgatcccgtt ctcacctagc 1560
 caagcggcac cataa 1575

<210> 193

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 193

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

<210> 194

<211> 357

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 194

gaagtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60
 tcctgcaagg cttctggttt ttctttcatt ggctactaca tagactgggt gaagcagagt 120
 cctggaaaga gccttgagtg gattggatat atttatecct ccaatggtga aaccagctac 180
 caccagaagt gcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagtcaac 240

atgcagctca acagtctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatatggt 300
aactacgact gggtcttcga tgtctggggc gcagggacca cggtcaccgt ttcctca 357

<210> 195

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 195

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

<210> 196

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 196

caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60
ataacctgca gtgccagttc aagtgtagt tacatgcact ggttcagca gaagccaggc 120
acttctccca aattttggat ttatagcaca tccaacctgg cttctggagt ccctattcgc 180
ttcagtggca gtggatctgg gacctettac tctctcaca tcagccgaat ggaggctgaa 240
gatgctgcc cttattactg ccagcaaagg agtagttacc cgtacacgtt cggagggggg 300
accaagctgg aaataaaacg g 321

<210> 197

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 197

Gly Phe Ser Ile Gly Tyr

1 5

<210> 198

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 198

Tyr Pro Ser Asn Gly Glu

1 5

<210> 199

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 199

Tyr Gly Asn Tyr Asp Trp Phe Phe Asp Val

1 5 10

<210> 200

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 200

Gly Phe Ser Ile Gly Tyr Tyr Ile Asp

1 5

<210> 201

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 201

Tyr Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Glu Thr Ser

1 5 10

<210> 202

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 202

Tyr Gly Asn Tyr Asp Trp Phe Phe Asp Val

1 5 10

<210> 203

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 203

Gly Tyr Tyr Ile Asp

1 5

<210> 204

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 204

Tyr Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Glu Thr Ser Tyr His Gln Lys Cys Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 205

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 205

Tyr Gly Asn Tyr Asp Trp Phe Phe Asp Val

| | | |
|---|---|----|
| 1 | 5 | 10 |
| <210> 206 | | |
| <211> 6 | | |
| <212> PRT | | |
| <213> 人工序列 | | |
| <220> | | |
| <223> 合成的多肽 | | |
| <400> 206 | | |
| Ile Gly Tyr Tyr Ile Asp | | |
| 1 | 5 | |
| <210> 207 | | |
| <211> 13 | | |
| <212> PRT | | |
| <213> 人工序列 | | |
| <220> | | |
| <223> 合成的多肽 | | |
| <400> 207 | | |
| Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Glu Thr Ser | | |
| 1 | 5 | 10 |
| <210> 208 | | |
| <211> 11 | | |
| <212> PRT | | |
| <213> 人工序列 | | |
| <220> | | |
| <223> 合成的多肽 | | |
| <400> 208 | | |
| Ala Arg Tyr Gly Asn Tyr Asp Trp Phe Phe Asp | | |
| 1 | 5 | 10 |
| <210> 209 | | |
| <211> 10 | | |
| <212> PRT | | |
| <213> 人工序列 | | |
| <220> | | |
| <223> 合成的多肽 | | |
| <400> 209 | | |
| Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His | | |
| 1 | 5 | 10 |
| <210> 210 | | |
| <211> 7 | | |

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 210
Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5
<210> 211
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 211
Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5
<210> 212
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 212
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His
1 5 10
<210> 213
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 213
Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5
<210> 214
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的多肽

<400> 214

Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 215

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 215

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His

1 5 10

<210> 216

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 216

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 217

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 217

Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 218

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 218

Ser Tyr Met His Trp Phe

1 5
 <210> 219
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的多肽
 <400> 219
 Phe Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala
 1 5 10
 <210> 220
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的多肽
 <400> 220
 Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Tyr
 1 5
 <210> 221
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的多肽
 <400> 221
 Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ile Phe
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Val Gly Tyr Tyr Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

| 100 | 105 | 110 |
|---|-----|-----|
| Leu Thr Val Ser Ser | | |
| 115 | | |
| <210> 222 | | |
| <211> 351 | | |
| <212> DNA | | |
| <213> 人工序列 | | |
| <220> | | |
| <223> 合成的多核苷酸 | | |
| <400> 222 | | |
| cagatccagt tggatgcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagcgac agtcaagatc 60 | | |
| tcctgcaagg cttctggata taccttcaca atctttggaa tgaactgggt gaagcaggct 120 | | |
| ccaggaaagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacca aactggaga gccaacatat 180 | | |
| gctgaagagt tcaagggacg gtttgccttc tctttggaaa cctctgccag cactgccttt 240 | | |
| ttgcagatca acaacctcaa aaatgaggac acggctacat atttctgtgc aagagtgggg 300 | | |
| tactacgact ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctctc a 351 | | |
| <210> 223 | | |
| <211> 112 | | |
| <212> PRT | | |
| <213> 人工序列 | | |
| <220> | | |
| <223> 合成的多肽 | | |
| <400> 223 | | |
| Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Val Gly | | |
| 1 5 10 15 | | |
| Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser | | |
| 20 25 30 | | |
| Asp Gly Lys Thr Phe Leu Asn Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser | | |
| 35 40 45 | | |
| Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Lys Asp Ser Gly Val Pro | | |
| 50 55 60 | | |
| Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile | | |
| 65 70 75 80 | | |
| Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Arg Gln Gly | | |
| 85 90 95 | | |
| Thr His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys | | |
| 100 105 110 | | |
| <210> 224 | | |
| <211> 336 | | |

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 224

```
gatgttgtga tgacccagac tccactcact ttgtcggta ccgttggaca accagcctcc 60
atctcttgca agtcaagtca gagcctctta gatagtgatg gaaagacatt tttgaattgg 120
ttcttacaga ggccaggcca gtctccaaag cgcctaattct atctggtgtc taaaaaggac 180
tctggagtcc ctgacaggtt cactggcagt ggagcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tttgggagtt tattattgcc ggcaaggtag acattttccg 300
tggaagtctg gtggaggcac caggctggaa atcaaa 336
```

<210> 225

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 225

```
Gly Tyr Thr Phe Phe Ile Phe
1 5
```

<210> 226

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 226

```
Asn Thr Asn Thr Gly Glu
1 5
```

<210> 227

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 227

```
Val Gly Tyr Tyr Asp Phe Asp Tyr
1 5
```

<210> 228

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 228
Gly Tyr Thr Phe Phe Ile Phe Gly Met Asn
1 5 10
<210> 229
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 229
Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Glu Pro Thr
1 5 10
<210> 230
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 230
Val Gly Tyr Tyr Asp Phe Asp Tyr
1 5
<210> 231
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 231
Ile Phe Gly Met Asn
1 5
<210> 232
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 232

Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 233

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 233

Val Gly Tyr Tyr Asp Phe Asp Tyr

1 5

<210> 234

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 234

Thr Ile Phe Gly Met Asn

1 5

<210> 235

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 235

Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Glu Pro Thr

1 5 10

<210> 236

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 236

Ala Arg Val Gly Tyr Tyr Asp Phe Asp

1 5

<210> 237

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 237

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

1 5 10 15

<210> 238

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 238

Leu Val Ser Lys Lys Asp Ser

1 5

<210> 239

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 239

Arg Gln Gly Thr His Phe Pro Trp Thr

1 5

<210> 240

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 240

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

1 5 10 15

<210> 241

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 241

Leu Val Ser Lys Lys Asp Ser

1 5

<210> 242

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 242

Arg Gln Gly Thr His Phe Pro Trp Thr

1 5

<210> 243

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 243

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

1 5 10 15

<210> 244

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 244

Leu Val Ser Lys Lys Asp Ser

1 5

<210> 245

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 245

Arg Gln Gly Thr His Phe Pro Trp Thr

1 5

<210> 246

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 246

Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Phe Leu Asn Trp Phe Leu

1 5 10

<210> 247

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 247

Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Lys Asp

1 5 10

<210> 248

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 248

Arg Gln Gly Thr His Phe Pro Trp

1 5

<210> 249

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 249

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

<210> 250

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 250

caggtacaac tgaagcagtc aggacctggc ctagtgcagc cctcacagag cctgtccatc 60
 acctgcacag tctctggttt ctcatctaact acctatgggtg taaactgggt tcgccagtct 120
 ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagtg atatggagtg gtggaagcac agactataat 180
 gcagctttca tatccagact gagcatcagc aaggacaatt ccaagagcca agttttcttt 240
 aaaatgaaca gtctgcaagc taatgacaca gccatatatt actgtgccag accctactac 300
 tatggagcta tggactactg gggtaagga acctcagtea ccgtctctc a 351

<210> 251

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 251

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15

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

<210> 252

<211> 318

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 252

caaattgttc tcaccagtc tccatcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60
 ataacctgca gtgccagctc aagtgtagt tacatacact ggttcagca gaagccaggc 120
 acttctccca aactctggat ctatagcaca tccaacctgg cttctggagt ccctgctcgc 180
 ttcagtggca gtggatctgg gacctcttac tctctcacia tcagccgaat ggaggctgaa 240
 gatgctgcca cttattactg ccagcaaagg agtatttacc cgctcacgtt cggtgctggg 300
 accaagctgg agctgaaa 318

<210> 253

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 253

Gly Phe Ser Leu Thr Thr His
 1 5

<210> 254

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 254

Trp Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 255

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 255

Pro Tyr Tyr Tyr Gly Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 256

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 256

Gly Phe Ser Leu Thr Thr His Gly Val Asn

1 5 10

<210> 257

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 257

Val Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Asp

1 5

<210> 258

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 258

Pro Tyr Tyr Tyr Gly Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 259

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 259

Thr His Gly Val Asn

1 5

<210> 260

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 260

Val Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile Ser

1 5 10 15

<210> 261

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 261

Pro Tyr Tyr Tyr Gly Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 262

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 262

Thr Thr His Gly Val Asn

1 5

<210> 263

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 263

Val Trp Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Asp

1 5 10

<210> 264

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 264

Ala Arg Pro Tyr Tyr Tyr Gly Ala Met Asp

1 5 10

<210> 265

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 265

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile His

1 5 10

<210> 266

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 266

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 267

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 267

Gln Gln Arg Ser Ile Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 268

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 268

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile His

1 5 10

<210> 269

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 269

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 270

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 270

Gln Gln Arg Ser Ile Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 271

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 271

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile His

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

<210> 272
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 272
Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5
<210> 273
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 273
Gln Gln Arg Ser Ile Tyr Pro Leu Thr
1 5
<210> 274
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 274
Ser Tyr Ile His Trp Phe
1 5
<210> 275
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 275
Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala
1 5 10
<210> 276
<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 276

Gln Gln Arg Ser Ile Tyr Pro Leu

1 5

<210> 277

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 277

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ile Tyr Thr Gly Glu Thr Thr Tyr Gly Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Val Arg Gly Gly Thr Met Ile Met Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 278

<211> 348

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 278

cagatccagt tgggtgcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60

tcctgcaagg cttctgggta tagcttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120

ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaatatct aactggaga gacaacatat 180
 ggtgatgatt tcaagggacg gtttgccttc tctttggaaa cctctgccag cactgcctat 240
 ttgcagatca acaacctcag aagtgaggac acggctacat atttctgtgt aagagggggg 300
 actatgatta tgtactgggg ccaaggcacc actctcacag tctcctca 348

<210> 279

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 279

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

<210> 280

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 280

gatattgtgc taactcagtc tccagccacc ctgtctgtga ctccaggaga tagcgtcagt 60
 ctttcctgca gggccagcca aagtatttagc aacaacctac actggcatca acaaaaatca 120
 catgagtctc caaggcttct catcaagtat gtttcccagt ccatgtcttg gateccctcc 180
 aggttcagtg gcagtggatc agggacagat ttcactctca gtatcaacag tgtggagact 240
 gaagattttg gaatgtatct ctgtcaacag agtgacagct ggccgctcac gttecggtgct 300
 gggaccaagc tggagctgaa a 321

<210> 281

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 281
Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
1 5
<210> 282
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 282
Asn Ile Tyr Thr Gly Glu
1 5
<210> 283
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 283
Gly Gly Thr Met Ile Met Tyr
1 5
<210> 284
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 284
Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn
1 5 10
<210> 285
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 285

Trp Ile Asn Ile Tyr Thr Gly Glu Thr Thr

1 5 10

<210> 286

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 286

Gly Gly Thr Met Ile Met Tyr

1 5

<210> 287

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 287

Asn Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 288

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 288

Trp Ile Asn Ile Tyr Thr Gly Glu Thr Thr Tyr Gly Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 289

