(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 109089419 B
(45)授权公告日 2024.03.01

(21)申请号 201680079727.0

(22)申请日 2016.11.23

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109089419 A

(43)申请公布日 2018.12.25

(30)优先权数据
62/259,897 2015.11.25 US
62/313,684 2016.03.25 US
62/399,087 2016.09.23 US
62/422,848 2016.11.16 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.07.23

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/063518 2016.11.23

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2017/091683 EN 2017.06.01

(73)专利权人 威特拉公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 J·R·麦特 Z·H·施莱弗
K·维斯瓦纳坦
A·M·沃尔拉科特
H·阿达瑞-霍尔
B·拉马克里施南 G·巴布科克

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100
专利代理师 杨昀

(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61K 39/00(2006.01)

(56)对比文件
WO 2007039489 A1,2007.04.12
WO 0160397 A1,2001.08.23
WO 2010100056 A2,2010.09.10
CN 103562225 A,2014.02.05
CN 101678106 A,2010.03.24
杜本军 等."抗sAPRIL抗体的制备及细胞增殖抑制功能分析".《中国实验血液学杂志》.2011,第19卷(第4期),第1019-1022页.
Marco Guadagnoli et al.."Development and characterization ofAPRILantagonisticmonoclonal antibodies for treatment of B-cell lymphomas".《BLOOD》.2011,第117卷(第25期),第6856-6865页.
Catarina Osório et al.."Selective regulation of axonal growth from developing hippocampal neurons by tumor necrosis factor superfamily member APRIL".《Molecular and Cellular Neuroscience》.2014,第59卷第24-36页.
Bertrand Huard et al.."Selective APRIL Blockade Delays Systemic Lupus Erythematosus in Mouse".《PLOS ONE》.2012,第7卷(第2期),第1-8页.
Yang Gyun Kim et al.."Pathogenic Role of a Proliferation-Inducing Ligand (APRIL) inMurine IgA Nephropathy".《PLOS ONE》.2015,第10卷(第9期),第1-13页.

审查员 陈阜

权利要求书3页 说明书210页
序列表195页 附图38页

(54)发明名称

APRIL的抗体分子及其应用

(57)摘要

本发明公开了一种抗体分子,所述抗体分子能够特异性结合APRIL。该抗体分子能够被用于治疗、预防和/或诊断疾病,如IgA肾病。

CN 109089419 B

1. 一种抗APRIL抗体分子,其包含重链可变区(VH),所述VH包括重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3);和轻链可变区(VL),所述VL包括轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3);其中:

根据Chothia编号,所述VH包含:SEQ ID NO: 11的氨基酸序列所示的HCDR1;SEQ ID NO: 12的氨基酸序列所示的HCDR2;和SEQ ID NO: 13的氨基酸序列所示的HCDR3;并且,所述VL包括:SEQ ID NO: 280的氨基酸序列所示的LCDR1;SEQ ID NO: 285的氨基酸序列所示的LCDR2;和SEQ ID NO: 16的氨基酸序列所示的LCDR3;或者

根据Kabat编号,所述VH包含:SEQ ID NO: 17的氨基酸序列所示的HCDR1;SEQ ID NO: 282的氨基酸序列所示的HCDR2;和SEQ ID NO: 13的氨基酸序列所示的HCDR3;并且,所述VL包括:SEQ ID NO: 280的氨基酸序列所示的LCDR1;SEQ ID NO: 285的氨基酸序列所示的LCDR2;和SEQ ID NO: 16的氨基酸序列所示的LCDR3。

2. 根据权利要求1所述的抗体分子,其包含以下一者或者二者:

(i)VH,包括一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO: 296、283、288、289、291、292、294或317的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或者15个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO: 296、283、288、289、291、292、294或317的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的同源性;或者

(ii)VL,包括一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO: 286的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或者15个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO: 286的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的同源性。

3. 根据权利要求1或2所述的抗体分子,其包含:

(i)VH,其包括SEQ ID NO: 296的氨基酸序列,或与SEQ ID NO: 296的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或者15个氨基酸残基的氨基酸序列,或者与SEQ ID NO: 296的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的氨基酸序列;或者

(ii)VL,包括SEQ ID NO: 286的氨基酸序列,或者与SEQ ID NO: 286的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或者15个氨基酸残基的氨基酸序列,或者与SEQ ID NO: 286的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的氨基酸序列。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的抗体分子,其包含:包括SEQ ID NO: 296的氨基酸序列的VH和包括SEQ ID NO: 286的氨基酸序列的VL。