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 289

Gly Gly Thr Met Ile Met Tyr

1 5

<210> 290

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 290

Thr Asn Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 291

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 291

Trp Met Gly Trp Ile Asn Ile Tyr Thr Gly Glu Thr Thr

1 5 10

<210> 292

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 292

Val Arg Gly Gly Thr Met Ile Met

1 5

<210> 293

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 293

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn Leu His

1 5 10

<210> 294

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 294

Tyr Ala Ser Gln Ser Met Ser

1 5

<210> 295

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 295

Gln Gln Ser Asp Ser Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 296

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 296

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn Leu His

1 5 10

<210> 297

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 297

Tyr Ala Ser Gln Ser Met Ser

1 5

<210> 298

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 298

Gln Gln Ser Asp Ser Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 299

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 299

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn Leu His

1 5 10

<210> 300

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 300

Tyr Ala Ser Gln Ser Met Ser

1 5

<210> 301

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 301

Gln Gln Ser Asp Ser Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 302

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 302

Ser Asn Asn Leu His Trp His

1 5

<210> 303

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 303

Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Met

1 5 10

<210> 304

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 304

Gln Gln Ser Asp Ser Trp Pro Leu

1 5

<210> 305

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 305

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ile Tyr Thr Gly Glu Thr Thr Tyr Gly Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|-----|-----|-----|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------------|-------------|------------|------------|------------|-----|
| | | | | 85 | | | | 90 | | | | 95 | | | | | | | | | |
| Val | Arg | Gly | Gly | Thr | Met | Ile | Met | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Thr | Leu | | | | | | |
| | | | | 100 | | | | 105 | | | | 110 | | | | | | | | | |
| Thr | Val | Ser | Ser | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 115 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <210> | | | | 306 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <211> | | | | 348 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <212> | | | | DNA | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <213> | | | | 人工序列 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <220> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <223> | | | | 合成的多核苷酸 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <400> | | | | 306 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| cagatccagt | | | | | | | | | | | | | | | | tggtgcagtc | tggaacctgag | ctgaagaagc | ctggagagac | agtcaagatc | 60 |
| tcctgcaagg | | | | | | | | | | | | | | | | cttctgggta | tagcttcaca | aactatggaa | tgaactgggt | gaagcaggct | 120 |
| ccaggaaagg | | | | | | | | | | | | | | | | gtttaaagtg | gatgggctgg | ataaatatct | acactggaga | gacaacatat | 180 |
| ggtgatgatt | | | | | | | | | | | | | | | | tcaagggacg | gtttgccttc | tctttggaaa | cctctgccag | cactgcctat | 240 |
| ttgcagatca | | | | | | | | | | | | | | | | acaacctcaa | aagtgaggac | acggctacat | atttctgtgt | aagagggggg | 300 |
| actatgatta | | | | | | | | | | | | | | | | tgtactgggg | ccaaggcacc | actctcacag | tctcctca | | 348 |
| <210> | | | | 307 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <211> | | | | 109 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <212> | | | | PRT | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <213> | | | | 人工序列 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <220> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <223> | | | | 合成的多肽 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <400> | | | | 307 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Asp | Ile | Val | Leu | Thr | Gln | Ser | Pro | Ala | Ser | Leu | Ala | Val | Ser | Leu | Gly | | | | | | |
| | | | | 5 | | | | 10 | | | | 15 | | | | | | | | | |
| Gln | Arg | Ala | Thr | Ile | Ser | Tyr | Arg | Ala | Ser | Lys | Ser | Val | Ser | Thr | Ser | | | | | | |
| | | | | 20 | | | | 25 | | | | 30 | | | | | | | | | |
| Gly | Tyr | Ser | Tyr | Met | His | Trp | Asn | Gln | Gln | Lys | Pro | Gly | Gln | Pro | Pro | | | | | | |
| | | | | 35 | | | | 40 | | | | 45 | | | | | | | | | |
| Arg | Leu | Leu | Ile | Tyr | Leu | Val | Ser | Asn | Leu | Glu | Ser | Gly | Val | Pro | Ala | | | | | | |
| | | | | 50 | | | | 55 | | | | 60 | | | | | | | | | |
| Arg | Phe | Ser | Gly | Ser | Gly | Ser | Gly | Thr | Asp | Phe | Thr | Leu | Asn | Ile | His | | | | | | |
| 65 | | | | 70 | | | | 75 | | | | 80 | | | | | | | | | |
| Pro | Val | Glu | Glu | Glu | Asp | Ala | Ala | Thr | Tyr | Tyr | Cys | Gln | His | Ile | Arg | | | | | | |
| | | | | 85 | | | | 90 | | | | 95 | | | | | | | | | |
| Glu | Leu | Thr | Phe | Gly | Gly | Gly | Thr | Lys | Leu | Glu | Ile | Lys | | | | | | | | | |
| | | | | 100 | | | | 105 | | | | | | | | | | | | | |

<210> 308

<211> 330

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 308

```
gacattgtgc tgacacagtc tcctgcttcc ttagctgtat ctctggggca gagggccacc 60
atctcataca gggccagcaa aagtgtcagt acatctggct atagttatat gcactggaac 120
caacagaaac caggacagcc acccagaactc ctcattctatc ttgtatccaa cctagaatct 180
ggggtccctg ccagggttcag tggcagtgagg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc acattaggga gctttacacg 300
ttcggagggg ggaccaagct ggaaataaaa 330
```

<210> 309

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 309

```
Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
1          5
```

<210> 310

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 310

```
Asn Ile Tyr Thr Gly Glu
1          5
```

<210> 311

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 311

```
Gly Gly Thr Met Ile Met Tyr
```

1 5
<210> 312
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 312
Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn
1 5 10
<210> 313
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 313
Trp Ile Asn Ile Tyr Thr Gly Glu Thr Thr
1 5 10
<210> 314
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 314
Gly Gly Thr Met Ile Met Tyr
1 5
<210> 315
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 315
Asn Tyr Gly Met Asn
1 5
<210> 316
<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 316

Trp Ile Asn Ile Tyr Thr Gly Glu Thr Thr Tyr Gly Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 317

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 317

Gly Gly Thr Met Ile Met Tyr

1 5

<210> 318

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 318

Thr Asn Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 319

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 319

Trp Met Gly Trp Ile Asn Ile Tyr Thr Gly Glu Thr Thr

1 5 10

<210> 320

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 320

Val Arg Gly Gly Thr Met Ile Met

1 5

<210> 321

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 321

Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His

1 5 10 15

<210> 322

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 322

Leu Val Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 323

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 323

Gln His Ile Arg Glu Leu Tyr Thr

1 5

<210> 324

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 324

Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His
1 5 10 15
<210> 325
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 325
Leu Val Ser Asn Leu Glu Ser
1 5
<210> 326
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 326
Gln His Ile Arg Glu Leu Tyr Thr
1 5
<210> 327
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 327
Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His
1 5 10 15
<210> 328
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 328
Leu Val Ser Asn Leu Glu Ser
1 5
<210> 329

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 329

Gln His Ile Arg Glu Leu Tyr Thr

1 5

<210> 330

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 330

Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Asn

1 5 10

<210> 331

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 331

Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Leu Glu

1 5 10

<210> 332

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 332

Gln His Ile Arg Glu Leu Tyr

1 5

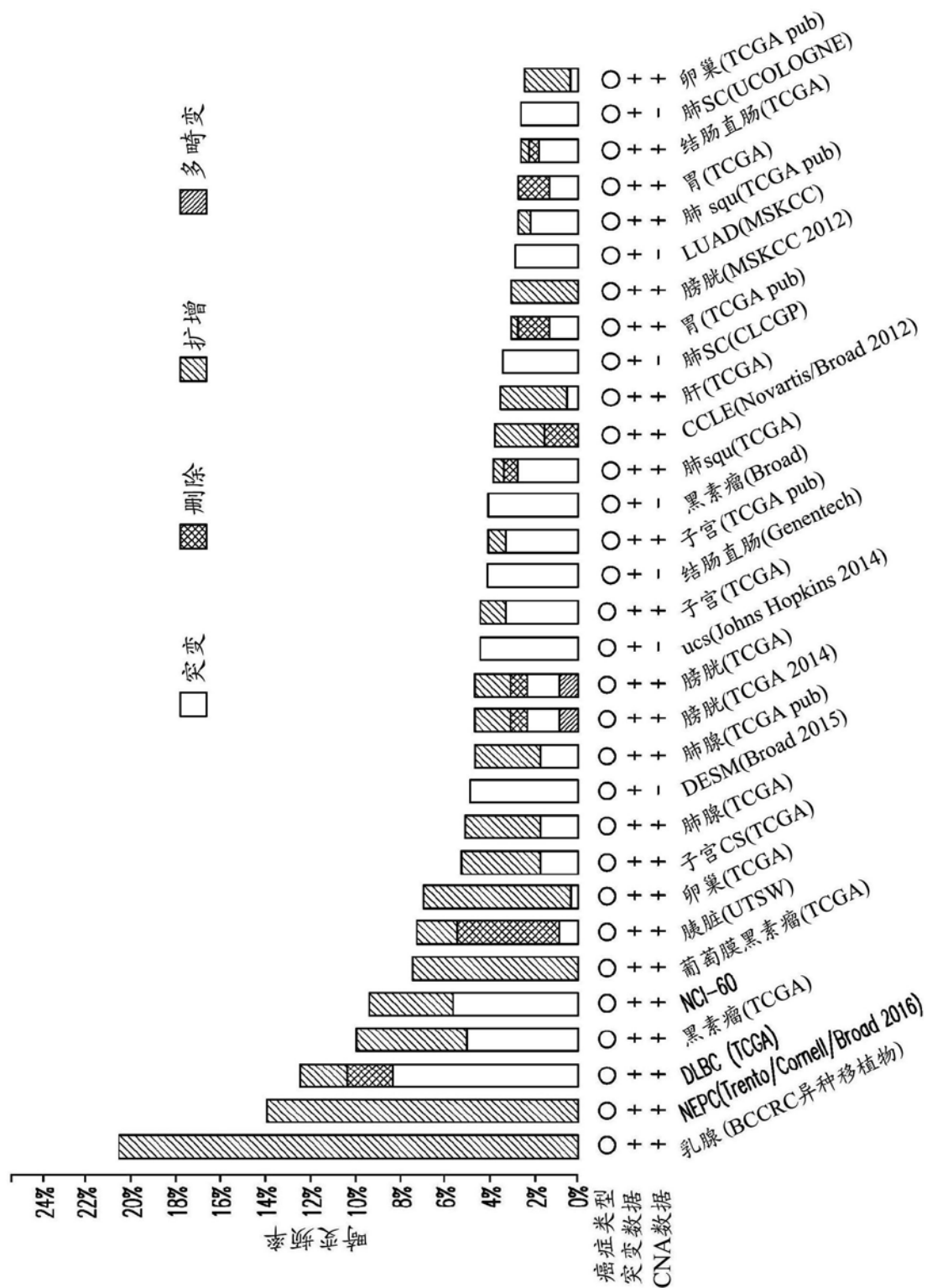


图1

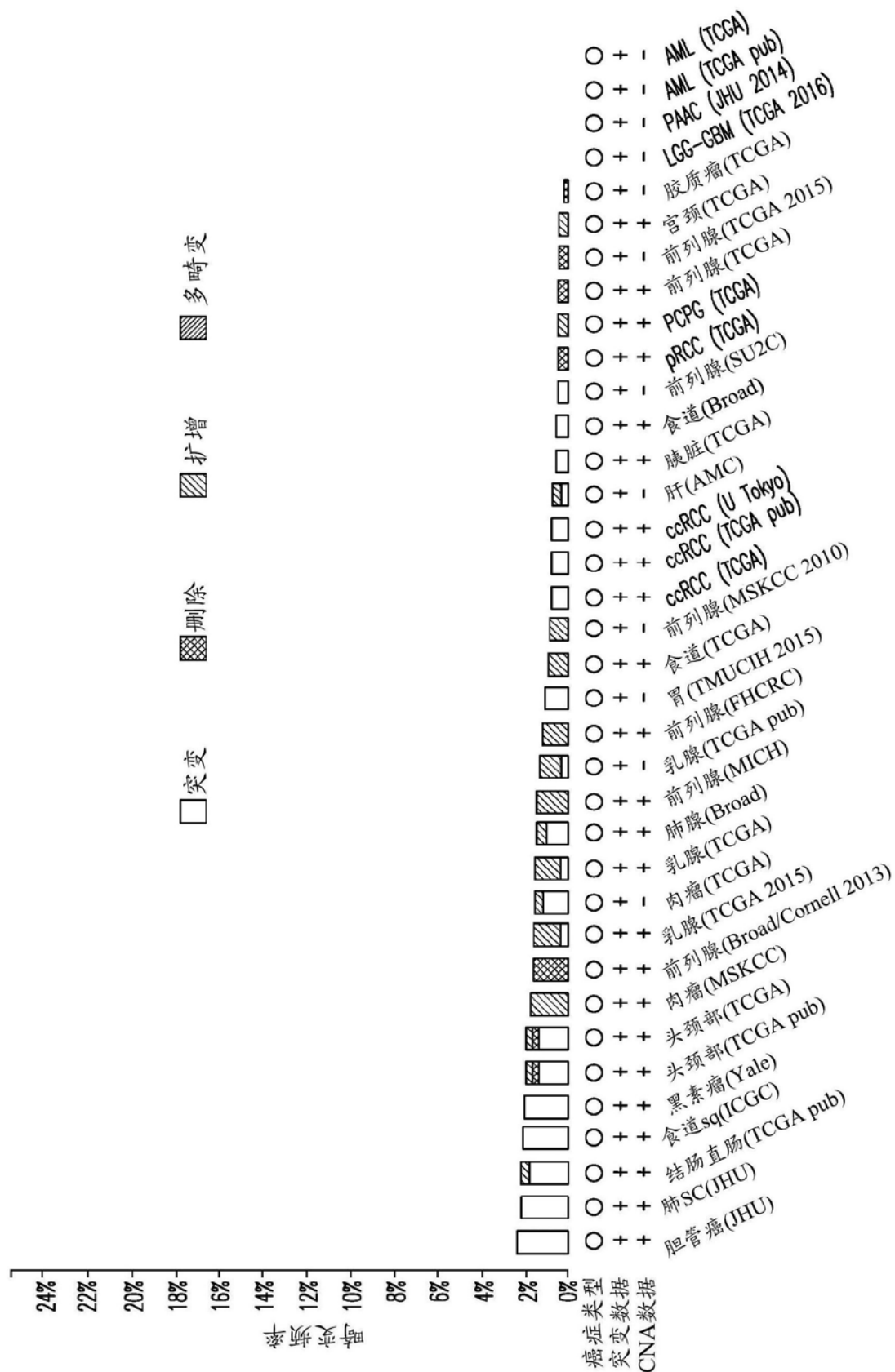


图1续

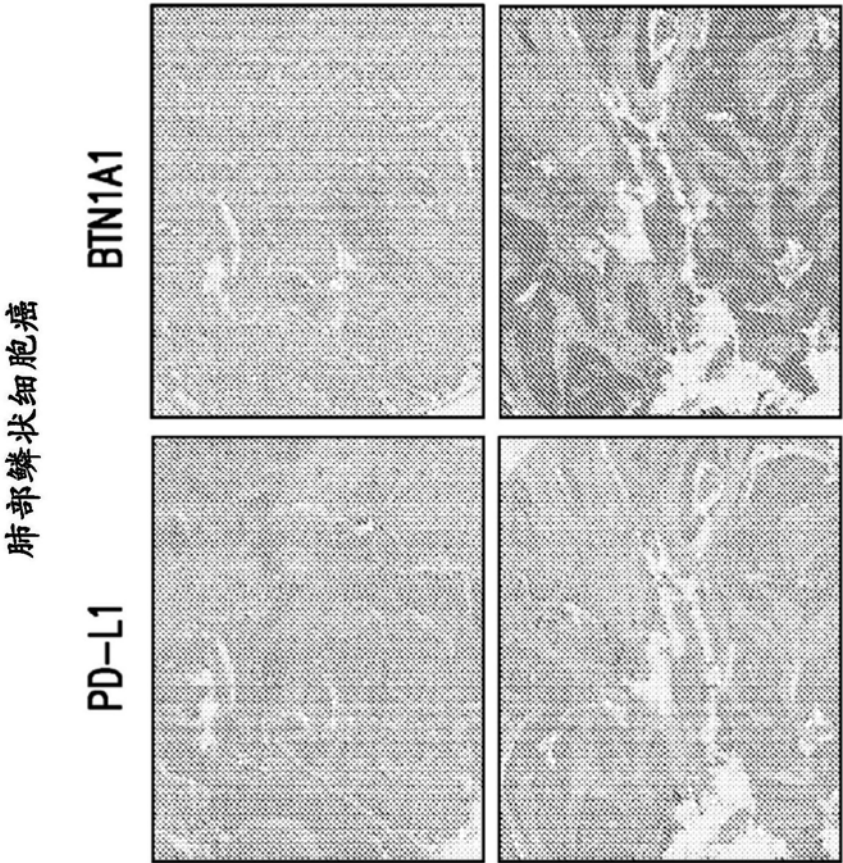


图2A

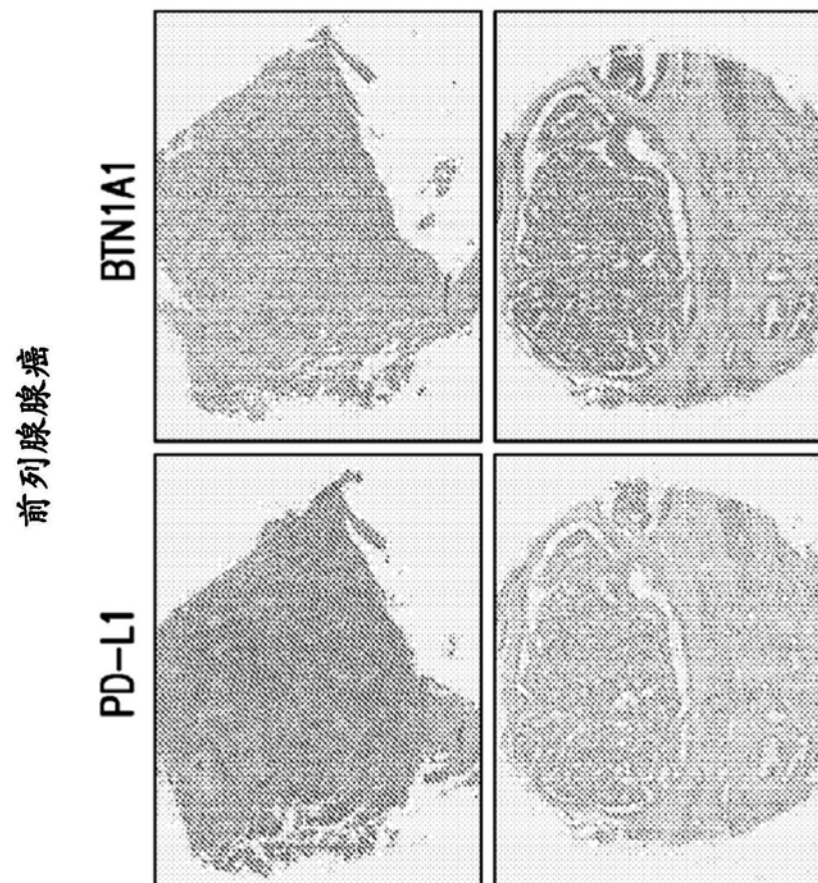


图2B