5.根据权利要求1-4中任一项所述的抗体分子,其是合成的或分离的抗体分子。

6.根据权利要求1-5中任一项所述的抗体分子,其包含IgG1、IgG2、IgG3或IgG4的重链恒定区。

7.根据权利要求6所述的抗体分子,其中所述抗体分子包含IgG2的重链恒定区。

8.根据权利要求1-7中任一项所述的抗体分子,其包含κ或λ轻链的轻链恒定区。

9.根据权利要求8所述的抗体分子,其包含IgG2的重链恒定区和/或κ轻链的轻链恒定区。

10.根据权利要求1-9中任一项所述的抗体分子,其是人源化抗体分子。

11.根据权利要求10所述的抗体分子,其中所述抗体分子包含衍生自人框架种系序列

的一个或多个框架区。

12.根据权利要求1-9中任一项所述的抗体分子,其包含两个重链可变区和两个轻链可变区。

13.根据权利要求1-11中任一项所述的抗体分子,其是Fab、F(ab')2、Fv或者单链Fv片段(scFv)。

14.一种组合物,其包含权利要求1-13中任一项所述的抗体分子。

15.根据权利要求14所述的组合物,其中所述组合物是一种药物组合物。

16.根据权利要求14或15所述的组合物,进一步包含一种药学上可接受的载体。

17.一种核酸分子,其编码权利要求1-13中任一项所述的抗体分子的重链可变区(VH)和轻链可变区(VL)。

18.一种载体,包含权利要求17所述的核酸分子。

19.一种细胞,其包含权利要求17所述的核酸分子或者权利要求18所述的载体。

20.根据权利要求19所述的细胞,其中所述细胞是一种分离的细胞。

21.一种试剂盒,其包含权利要求1-13中任一项所述的抗体分子以及使用所述抗体分子的使用说明书。

22.一种容器,其包含权利要求1-13中任一项所述的抗体分子,或者权利要求14-16中任一项所述的组合物。

23.一种生产抗APRIL抗体分子的方法,所述方法包括在允许生产抗体分子的条件下培养权利要求19所述的细胞,从而生产所述抗体分子。

24.根据权利要求23所述的方法,进一步包括分离或纯化所述抗体分子。

25.权利要求1-13中任一项所述的抗体分子或者权利要求14-16中任一项所述的组合物在制备药物中的应用,所述药物用于治疗受试者的IgA肾病的方法中。

26. 根据权利要求25所述的应用,其中所述抗体分子经静脉内施用于受试者。

27.根据权利要求25所述的应用,其中所述药物包含的所述抗体分子的剂量在1mg/kg和10mg/kg之间,或者

为100mg至500mg之间的固定剂量。

28.根据权利要求27所述的应用,其中所述抗体分子每周一次、每周两次、每两周一次、每四周一次施用。

29.根据权利要求27所述的应用,其中所述抗体分子每月一次、每两个月一次或每三个月一次施用。

30.根据权利要求25-29中任一项所述的应用,其中所述方法降低了外周组织中的IgA水平。

31.根据权利要求30所述的应用,其中所述外周组织是血清、粘膜组织、骨髓或任何它们的组合。

32.根据权利要求25-29中任一项所述的应用,其中所述方法降低了IgA变体的水平。

33.根据权利要求32所述的应用,其中所述IgA变体是IgA1、聚合形式的IgA1(pIgA1)、具有O-连接糖基化的IgA1变体或者其任意组合。

34.根据权利要求25-29中任一项所述的应用,其中所述方法进一步包括对来自所述受试者的外周组织样品中的IgA水平进行测试。

35.根据权利要求34所述的应用,其中所述外周组织是血清、粘膜组织或骨髓。

36.根据权利要求25-29中任一项所述的应用,其中所述方法进一步包括向所述受试者施用用于IgA肾病的第二疗法。

37.根据权利要求36所述的应用,其中所述第二疗法选自血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、血管紧张素受体阻断剂(ARB)、ω-3脂肪酸、免疫抑制剂、他汀类、吗替麦考酚酯或其任意组合。

38.根据权利要求37所述的应用,其中所述免疫抑制剂是皮质类固醇。

39.权利要求1-13中任一项所述的抗体分子或者权利要求14-16中任一项所述的组合物在制备药物中的应用,所述药物用于治疗受试者的单克隆IgA高丙种球蛋白血症。

40.权利要求1-13中任一项所述的抗体分子或者权利要求14-16中任一项所述的组合物在制备药物中的应用,所述药物用于治疗受试者的IgA相关性血管炎。

41.权利要求1-13中任一项所述的抗体分子或者权利要求14-16中任一项所述的组合物在制备药物中的应用,所述药物用于治疗受试者的线性IgA大疱性疾病或IgA介导的大疱性表皮松解症。

42.根据权利要求41所述的应用,其中所述线性IgA大疱性疾病是线性免疫球蛋白A(IgA)皮肤病。

43.权利要求1-13中任一项所述的抗体分子或者权利要求14-16中任一项所述的组合物在制备药物中的应用,所述药物用于治疗受试者的IgA类天疱疮。

44.一种权利要求1-13中任一项所述的抗体分子或者权利要求14-16中任一项所述的组合物在制备药物中的应用,所述药物用于降低细胞或受试者中IgA水平。

45.有效量的权利要求1-13中任一项所述的抗体分子或者权利要求14-16中任一项所述的组合物在制备药物中的应用,所述药物用于治疗IgA肾病。

46.权利要求1-13中任一项所述的抗体分子在制备试剂盒中的应用,所述试剂盒用于体外或离体检测来自对象的样品或细胞中APRIL分子。

47.根据权利要求46所述的应用,其中所述抗体分子与可检测标记偶联。

48. 一种抗APRIL抗体分子,其包含:包括SEQ ID NO: 296所示氨基酸序列的VH;包括SEQ ID NO: 286所示氨基酸序列的VL。

49.如权利要求48所述的抗体分子,其还包括IgG2的重链恒定区和κ轻链的轻链恒定区。

50.一种药物组合物,其包含如权利要求48或49所述的抗体分子以及药学上可接受的载体。

51.权利要求48或49所述的抗体分子在制备用于治疗对象中IgA肾病的药物中的应用。

APRIL的抗体分子及其应用

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求享有下述优先权:2015年11月25日提交的US临时申请编号为62/259,897的优先权;2016年3月25日提交的US临时申请编号为62/313,684的优先权;2016年9月23日提交的US临时申请编号为62/399,087的优先权;以及2016年11月16日提交的US临时申请编号为62/422,848的优先权。上述申请的全部内容已通过引用的方式全部并入本发明。

[0003] 序列表

[0004] 本专利包含一个以ASCII格式电子方式提交的序列表,并且其已通过引用将全部内容并入到本发明中。上述ASCII拷贝创建于2016年11月21日,且被命名为P2029-7004WO_SL.txt;并且,上述文件大小为259,298字节。

[0005] 发明背景

[0006] IgA肾病是全世界最普遍的慢性肾小球疾病之一。保守流行病学估计表明全球发病率大约为5-50例/百万(儿童)和10-40例/百万(成人)。这种疾病的发病率呈现出一种地区偏向性,其在亚洲和美洲地区的患病率较高,并且在日本和中国地区的具有特别高的疾病负荷。活检证实在日本的IgA肾病病例大约为35万。在美国,这一预测大约为100,000,因此它在成人中最常诊断为1°肾小球疾病。尽管是相对惰性的疾病,但是所述IgA肾病将导致终末期肾病(ESRD),即在20-30年的范围内有20-50%的患者出现肾衰竭。考虑到由于需要通过肾活检来确认所述疾病,因此这些数据可能会被严重低报,这是一种在各种临床环境中能够可变地进行实施的方案。所述疾病具有复杂的发病机制,其与疾病的病因学、病理学和疾病病因、病例和发展的潜在环境成分相关。该疾病同样具有从无症状到终末期肾衰竭(ESRD)的可变临床表现。IgA肾病是由IgA沉积引起的,通常以肾脏系膜中的免疫复合物形式存在。到目前为止,还未找到针对原发疾病或进展的疾病特异性治疗方案。

[0007] 因此,有必要研发一种新的用于治疗、预防和诊断IgA肾病以及其他具有类似疾病机制的病症的新方法。

发明内容

[0008] 本发明公开了,至少部分公开,连接于APRIL(例如人和/或小鼠APRIL)的抗体分子,并且其具有本发明在这里公开的一种或多种功能和结构特性。在一个实施方案中,所述抗体分子结合至APRIL和/或降低(例如,抑制、阻断或中和)APRIL的一种或多种活性。在一个实施方案中,所述抗体分子结合与APRIL中的区域,该区域与TACI相互作用(例如TACI的CRD2结构域)。在一个实施方案中,所述抗体分子与表3-4或者表7-8中任意一项所定义的人APRIL区域内的一个或多个残基进行结合。尽管不希望受理论束缚,据信,在一个实施方案中,通过靶向APRIL上的某些区域(例如,与APRIL和TACI的CDR2区域之间的相互作用相关的区域),可以实现对APRIL活性的提升的或最佳的抑制。在一个实施方案中,抗体分子选自表1或者表5,或者与具有选自表1或者表5的抗体分子的APRIL进行竞争结合。在一个实施方案中,所述抗体分子与选自表1或表5的抗体分子所识别的表位相同或者重叠的表位进行结合。在一个实施方案中,所述抗体分子包括表1或者表5中所描述的一个或多个重链可变区

和/或一个或多个轻链可变区。在一个实施方案中,所述抗体分子包含表1或者表5中所描述的一个或多个重链CDR和/或轻链CDR。在一个实施方案中,还提供了编码所述抗体分子的核酸分子、表达载体、宿主细胞、组合物(例如,药物组合物)、试剂盒、容器,以及用于制备所述抗体分子的方法。本发明在这里公开的抗体分子可被应用于(单独或者与其他司机或者治疗形式组合)资料、预防和/或诊断与APRIL相关的病症,例如lgA肾病。

[0009] 因此,在某些方面,本发明提供了一种抗体分子,例如本发明在这里说描述的抗体分子,其具有一种或多种(例如,12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23)下文所述的特性:

[0010] a)以高亲和力与人APRIL结合,例如,以小于大约100nM的离解常熟(K_D),典型地大约10nM,并且更为典型地大约10-0.001nM,大约10-0.01nM,大约5-0.01nM,大约3-0.05nM,大约1-0.1nM或更强,例如小于大约80nM、70nM、60nM、50nM、40nM、30nM、20nM、10nM、8nM、6nM、4nM、3nM、2nM、1nM、0.5nM、0.2nM、0.1nM、0.05nM、0.01nM、0.005nM或者0.001nM。

[0011] b)以高亲和力与小鼠APRIL结合,例如,以小于大约100nM的解离常数(KD),典型地大约10nM,并且更典型地大约10-0.001nM、大约10-0.01nM,大约5-0.01nM,大约3-0.05nM,大约1-0.1nM或者更强,例如小于大约80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005或者0.001nM。

[0012] c)不会与小鼠APRIL结合,或者以低亲和力与小鼠APRIL结合,例如以大于大约500nM的解离常数(KD),例如,以大于大约1000nM。

[0013] d)不结合,或者以低亲和力结合,例如以大于大约500nM的解离常数(KD),例如以大于大约1000nM,结合于一种或多种(例如,2、3、4、5、6、7、8、或者更多)来自TNF超家族(TNFSF)的细胞因子,而不是来自APRIL的细胞因子(例如,TNFα、CD40(TNFSF4)、FasL(TNFSF6)、TRAIL(TNFSF10)、RANKL(TNFSF11)、Tweak(TNFSF12)、BAFF(TNFSF13B)或者LIGHT(TNFSF14)),

[0014] e)结合于表3中定义的APRIL的区域中的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或者更多)的残基,或者特异性结合于APRIL上的表位,例如包含表3定义的一种或多种(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或者更多)残基的表位,

[0015] f)结合于表4中定义的APRIL的区域中的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10或者更多)的残基,或者特异性结合于APRIL上的表位,例如包含表4定义的一种或多种(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10或者更多)残基的表位,

[0016] g)结合于表7中定义的APRIL的区域中的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或者更多)的残基,或者特异性结合于APRIL上的表位,例如包含表7定义的一种或多种(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或者更多)残基的表位,

[0017] h)结合于表8中定义的APRIL的区域中的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或者更多)的残基,或者特异性结合于APRIL上的表位,例如包含表8定义的一种或多种(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或者更多)残基的表位;

[0018] i)特异性结合APRIL上的表位,例如与表1或5中所述的单克隆抗体所识别的表位

相同,相似或重叠的表位,例如单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一个,

[0019] j)在体外,离体或体内减少(例如抑制、阻断或中和)APRIL(例如人APRIL、小鼠APRIL或两者)的一种或多种生物学活性,

[0020] k)减少(例如,抑制、阻断或中和)人APRIL与TACI的结合,例如以约50nM或更低的IC50,典型地约0.01-50nM、0.1-25nM、0.1-10nM、0.5-5nM或1-5nM,例如低于约40、30、20、10、5、1、0.5、0.2、0.1、0.05或0.01nM,例如通过本发明所述的方法测定的,

[0021] l)减少(例如,抑制、阻断或中和)小鼠APRIL与TACI的结合,例如,以约100nM或更低的IC_{50},典型地约0.01-75nM、0.1-50nM、0.1-25nM、0.1-10nM、0.5-5nM或1-5nM,例如低于约80、60、40、20、10、5、1、0.5、0.2、0.1、0.05或0.01nM,例如通过本发明所述的方法测定的,

[0022] m)减少(例如,抑制\阻断或中和)人APRIL与BMCA的结合,例如,以约50nM或更低的IC_{50},典型地约0.01-50nM、0.1-25nM、0.1-10nM、0.5-5nM或1-5nM,例如低于约40、30、20、10、5、1、0.5、0.2、0.1、0.05或0.01nM,例如通过本发明所述的方法测定的,

[0023] n)减少(例如抑制、阻断或中和)小鼠APRIL与BMCA的结合,例如,以约200nM或更低的IC_{50},典型地约0.01-200nM、0.1-150nM、0.1-100nM、0.1-50nM、0.1-25nM、0.1-10nM、0.5-5nM或1-5nM,例如低于约150、100、50、40、30、20、10、5、1、0.5、0.2、0.1、0.05或0.01nM,例如通过本发明所述的方法测定的,

[0024] o)显示与表1或5中所述的单克隆抗体相同或相似的结合亲和力或特异性,或两者,例如单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406,2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一个,

[0025] p)显示与表1或5中所述的包含一种重链可变区和/或轻链可变区的抗体分子相同或相似的结合亲和力或特异性,或两者,例如单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中任一重链可变区和/或轻链可变区,

[0026] q)显示与表1或5中所述的包含一个或多个(例如两个或三个)重链CDR和/或一个或多个(例如两个或三个)轻链CDR的抗体分子相同或相似的结合亲和力或特异性或两者,例如单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237的任何一个的一个或多个(例如两个或三个)重链CDR和/或一个或多个(两个或三个)轻链CDR,