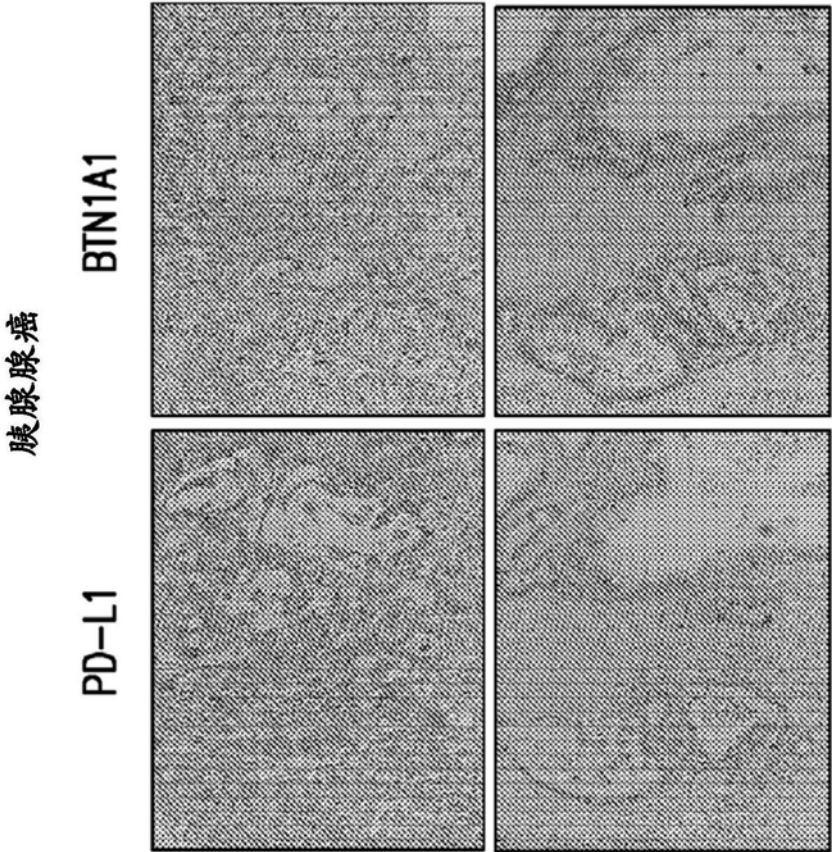


图2C

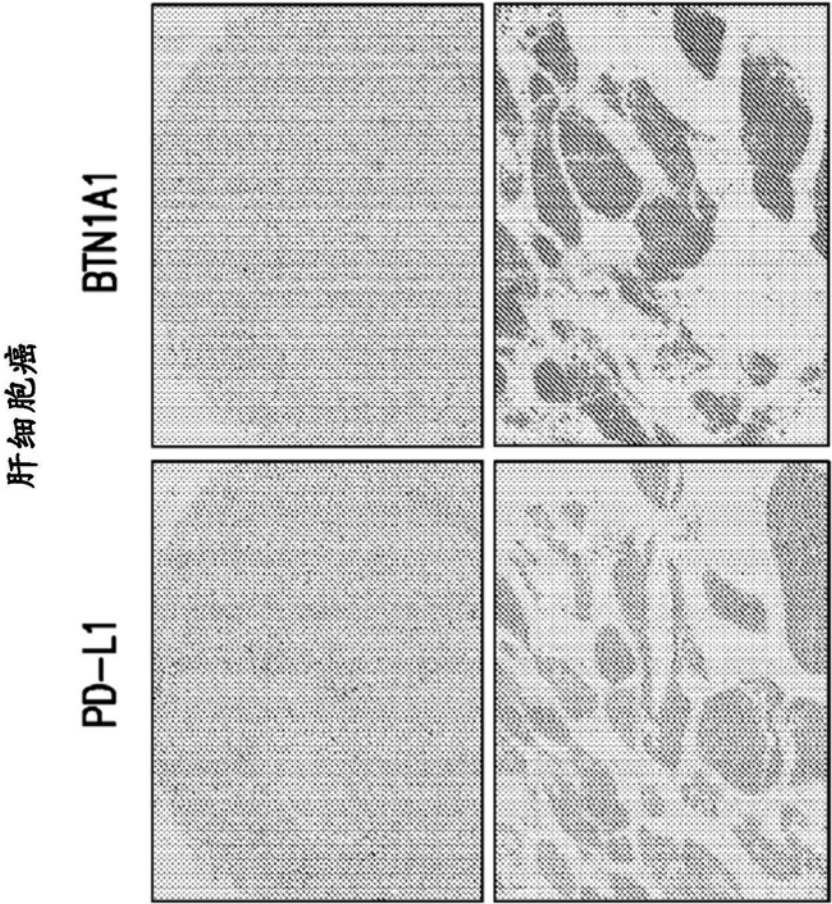


图2D

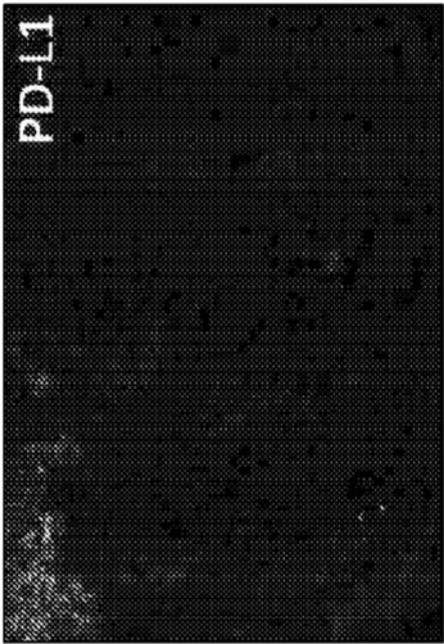


图3A

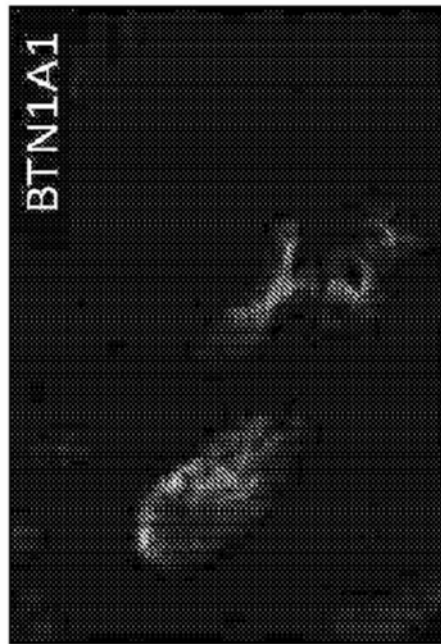


图3B

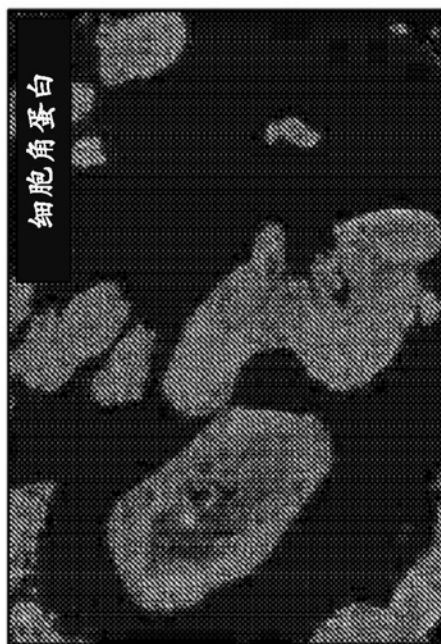


图3C

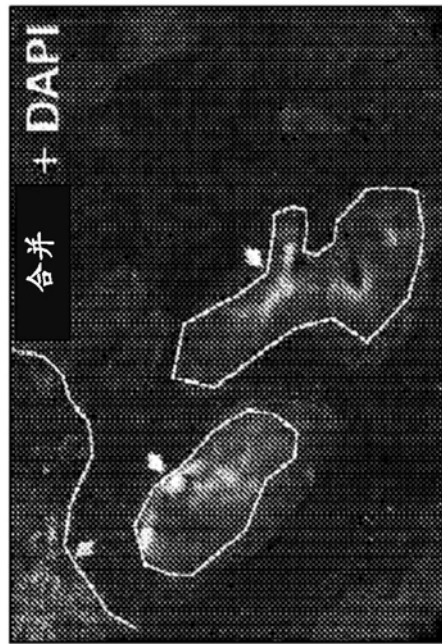


图3D

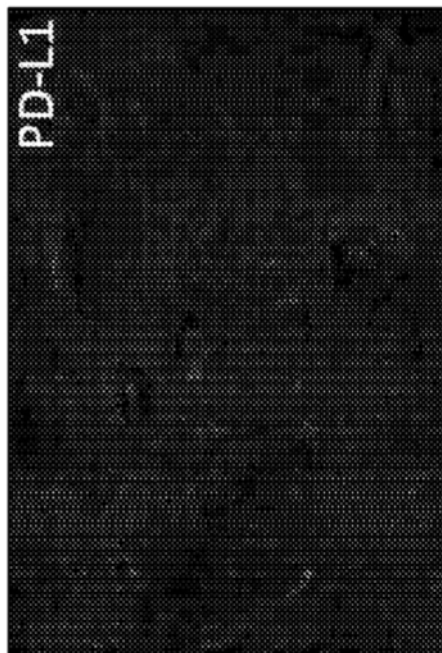


图4A



图4B

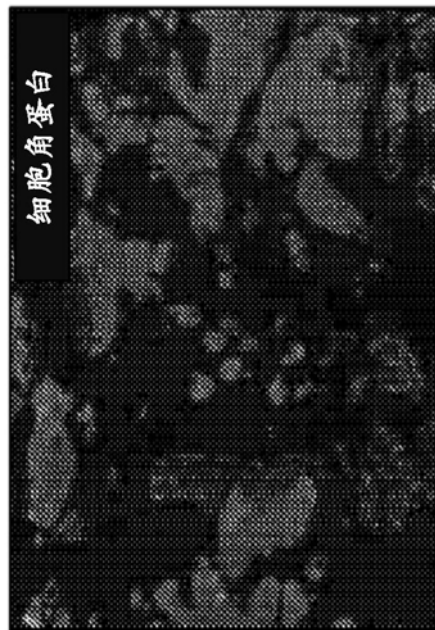


图4C

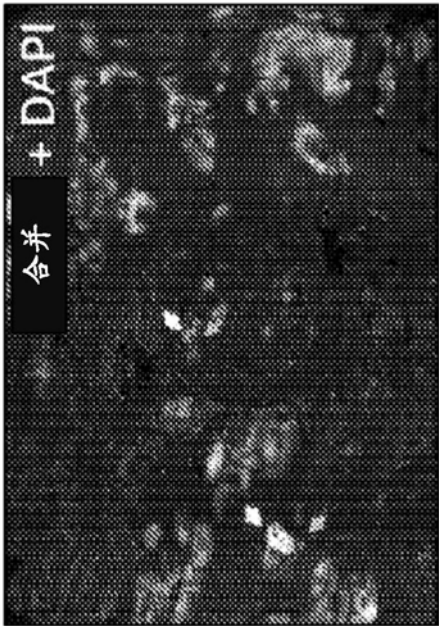


图4D

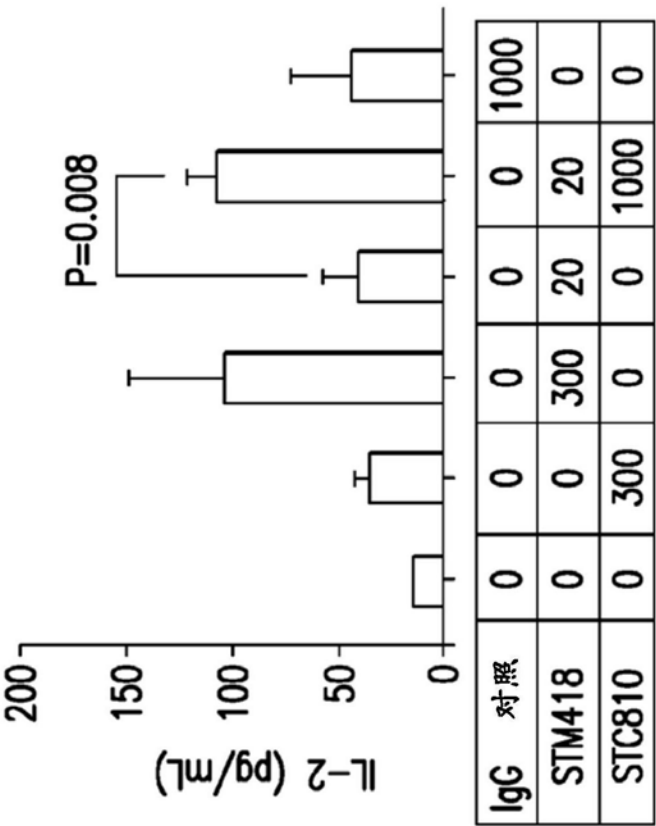


图5A

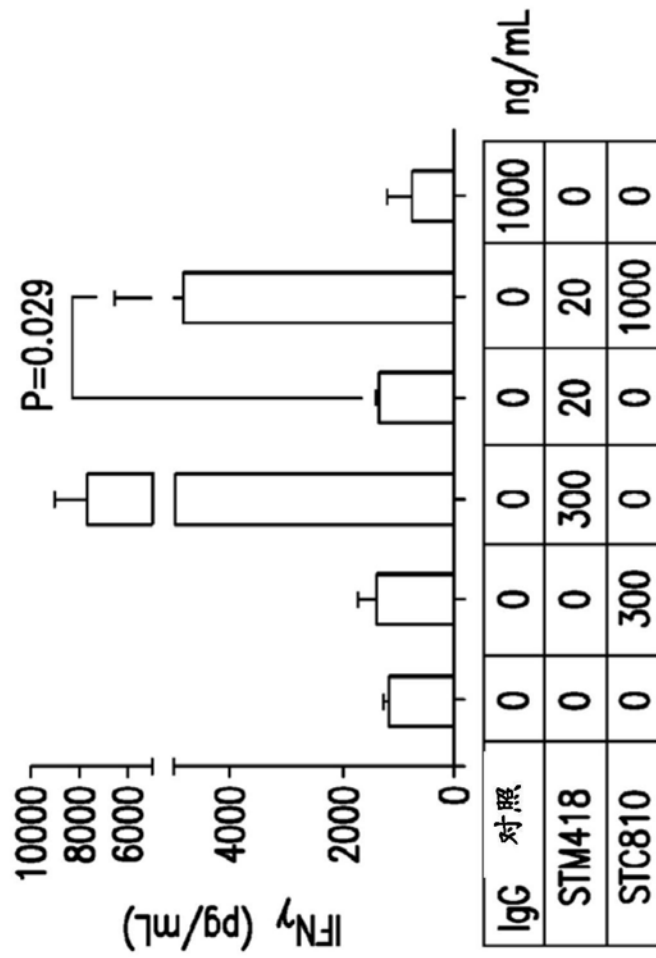


图5B

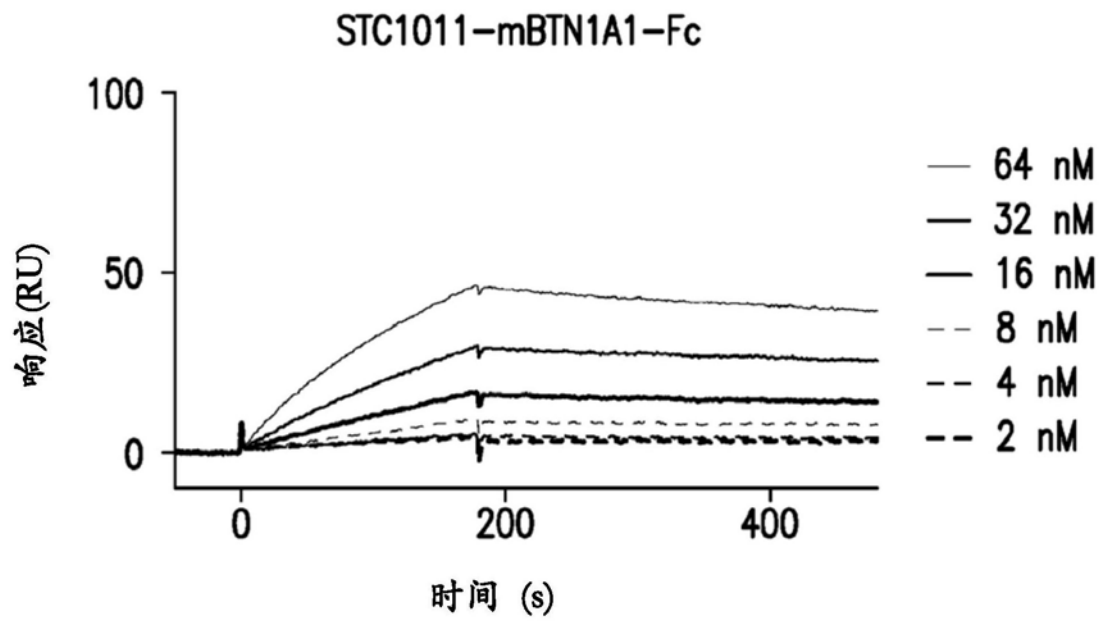


图6A

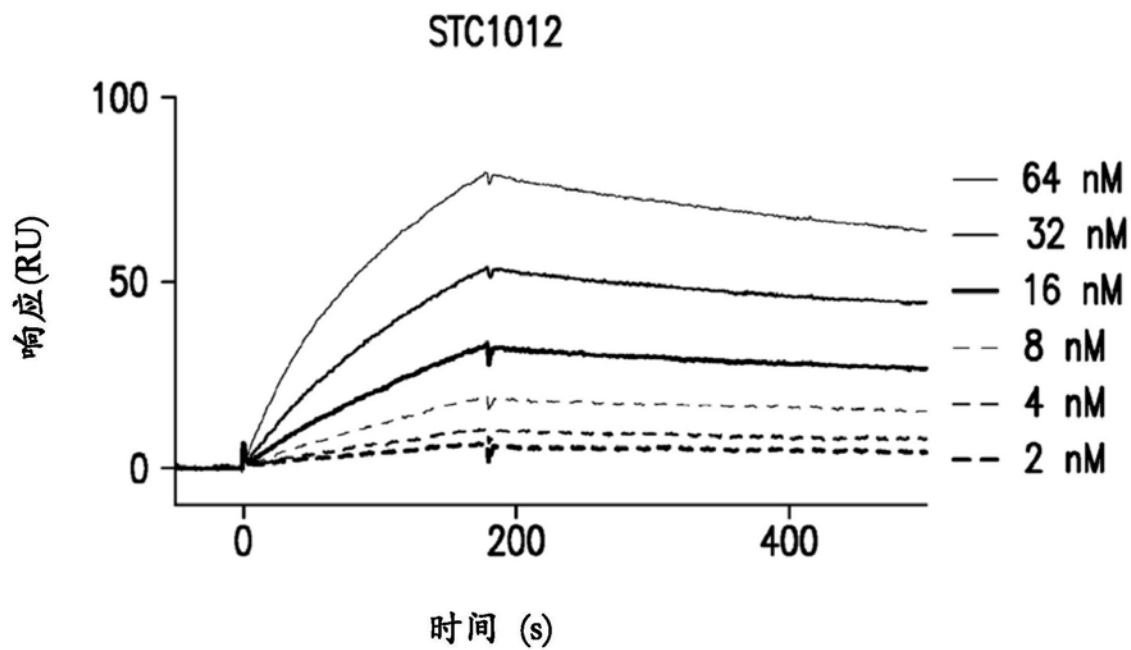


图6B

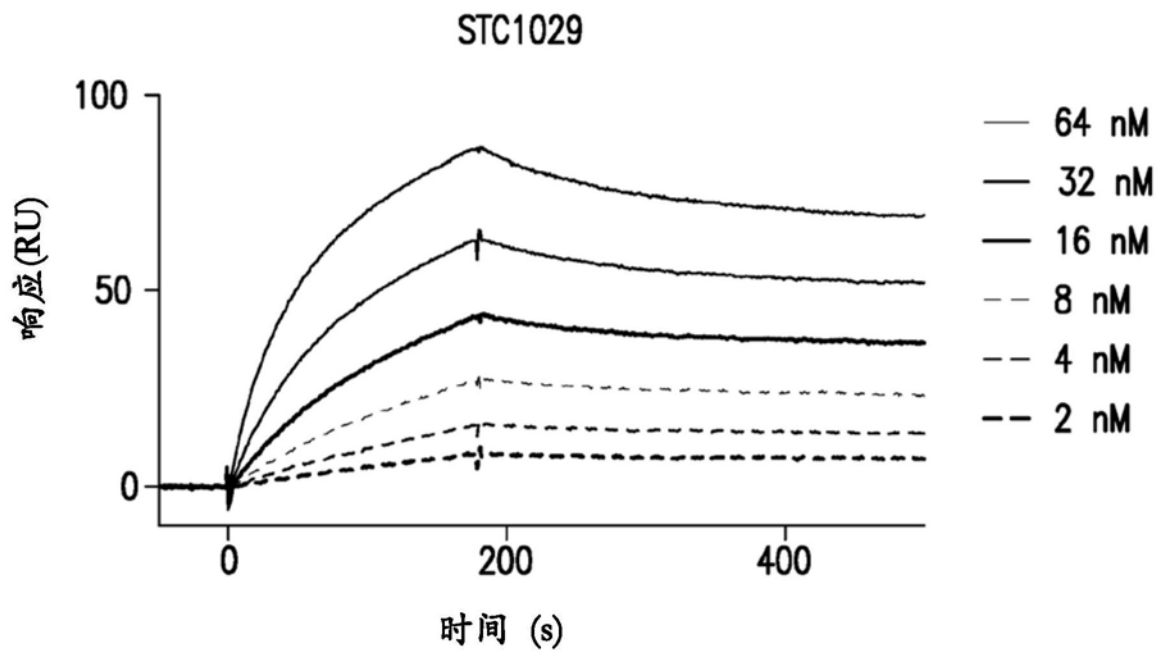


图6C

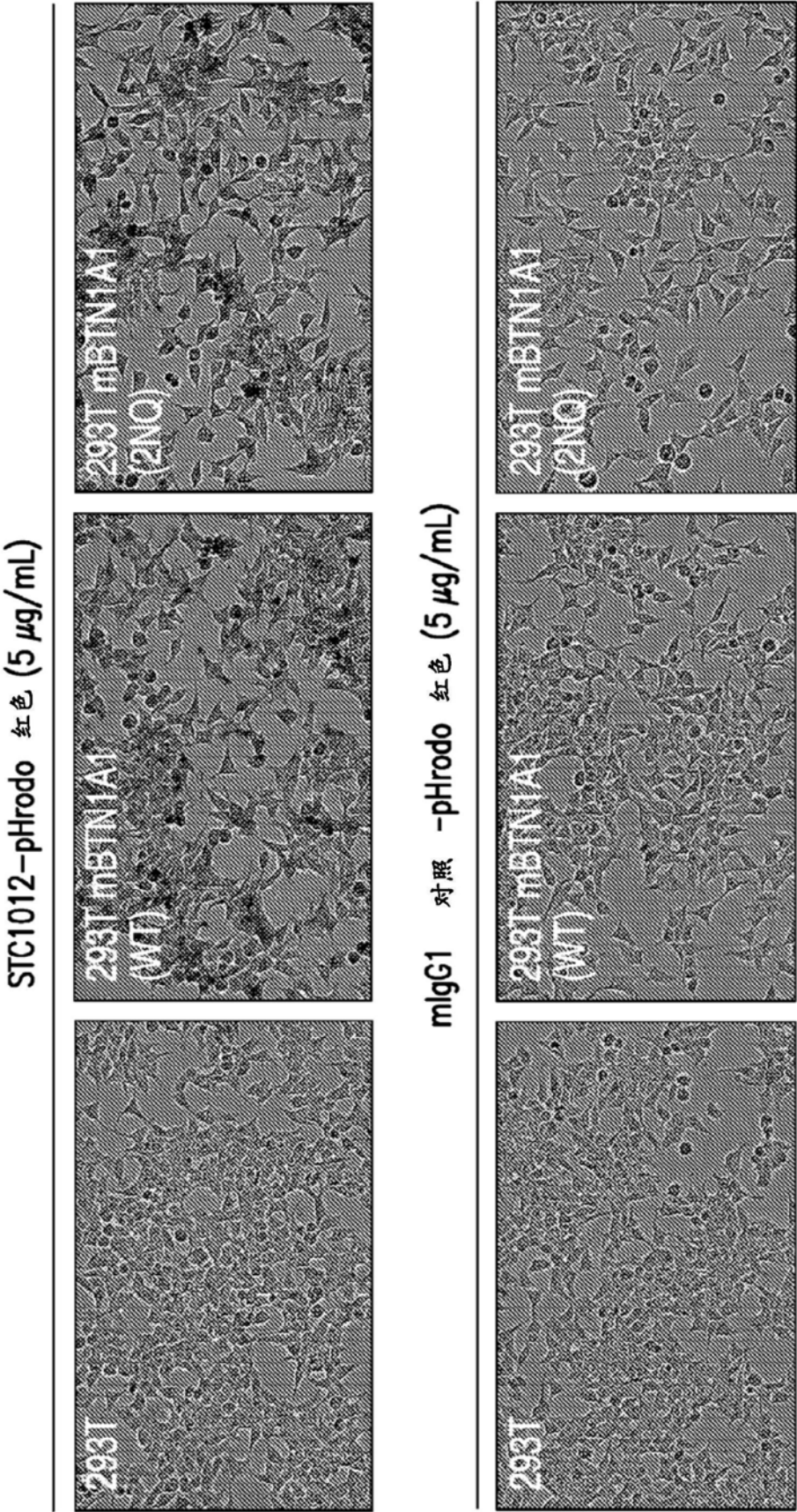