[0027] r)显示与表1或5所述的中所示的氨基酸序列的抗体分子相同或相似的结合亲和力或特异性或两者,

[0028] s)显示与表2所示的核苷酸序列编码的氨基酸序列的抗体分子相同或相似的结合亲和力或特异性,或两者,

[0029] t)抑制,例如竞争性抑制,第二抗体分子与人APRIL,小鼠APRIL或两者的结合,其中第二抗体分子是选自表1或5的抗体分子,例如单克隆抗体2218、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一个,

[0030] u)与第二抗体分子与人APRIL,小鼠APRIL或二者的竞争结合,其中第二抗体分子是选自表1或5的单克隆抗体,例如单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1319、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4388、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一个,

[0031] v)具有选自表1或5的单克隆抗体的一种或多种生物学特性,例如单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063,4540-033,4439或4237的任一个,

[0032] w)具有选自表1或5的单克隆抗体的一种或多种结构特性,例如单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237的任一个,或

[0033] x)具有选自表1或5的单克隆抗体的一种或多种药代动力学性质,例如单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237的任一个。

[0034] 一方面,本发明的特征在于一种抗APRIL抗体分子,其:

[0035] (i)结合或基本结合人APRIL;

[0036] (ii)结合或基本结合小鼠APRIL;

[0037] (iii)抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL,小鼠APRIL或两者)与TACI(例如人TACI,小鼠TACI或两者)的结合;和

[0038] (iv)抑制或基本上抑制APRIL(例如人APRIL,小鼠APRIL或两者)与BCMA(例如人BCMA,小鼠BCMA或两者)的结合。

[0039] 在一个实施方案中,所述抗体分子是一种合成的抗体分子。在一个实施方案中,所述抗体分子是一种分离的抗体分子。

[0040] 在一个实施方案中,所述抗体分子以20nM或更低的EC_{50}结合或基本结合人APRIL,

例如10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,0.005nM或更低,0.002nM或更低,或0.001nM或更低,例如0.001nM和20nM之间,例如0.01nM和20nM之间,0.1nM和20nM之间,0.1nM和10nM之间,0.5nM和5nM之间,1nM和5nM之间,0.001nM和0.1nM之间,0.001nM和0.01nM之间,0.001nM和0.005nM之间,例如0.01nM和0.05nM之间,或0.01nM和0.1nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。

[0041] 在一个实施方案中,所述抗体分子以100nM或更低的EC_{50}结合或基本结合小鼠APRIL,例如80nM或更低,60nM或更低,40nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,0.005nM或更低,0.002nM或更低,或者0.001nM或更低,例如0.001nM和100nM之间,0.001nM和50nM之间,0.01nM和20nM之间,0.1nM和10nM之间,0.5nM和5nM之间或者1nM和5nM之间,0.001nM和0.1nM之间,0.001nM和0.01nM之间,0.001nM和0.005nM之间,0.01nM和0.05nM之间,或0.01nM和0.1nM,例如通过本发明所述的方法测定。

[0042] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本抑制APRIL(例如,人APRIL、小鼠APRIL或两者)与TACI(例如,人TACI、小鼠TACI或两者)以50nM或更低的IC_{50}结合,例如40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,或0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,在0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。

[0043] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL、小鼠APRIL或两者)与BCMA(例如,人BCMA、小鼠BCMA或两者)结合,例如以200nM或更低的IC_{50},150nM或更低,100nM或更低,50nM或更低,40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或者1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。

[0044] 在一个实施方案中,所述抗体分子是一种IgG抗体分子,例如包含一种重链恒定区的IgG,例如选自IgG1、IgG2(例如IgG2a)、IgG3或IgG4,例如IgG2或IgG4。在一个实施方案中,所述抗体分子是一种IgG1抗体分子,例如包含一种本发明所述的IgG1恒定区。在另一个实施方案中,所述抗体分子是IgG2抗体分子,例如包含一种本发明所述的IgG2恒定区。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种κ或λ轻链的轻链恒定区。

[0045] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种Fc区。在一个实施方案中,所述Fc区包含一个或多个位于CH2和CH3结构域接口的突变(例如,以增加对新生儿受体FcRn结合亲和

力和/或抗体分子的半衰期)。在一个实施方案中,Fc区包含一个或多个(例如2、3、4、5、6或全部)突变,例如选自T250Q、M252Y、S254T、T256E、M428L、H433K、N434F、N434F或其任何组合的IgG1。在一个实施方案中,Fc区包含一个或多个位于第233-236或322位的人IgG1或IgG2的突变,或一个或多个位于人IgG4的第327,330或331位的取代(例如,以降低补体依赖性细胞毒性(CDC))。在一个实施方案中,Fc区包含一个或多个(例如2、3、4、5、6、7或全部)选自E233P、L234V、L235A、G236、K322A、A327G、A330S、P331S或其任何组合的突变。

[0046] 在一个实施方案中,所述抗体分子是一种人源化抗体分子,例如包含一种或多种衍生自人框架种系序列的框架区。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种表1或5中所描述的重链可变区(VH)。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种表1或5中所描述的轻链可变区(VL)。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种表1或5中所述的重链可变区(VH)和轻链可变区(VL)。在一个实施方案中,所述抗体分子包含表1或5中所描述的重链可变区(VH)的一个,两个或三个CDR。在一个实施方案中,所述抗体分子包含表1或5中所述的轻链可变区(VL)的一个,两个或三个CDR。在一个实施方案中,所述抗体分子包含表1或5中描述的重链可变区(VH)的一个,两个或三个CDRs和表1或5中描述的轻链可变区(VL)的一个,两个或三个CDR。在一个实施方案中,所述抗体分子包含两个重链可变区和两个轻链可变区区域。在一个实施方案中,所述抗体分子是一种Fab,F(ab')2,Fv,Fd或单链Fv片段(scFv)。

[0047] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:61)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1,2或3个氨基酸残基,或具有至少85,90,95,99或100%的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:62)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1,2或3个氨基酸残基,或具有至少85,90,95,99或100%的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:63)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1,2或3个氨基酸残基,或具有至少85,90,95,99或100%的同源性。

[0048] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:67)的LCDR1的氨基酸序列相差不多于1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列相差不多于1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3的氨基酸序列相差不多于1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0049] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0050] (i)一种VH包含以下的一种,两种或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:61)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:62)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(ii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体

3530(例如,SEQ ID NO:61)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。和

[0051] (ii)一种VL包含以下中的一种,两种或全部的:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:67)的LCDR1的氨基酸序列相差不多于1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列相差不多于1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3的氨基酸序列相差不多于1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0052] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种包含单克隆抗体3530(例如SEQ ID NO:61)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体3530(例如SEQ ID NO:62)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和一种包含单克隆抗体3530(例如SEQ ID NO:63)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3,和(ii)一种VL包含:一种包含单克隆抗体3530的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1(例如SEQ ID NO:67);一种包含单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和一种包含单克隆抗体3530(例如SEQ ID NO:46)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0053] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:64)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:65)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:63)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0054] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:67)的LCDR1的氨基酸序列相差不多于1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;包含一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列相差不多于1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3的氨基酸序列相差不多于1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0055] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0056] (i)一种VH包含以下中的一种,两种或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:64)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:65)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:63)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、

90、95、99或100％的同源性。和

[0057] (ii)一种VL包含以下中的一种,两种或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:67)的LCDR1的氨基酸序列相差不多于1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列相差不多于1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3的氨基酸序列相差不多于1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0058] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:包含单克隆抗体3530(例如SEQ ID NO:64)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;包含单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:65)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和包含单克隆抗体3530(例如SEQ ID NO:63)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3和(ii)一种VL包含:包含单克隆抗体3530(例如SEQ ID NO:67)的LCDR1的氨基酸序列的VCDR1;包含单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和包含单克隆抗体3530(例如SEQ ID NO:46)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0059] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VH,所述VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:66)的VH的氨基酸序列具有不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少S。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VL,所述VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:70)的VL的氨基酸序列具有不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。

[0060] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:66)的VH的氨基酸序列具有不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性;和(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:70)的VL的氨基酸序列具有不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种包含单克隆抗体3530(例如SEQ ID NO:66)的VH的氨基酸序列的VH;和(ii)一种包含单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:70)的VL的氨基酸序列的VL。

[0061] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体3530。在一个实施方案中,所述抗体分子是人源化单克隆抗体3530。

[0062] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:61)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:62)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:63)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0063] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包

含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:44)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0064] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0065] (i)一种VH包含以下中的一种,两种或全部的:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:61)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:62)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:63)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和

[0066] (ii)一种VH包含以下中的一种,两种或全部的:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:44)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0067] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的VH,在此重链可变区包含:一种包含单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:61)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体3525(例如SEQ ID NO:62)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和一种包含单克隆抗体3525(例如SEQ ID NO:63)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3和(ii)一种轻链可变区(VL),支持所述轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1,LCDR2和LCDR3),在此所述轻链可变区包含:一种包含单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:44)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和一种包含单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0068] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:61)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:62)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:63)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0069] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:44)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(iii)或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0070] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0071] (i)一种VH包含以下中的一种,两种或全部的:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:61)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:62)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:63)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和

[0072] (ii)一种VL包含以下中的一种,两种或全部的:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:44)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0073] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:包含单克隆抗体3525(例如SEQ ID NO:64)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;包含单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:65)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和包含单克隆抗体3525(例如SEQ ID NO:63)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3和(ii)一种VH包含:包含单克隆抗体3525(例如SEQ ID NO:44)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;包含单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和包含单克隆抗体3525(例如SEQ ID NO:46)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0074] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VH,所述VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:66)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VL,所述VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如SEQ ID NO:50)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。

[0075] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:66)的VH的氨基酸序列具有不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性;和(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:50)的VL的氨基酸序列具有

不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种包含单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:66)的VH的氨基酸序列的VH;和(ii)一种包含单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:50)的VL的氨基酸序列的VL。

[0076] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体3525。在一个实施方案中,所述抗体分子是人源化单克隆抗体3525。

[0077] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:113)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:114)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:115)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0078] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:116)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:117)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(iii)或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:118)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0079] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0080] (i)一种VH包含以下中的一种,两种或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:113)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:114)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:115)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。和

[0081] (ii)一种VL包含以下中的一种,两种或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:116)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:117)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(iii)或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:118)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0082] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的VH,在此重链可变区包含:一种包含单克隆抗体3833(例如SEQ ID

NO:113)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:114)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和一种包含单克隆抗体3833(例如SEQ ID NO:115)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3,和(ii)一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含:一种包含单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:116)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:117)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和一种包含单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:118)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0083] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种重链可变区(VH),该重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:119)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:120)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:115)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0084] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),该轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:116)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:117)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(iii)或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:118)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0085] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0086] (i)一种VH包含以下的一种,两种或全部的:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:119)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:120)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:115)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和

[0087] (ii)一种VL包含以下中的一种,两种或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:116)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:117)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:118)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0088] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种包含单克隆抗体

3833(例如SEQ ID NO:119)的HCDR1的氨基酸序列是HCDR1;一种包含单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:120)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和一种包含单克隆抗体3833(例如SEQ ID NO:115)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3和(ii)一种VL包含:包含单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:116)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;包含单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:117)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和包含单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:118)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0089] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VH,所述VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:121)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VL,所述VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:122)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。

[0090] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如SEQ ID NO:NO:121)的VH的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性;和(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:122)的VL的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种包含单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:121)的VH的氨基酸序列的VH;和(ii)一种包含单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:122)的VL的氨基酸序列的VL。

[0091] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体3833。在一个实施方案中,单克隆抗体3833是人源化单克隆抗体3833。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种含有SEQ ID NO:246-250中任一个氨基酸序列的VH,一种包含SEQ ID NO:251-253中任一个的氨基酸序列的VL,或两者。

[0092] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:123)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:124)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:125)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0093] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含轻链可变区(VL),该轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:126)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:127)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(iii)或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:128)的LCDR3的氨基酸

序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0094] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0095] (i)一种VH包含以下中的一种,两种或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:123)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:124)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:125)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性,和

[0096] (ii)一种VL包含以下中的一种,两种或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:126)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:127)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:128)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0097] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含:一种包含单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:123)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:124)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;或一种包含单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:125)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3。和(ii)一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含:一种包含单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:126)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:127)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;或一种包含单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:128)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0098] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:129)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:130)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:125)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0099] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:126)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:127)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:128)的LCDR3的氨基酸序列相差不超

过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0100] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0101] (i)一种VH包含以下的一种,两种或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:129)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:130)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:125)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性,和

[0102] (ii)一种VL包含以下的一种,两种或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:126)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:127)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:128)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0103] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种包含单克隆抗体3631(例如SEQ ID NO:129)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:130)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和一种包含单克隆抗体3631(例如SEQ ID NO:125)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3和(ii)一种VL包含:一种包含单克隆抗体3631(例如SEQ ID NO:NO:126)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:127)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和一种包含单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:128)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0104] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VH,所述VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如SEQ ID NO:131)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VL,所述VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如SEQ ID NO:132)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。

[0105] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如SEQ ID NO:131)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性;和(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如SEQ ID NO:132)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种包含单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:131)的VH的氨基酸序列的VH;和(ii)一种包含单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:132)的VL的氨基酸序列的VL。