图7A

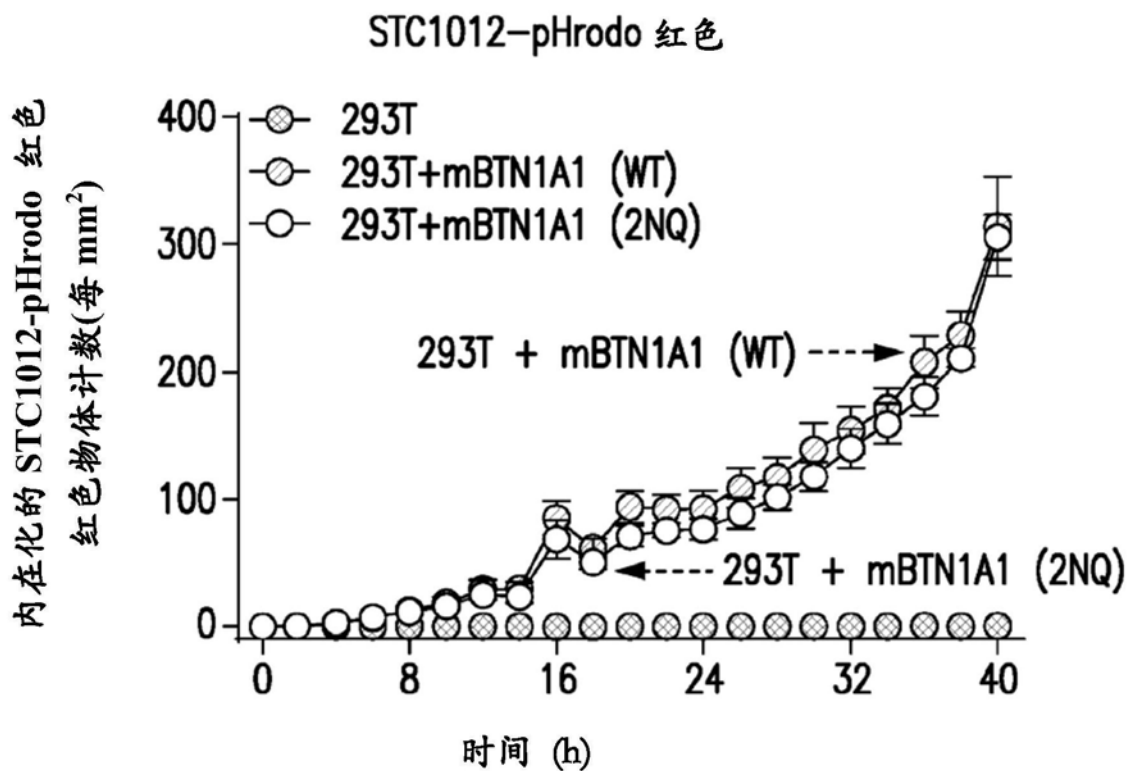


图7B

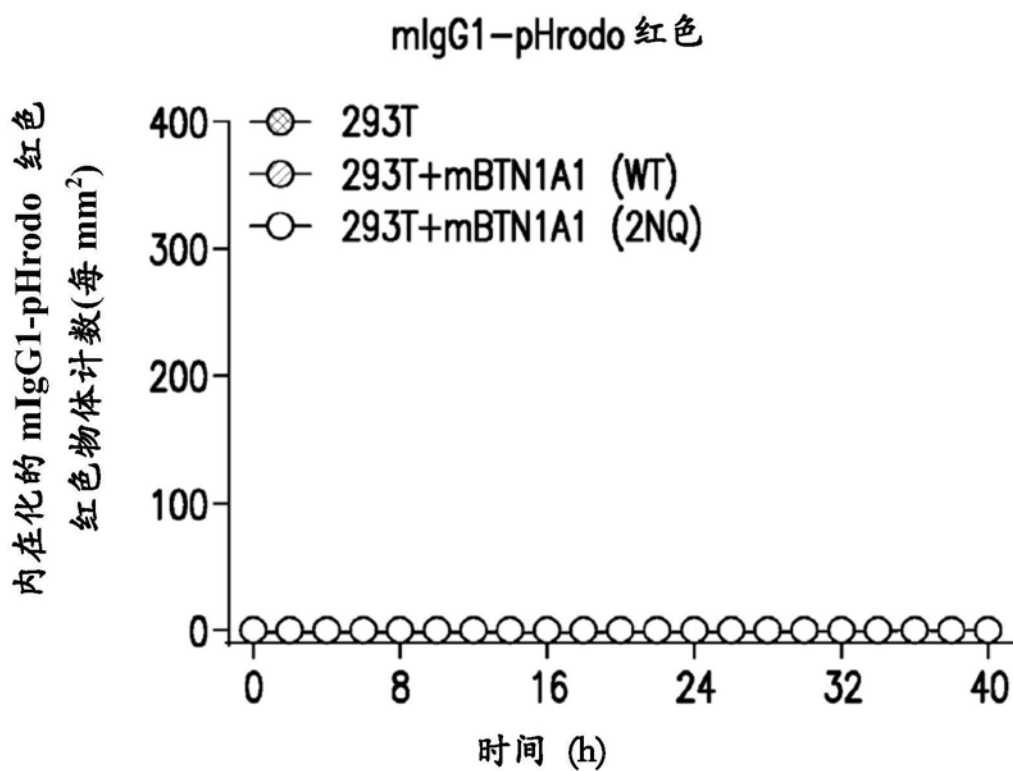


图7C

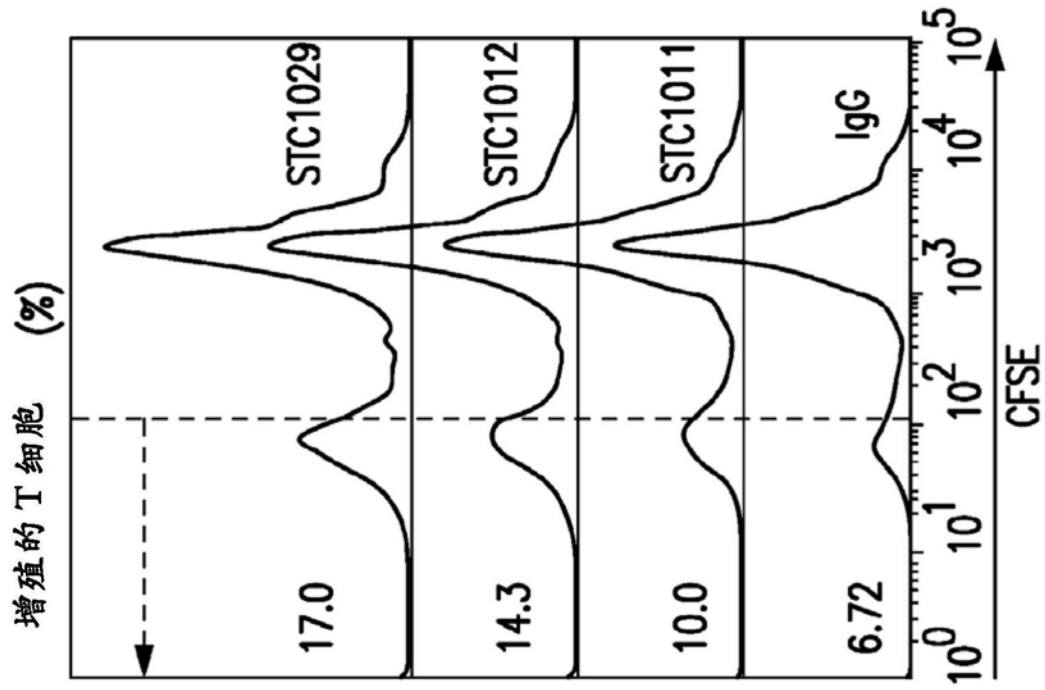


图8A

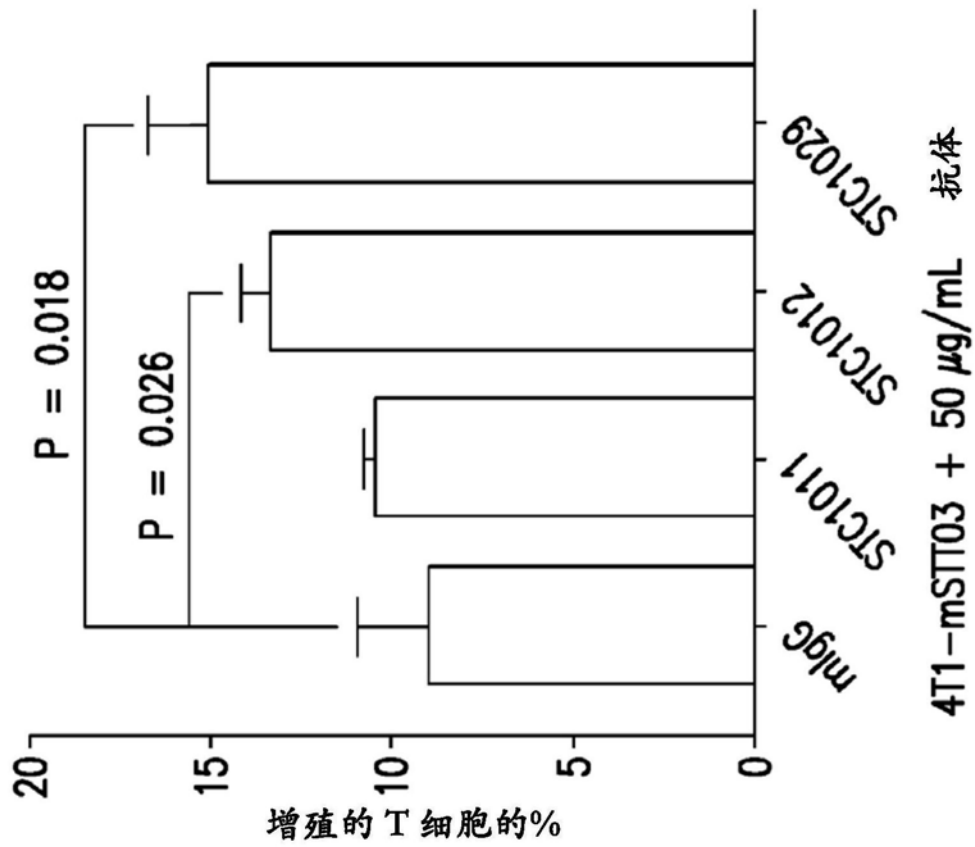


图8B

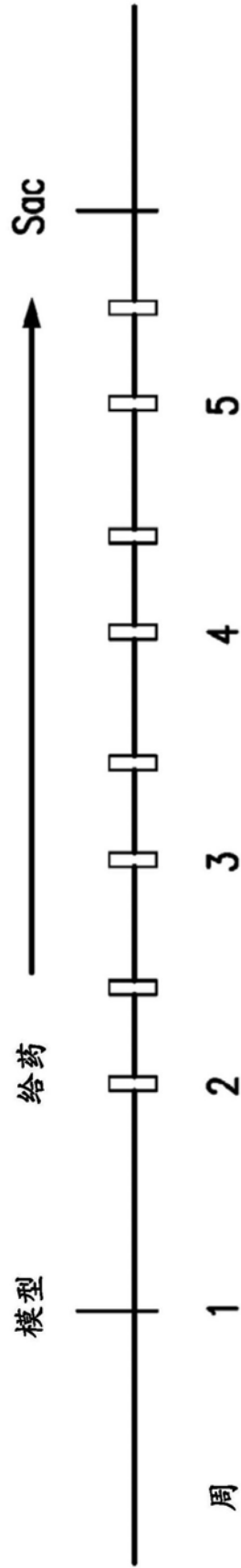


图9

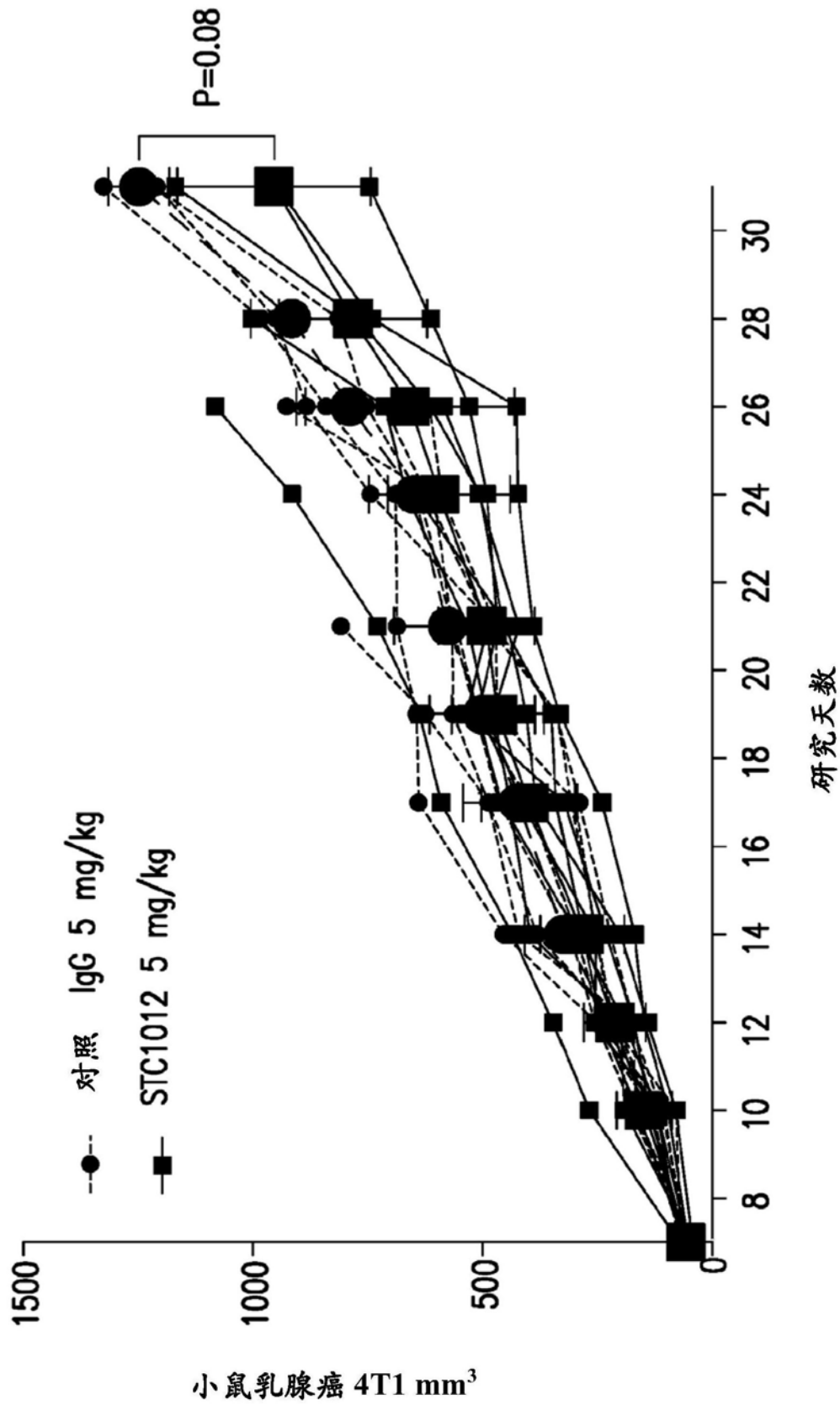


图10

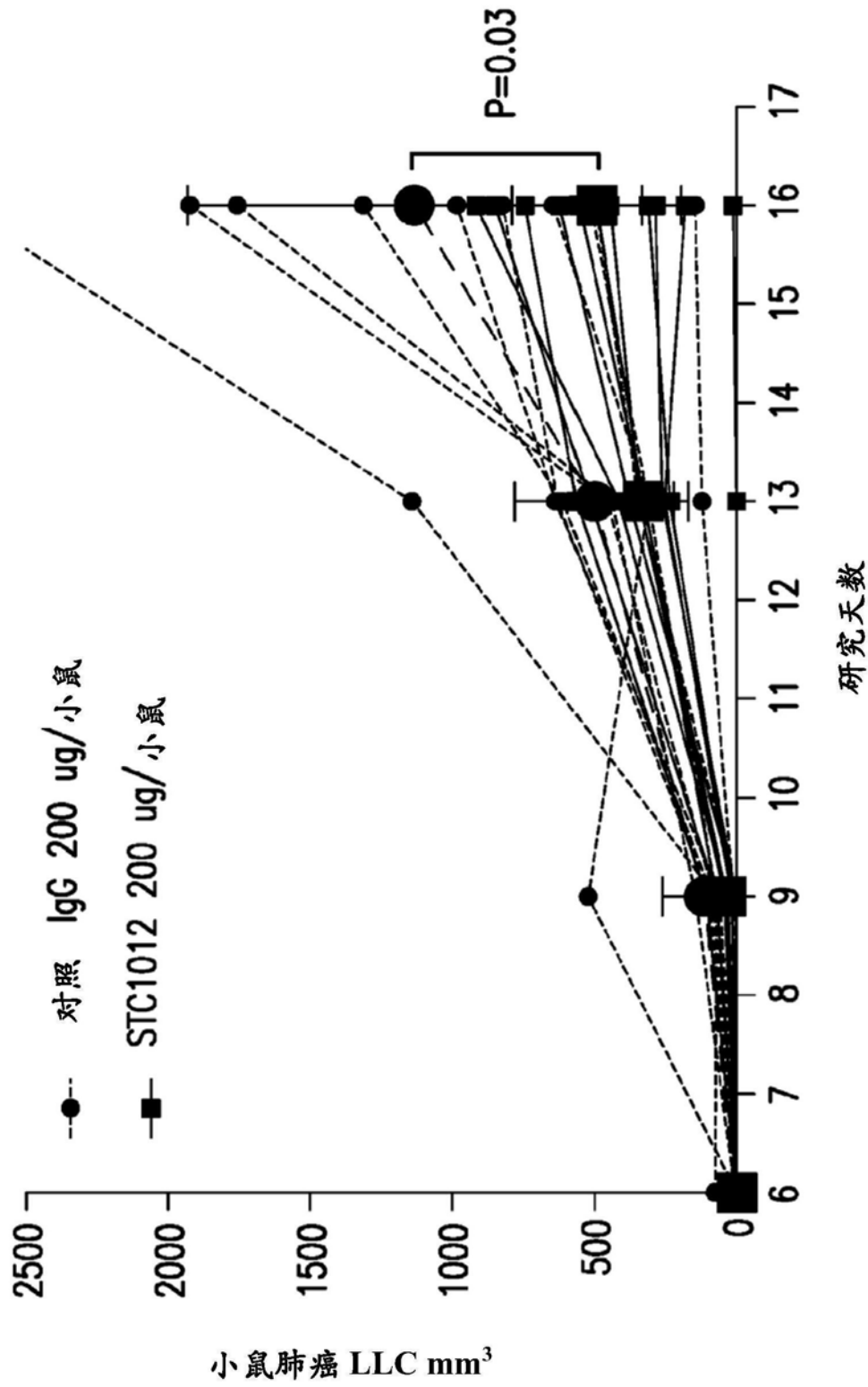


图11

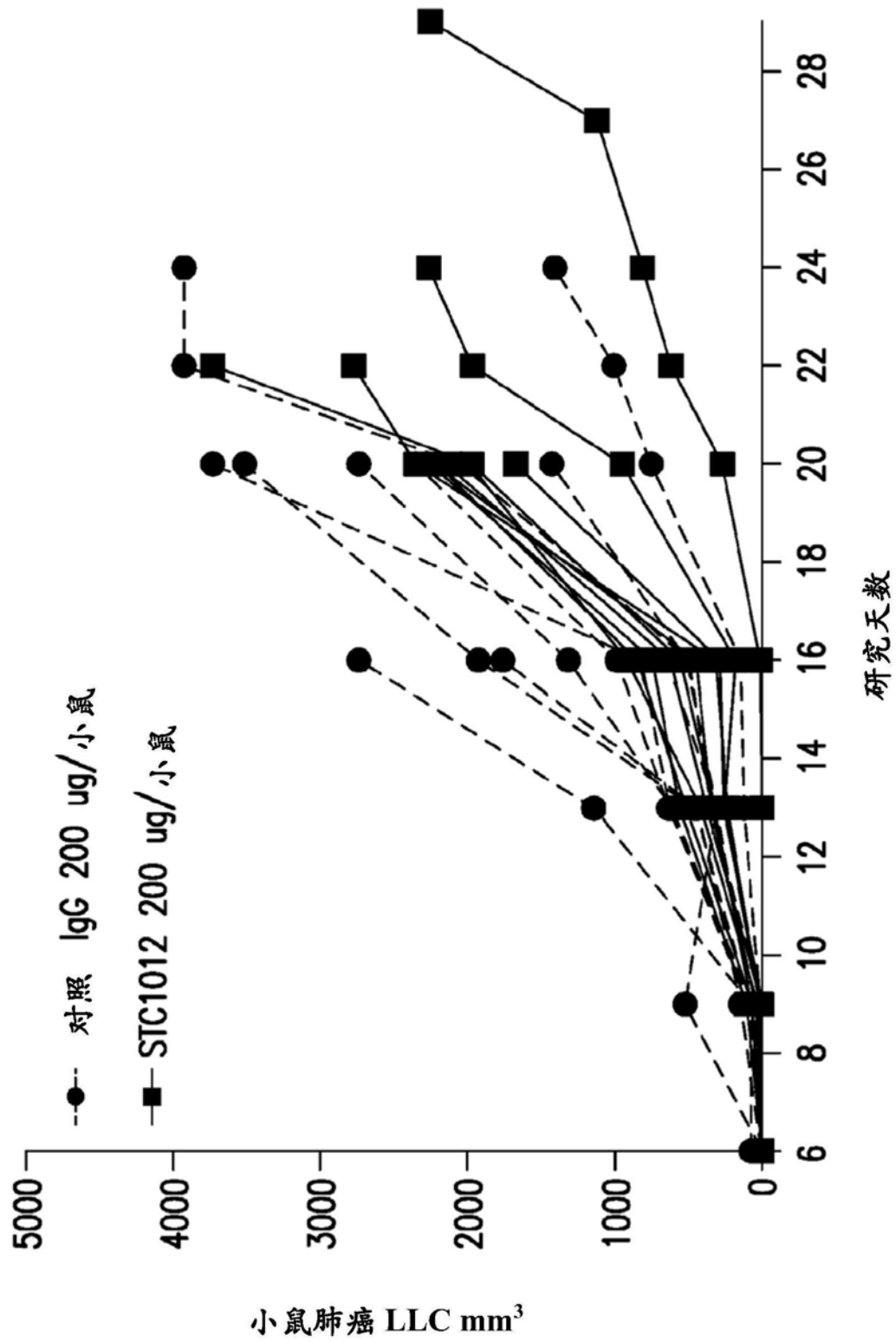


图12

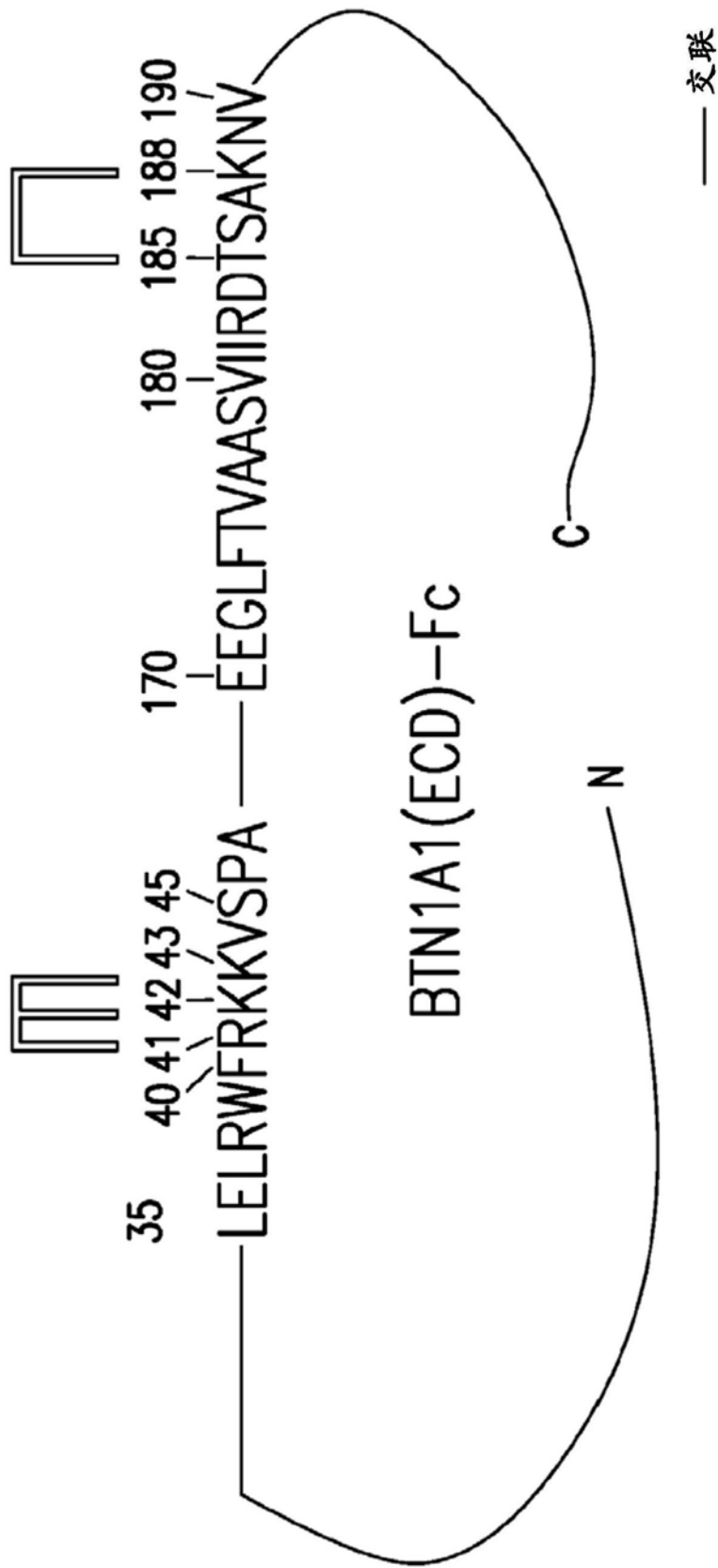


图13A

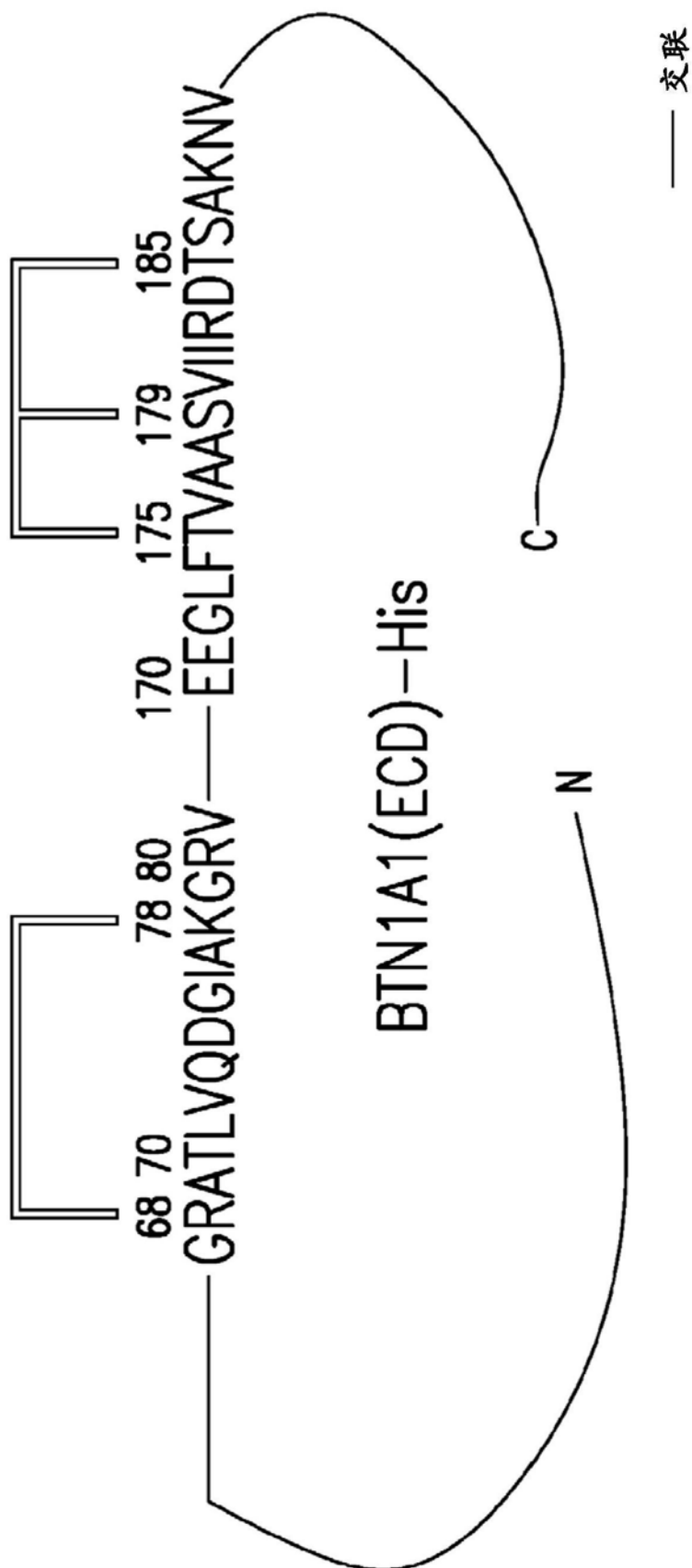


图13B

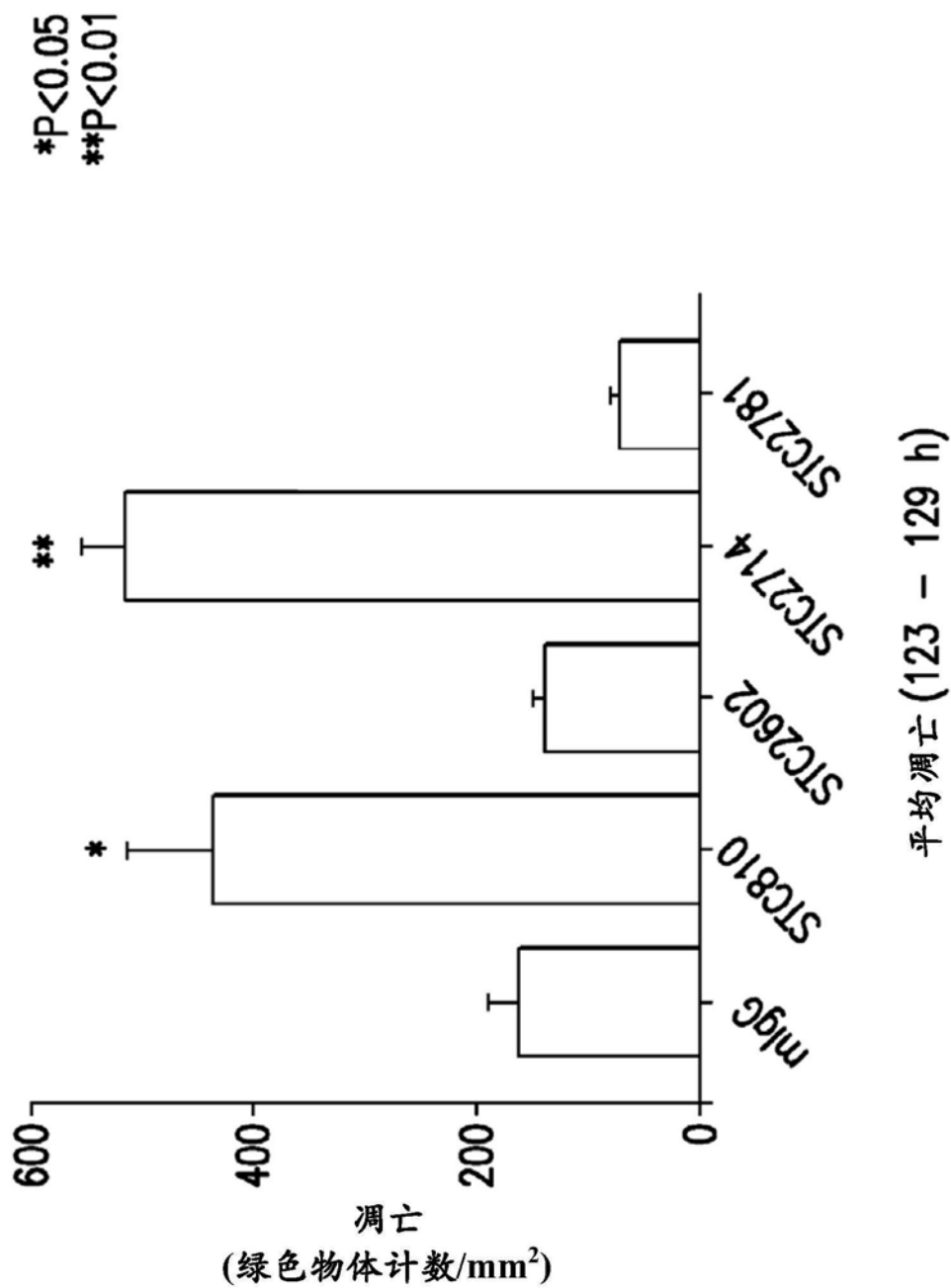


图14

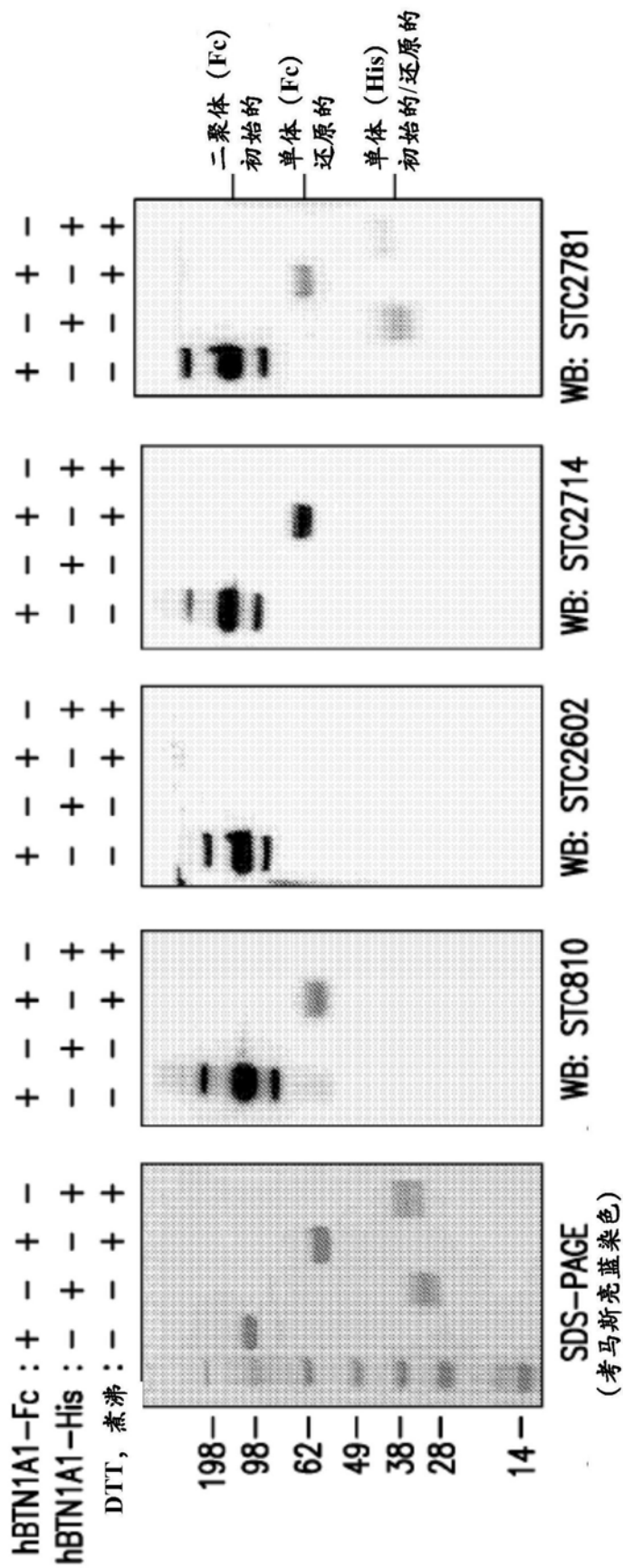


图15

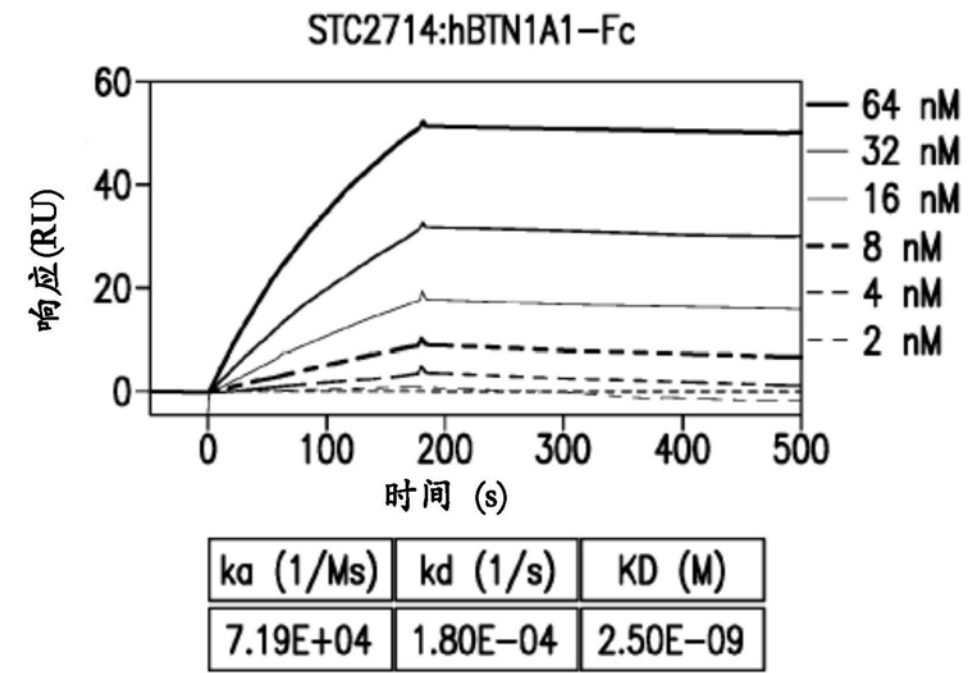


图16A

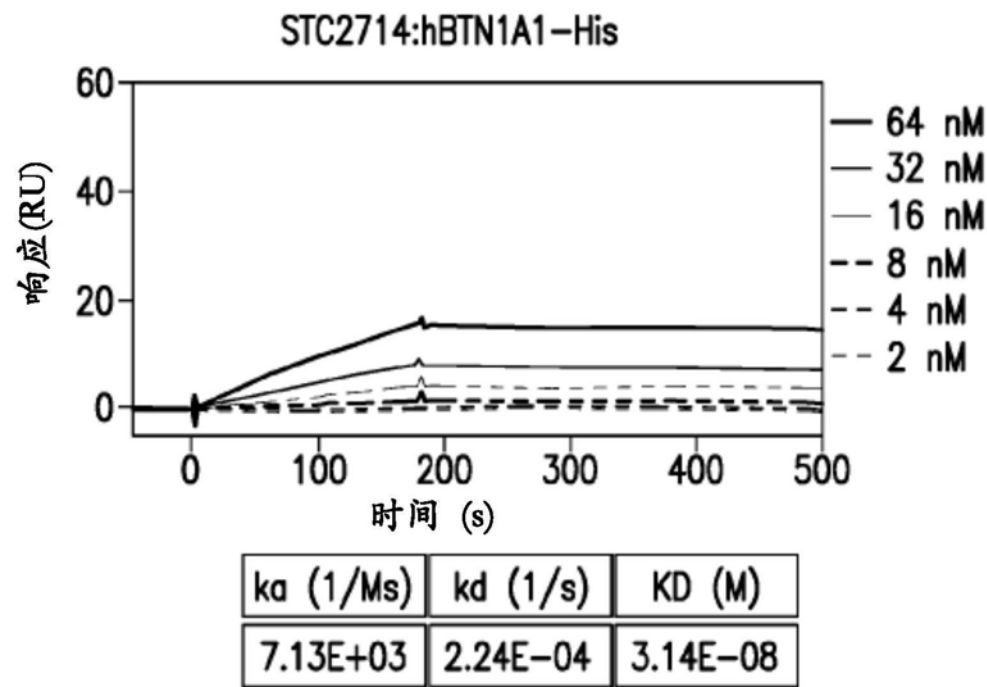


图16B