[0106] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体3631。在一个实施方案中,所述抗体分子是人源化单克隆抗体3631。

[0107] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:133)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:134)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:135)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0108] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:136)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:127)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:137)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0109] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0110] (i)一种VH包含以下的一种,两种或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:133)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:134)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:135)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和

[0111] (ii)一种包含以下的一种,两种或全部的VL:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:136)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:127)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:137)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0112] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的VH,在此重链可变区包含:一种包含单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:133)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:134)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和一种包含单克隆抗体3732(例如SEQ ID NO:135)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3,和(ii)一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此所述轻链可变区包含:一种包含单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:136)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:127)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和一种包含单克隆抗体3732(例如SEQ ID

NO:137)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0113] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:138)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:139)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:135)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0114] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含轻链可变区(VL),该轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:136)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:127)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:137)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0115] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0116] (i)一种VH包含以下的一种,两种或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:138)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:139)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:135)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和

[0117] (ii)一种包含以下的一种,两种或全部的VL:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:136)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:127)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:137)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0118] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种包含单克隆抗体3732(例如SEQ ID NO:138)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:139)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和一种包含单克隆抗体3732(例如SEQ ID NO:135)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3和(ii)一种VL包含:一种包含单克隆抗体3732(例如SEQ ID NO:NO:136)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:127)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和一种包含单克隆抗体3732(例如SEQ ID NO:137)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0119] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VH,所述VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如SEQ ID NO:140)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VL,所述VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:141)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。

[0120] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如SEQ ID NO:NO:140)的VH的氨基酸序列不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性;和(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:141)的VL的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种包含单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:140)的VH的氨基酸序列的VH;和(ii)一种包含单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:141)的VL的氨基酸序列的VL。

[0121] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体3732。在一个实施方案中,所述单克隆抗体3732是人源化单克隆抗体3732。

[0122] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540、4540-063、或4540-033(例如,SEQ ID NO:154)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540、4540-063、或4540-033(例如,SEQ ID NO:155)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540、4540-063、或4540-033(例如,SEQ ID NO:156)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0123] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:116)、4540-063(例如,SEQ ID NO:274)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:274)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:157)、4540-063(例如,SEQ ID NO:275)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:275)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033(例如,SEQ ID NO:158)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0124] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0125] (i)一种VH包含以下的一种,两种或全部的:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540、4540-063、或4540-033(例如,SEQ ID NO:154)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基

酸序列与单克隆抗体4540、4540-063、或4540-033(例如,SEQ ID NO:155)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540、4540-063、或4540-033(例如,SEQ ID NO:156)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性,和

[0126] (ii)一种VL包含以下的一种,两种或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:116)、4540-063(例如,SEQ ID NO:274)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:274)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:157)、4540-063(例如,SEQ ID NO:275)或4540-033(例如,SEQ ID NO:275)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033(例如,SEQ ID NO:158)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0127] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括:(i)一种VH包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含:一种包含单克隆抗体4540、4540-063或4540-033(例如,SEQ ID NO:154)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体4540、4540-063或4540-033(例如,SEQ ID NO:155)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;一种包含单克隆抗体4540、4540-063或4540-033(例如,SEQ ID NO:156)的HCDR3的氨基酸序列HCDR3,和(ii)一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区域包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含:一种包含单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:116)、4540-063(例如,SEQ ID NO:274)或4540-033(例如SEQ ID NO:274)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体4540(例如SEQ ID NO:157)、4540-063(例如SEQ ID NO:275)或4540-033(例如SEQ ID NO:275)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和一种包含单克隆抗体4540、4540-063或4540-033(例如,SEQ ID NO:158)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0128] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:159)、4540-063(例如,SEQ ID NO:276)或4540-033(例如,SEQ ID NO:159)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:160)、4540-063(例如,SEQ ID NO:277)或4540-033(例如,SEQ ID NO:278)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033(例如,SEQ ID NO:156)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0129] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与4540(例如,SEQ ID NO:116)、4540-063(例如SEQ ID NO:274)或4540-033(例如SEQ ID NO:274)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个

氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与4540(例如,SEQ ID NO:157)、4540-063(例如SEQ ID NO:275)或4540-033(例如SEQ ID NO:275)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与4540、4540-063或4540-033(例如SEQ ID NO:158)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0130] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0131] (i)一种VH包含以下的一种,两种或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:159)、4540-063(例如,SEQ ID NO:276)或4540-033(例如,SEQ ID NO:159)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:160)、4540-063(例如,SEQ ID NO:277)或4540-033(例如,SEQ ID NO:278)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033(例如,SEQ ID NO:156)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性,和

[0132] (ii)一种VL包含以下的一种,两种或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与4540(例如,SEQ ID NO:116)、4540-063(例如SEQ ID NO:274)或4540-033(例如SEQ ID NO:274)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与4540(例如,SEQ ID NO:157)、4540-063(例如SEQ ID NO:275)或4540-033(例如SEQ ID NO:275)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与4540、4540-063或4540-033(例如SEQ ID NO:158)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0133] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含以下的一种,两种或全部:一种包含单克隆抗体4540(例如SEQ ID NO:159)、4540-063(例如,SEQ ID NO:276)或4540-033(例如SEQ ID NO:159)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体4540(例如SEQ ID NO:160)、4540-063(例如SEQ ID NO:277)或4540-033(例如SEQ ID NO:278)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;或一种包含单克隆抗体4540、4540-063或4540-033(例如SEQ ID NO:156)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3,和(ii)一种VL包含以下的一种,两种或全部:一种包含单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:116)、4540-063(例如SEQ ID NO:274)或4540-033(例如SEQ ID NO:274)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1);一种包含单克隆抗体4540(例如SEQ ID NO:157)、4540-063(例如SEQ ID NO:275)或4540-033(例如SEQ ID NO:275)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;或一种包含单克隆抗体4540、4540-063或4540-033(例如,SEQ ID NO:158)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0134] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VH,该VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如SEQ ID NO:161)、4540-063(例如SEQ ID NO:258)或4540-033(例如SEQ ID NO:256)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。在一个实施方案中,所述抗体

分子包含一种VL,该VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如SEQ ID NO:162)、4540-063(例如,SEQ ID NO:261)或4540-033(例如SEQ ID NO:261)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。

[0135] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:161)、4540-063(例如SEQ ID NO:258)或4540-033(例如SEQ ID NO:256)的VH的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。和(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如SEQ ID NO:162)、4540-063(例如,SEQ ID NO:261)或4540-033(例如,SEQ ID NO:261)的VL的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种包含单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:161)、4540-063(例如,SEQ ID NO:258)或4540-033(例如,SEQ ID NO:256)的VH的氨基酸序列的VH;和(ii)一种包含单克隆抗体4540(例如SEQ ID NO:162)、4540-063(例如SEQ ID NO:261)或4540-033(例如SEQ ID NO:261)的VL的氨基酸序列的VL。

[0136] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体4540、4540-063或4540-033。在一个实施方案中,单克隆抗体4540是人源化单克隆抗体4540(例如,抗体4540-063或4540-033)。在一个实施方案中,所述抗体分子包含SEQ ID NO:254-258中任一个的氨基酸序列的VH,包含SEQ ID NO:259-261中任一个的氨基酸序列的VL,或两者。

[0137] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一个或多个,例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、或更多,如表3-4或7-8中任一个所定义位于人APRIL区域内的残基。

[0138] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一个或多个,例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、或更多,如表3中任一个所定义位于人APRIL区域内的残基。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种包括或包含一个或多个,例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、或全部的如表3的人APRIL残基的表位。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种表位重叠的表位,所述表位包括或包含表3的全部人APRIL残基。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种包含来自两个单体的APRIL残基的表位,例如如表3所示的来自单体A和单体B的一个或多个残基。

[0139] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一个或多个,例如,2,3,4,5,6,7,8,9,10或更多,如表4中所定义的位于人APRIL区域内的残基。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种包括或包含一个或多个,例如2,3,4,5,6,7,8,9,10,或全部的表4的人APRIL残基的表位。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种表位重叠的表位,所述表位包括或包含表4的全部人APRIL残基。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本上结合一种包含来自CD环(例如连接β-折叠片C和D的环),GH环(例如连接β-折叠片G的环的表位和H),或两者的一个或多个APRIL残基。

[0140] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一个或多个,例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或全部,位于表7所定义的人APRIL的残基。在一个实施方

案中,所述抗体分子结合或基本结合一种包括或包含一个或多个,例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或全部的表7的人APRIL残基的表位。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种包括或包含表7的全部的人APRIL残基的表位重叠的表位。

[0141] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一个或多个,例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或全部,位于表8所定义的人APRIL的残基。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种包括或包含一个或多个,例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或全部的表8的人APRIL残基的表位。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种包括或包含表8的全部的人APRIL残基的表位重叠的表位。

[0142] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一个或多个来自105-114位的人APRIL的(例如,2、3、4、5、6、7、8、9或全部)残基和/或来自96-105位的小鼠APRIL的(例如,2、3、4、5、6、7、8、9或全部)残基。在一个实施方案中,所述抗体分子不结合或不基本结合人APRIL的Asp129、Arg233或His203中的一个,两个或全部。在一个实施方案中,所述表位是构象表位。

[0143] 在一个实施方案中,所述抗体分子与APRIL(例如人APRIL)的结合抑制或基本上抑制TACI(例如人TACI)的CRD2结构域与APRIL(例如人APRIL)的结合。在另一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL的结合,抑制或基本上抑制人TACI与一个或多个,例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或全部来自表3的APRIL残基的结合。在另一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL的结合,抑制或基本上抑制人TACI与一个或多个,例如2、3、4、5、6、7、8、9、10或全部来自表4的人APRIL残基的结合。在又一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL的结合,抑制或基本上抑制人TACI与一个或多个,例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或全部来自表7的人APRIL残基的结合。在另一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL的结合,抑制或基本上抑制人TACI与一个或多个,例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或全部来自表8的人APRIL残基的结合。在另一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL的结合抑制,或基本抑制人BCMA与一个或多个,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或全部来自表8的人APRIL残基的结合。

[0144] 在一个方面,本发明的特征在于一种抗体分子结合或基本结合一个或多个,例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或更多,如表3-4或7-8中所定义的任一人APRIL区域内的残基。

[0145] 在一个实施方案中,所述抗APRIL抗体分子结合或基本结合,一种包括或包含一个或多个例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或更多来自表3-4或7-8中任一人APRIL残基的表位。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种构象表位。

[0146] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合,一个或多个,例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或更多,如表3定义的人APRIL的区域内的残基。在一个实施方案中,所述抗APRIL抗体分子结合或基本结合一种包括或包含一种或多种(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或全部)来自表3的人APRIL残基的表位。

[0147] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合,一种来自两个单体的包含APRIL残基的表位,例如,一个或多个来自如表3所示的单体A和单体B的残基。

[0148] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合,一个或多个,例如2、3、4、5、6、7、8、9、10或全部的如表4所定义的人APRIL区域内的残基。在一个实施方案中,所述表位包括包含由来自表4的一个或多个,例如2、3、4、5、6、7、8、9、10个或全部APRIL残基。在一个实施方案中,所述表位包括或包含一个或多个来自CD环(例如,连接β-折叠片C和D的环)的APRIL残基,GH环(例如,连接β-片层G和H的环)或两者的APRIL残基。

[0149] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一个或多个,例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或全部,如表7所定义的在人APRIL区域内的残基。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合,一种包括或包含一个或多个例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或全部的来自表7的人APRIL残基的表位。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本上结合一种表位,所述表位重叠一种包括或包含表7的全部的人APRIL残基的表位。

[0150] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一个或多个,例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或全部,如表8所定义的人APRIL区域内的残基。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合,一种包括或包含一个或多个,例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或全部,来自表8的人类APRIL残基的表位。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种表位,所述表位重叠一种包括或包含表8的全部的人APRIL残基的表位。

[0151] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合,一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9或全部)来自105-114位的人APRIL的残基和/或一种或多种(例如2、3、4、5、6、7、8、9或全部)来自96-105位的小鼠APRIL的残基。在一个实施方案中,所述抗体分子不结合或不基本结合,人APRIL的Asp129、Arg233或His203中的一个,两个或全部。

[0152] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种表位,该表位包括或包含一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32或全部)来自表6的人APRIL残基。

[0153] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合,一个或多个(例如,2、3、4、5或全部)选自V174、F176、Q190、R195、R206或者Y208的人APRIL的氨基酸残基。在一个实施方案中,所述抗体分子不结合或不基本结合,一个或多个(例如2、3或全部)选自V181、S226、I228或N237的人APRIL的氨基酸残基。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合,一个或多个(例如2,3或全部)选自F176、V181、Q190或I228的人APRIL的氨基酸残基。在一个实施方案中,所述抗体分子不结合或不基本结合,一种或两种选自Y208或N237的人APRIL的氨基酸残基。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合,一个或多个(例如2个或全部)选自V174、R206或Y208的人APRIL的氨基酸残基。在一个实施方案中,抗体分子不结合或不基本结合,一个或多个(例如2、3或全部)选自F176、V181、Q190或N237的人APRIL的氨基酸残基。

[0154] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合人APRIL。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合人APRIL和小鼠APRIL。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合人APRIL,但不结合小鼠APRIL,或以低亲和力结合小鼠APRIL。

[0155] 在一个实施方案中,所述抗体分子以一种20nM或更低的EC_{50}结合或基本结合人APRIL,例如10nM或更低,9nM或更低或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,0.005nM或更低,0.002nM或更低,或0.001nM或更低,例如0.001nM和20nM之间,例如0.01nM和20nM之间,0.1nM和20nM之间,例如0.1nM和10nM之间,0.5nM和5nM之间,1nM和5nM之间,0.001nM和0.1nM之间,0.001nM和0.01nM之间,0.001nM和0.005nM之间,0.01nM和0.05nM之间,或在0.01nM和0.1nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。

[0156] 在一个实施方案中,所述抗体分子以100nM或更低的EC_{50}与小鼠APRIL结合或基本结合,例如80nM或更低,60nM或更低,40nM或更低,20nM或更低,例如10nM或更低,例如9nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,0.005nM或更低,0.002nM或更低,或0.001nM或更低,例如0.001nM和100nM之间,例如0.001nM和50nM之间,0.01nM和20nM之间,0.1nM和20nM之间,例如0.1nM和10nM之间nM,0.5nM与5nM之间,1nM与5nM之间,0.001nM与0.1nM之间,0.001nM与0.01nM之间,0.001nM与0.005nM之间,0.01nM与0.05nM之间,或0.01nM与0.1nM之间,例如,如通过本发明所述的方法测定。

[0157] 在一个实施方案中,所述抗体分子不结合小鼠APRIL,或以低亲和力结合小鼠APRIL,例如以1000nM或更高的EC_{50},例如2000nM或更高,例如通过本发明所述的方法测定。

[0158] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL,小鼠APRIL或两者)与TACI(例如人TACI,小鼠TACI或两者)的结合。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本抑制APRIL(例如,人APRIL,小鼠APRIL或两者)与TACI(例如人TACI,小鼠TACI或两者)的结合,以50nM或更低的IC_{50},例如40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,或0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。

[0159] 在一个实施方案中,所述抗体分子与APRIL(例如人APRIL)的结合抑制或基本抑制TACI的CRD2结构域(例如人TACI)与APRIL(例如人APRIL)的结合。在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL的结合抑制或基本上抑制人TACI与一个或多个,例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或全部来自表3的人APRIL残基的结合。在一个实施方案中,所述抗体分子的结合与人APRIL的结合,抑制或基本上抑制人TACI与一个或多个,例如2、3、4、5、6、7、8、9、10个或全部来自表4的人APRIL残基的结合。在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL的结合抑制或基本上抑制人TACI与一个或多个,例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或全部来自表7的人APRIL残基的结合。在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL的结合抑制或基本上抑制人TACI与一个或多个,例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或全部来自表8的人APRIL残基的结合。在另一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL的结合抑制

或基本上抑制人BCMA与一个或多个,例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或全部来自表8的人APRIL残基的结合。

[0160] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如人APRIL,小鼠APRIL或两者)与BCMA(例如人BCMA,小鼠BCMA或两者)的结合。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL,小鼠APRIL或两者)与BCMA(例如人BCMA,小鼠BCMA或两者)的结合,例如以200nM或更低的IC_{50},150nM或更低,100nM或更低,50nM或更低,40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和1nM之间5nM,例如,如通过本发明所述的方法测定。

[0161] 在一个实施方案中,所述抗体分子是一种合成的抗体分子。在一个实施方案中所述,抗体分子是一种分离的抗体分子。在一个实施方案中,所述抗体分子是一种IgG抗体分子,例如,包含一种IgG的重链恒定区,例如选自IgG1、IgG2(例如IgG2a)、IgG3或IgG4,例如IgG2或IgG4。在一个实施方案中,所述抗体分子是一种IgG1抗体分子。在一个实施方案中,所述抗体分子是I一种IgG2抗体分子。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种κ或λ轻链的轻链恒定区。

[0162] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含Fc区。在一个实施方案中,所述Fc区包含一个或多个位于CH2和CH3结构域之间界面的突变(例如,以增加对新生儿受体FcRn的结合亲和力和/或抗体分子的半衰期)。在一个实施方案中,所述Fc区包含一个或多个突变,例如一种或多种(例如,2、3、4、6或全部)选自T250Q、M252Y、S254T、T256E、M428L、H433K、N434F的突变,或任一IgG1的组合。在一个实施方案中,所述Fc区包含一个或多个IgG1或IgG2的第233-236或322位的突变,或一种或多种在IgG4的第327、330或331位的取代(例如以降低补体依赖性细胞毒性(CDC))。在一个实施方案中,所述Fc区包含一个或多个(例如2、3、4、6、7或全部)选自E233P、L234V、L235A、G236、K322A、A327G、A330S、P331S或其任何组合的突变。

[0163] 在一个实施方案中,所述抗体分子是一种人源化抗体分子,例如表1或5中所述,例如包含一种或多种衍生自人框架种系序列的框架区。

[0164] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含两种重链可变区和两种轻链可变区。在一个实施方案中,所述抗体分子是Fab、F(ab′)2、Fv、Fd或单链Fv片段(scFv)。

[0165] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:1)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:2)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:3)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0166] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三

个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:4)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:5)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:6)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0167] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0168] (i)一种VH包含以下中的一种,两种或全部的:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:1)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:2)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:3)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和

[0169] (ii)一种VL包含以下中的一种,两种或全部的:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:4)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:5)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:6)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0170] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:1)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:2)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:3)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和(ii)一种VL包含:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:4)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:5)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:6)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0171] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VH,该VH包含以下的一种,两种或全部的:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:7)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:8)的HCDR2的氨基

酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:3)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0172] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VL,该VH包含以下中的一种,两种或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:4)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:5)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:6)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0173] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0174] (i)一种VH包含以下的一种,两种或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:7)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:8)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:3)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性,和

[0175] (ii)一种VL包含以下的一种,两种或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:4)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:5)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:6)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0176] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:7)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:8)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;和一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:3)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性,和(ii)一种VL包含:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:4)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:5)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:6)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0177] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VH,所述VH包含的氨基酸序列与单克

隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:9)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VL,所述VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如SEQ ID NO:10)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。

[0178] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:9)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性;和(ii)种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如SEQ ID NO:10)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种包含单克隆抗体2218(例如SEQ ID NO:9)的VH的氨基酸序列的VH;和(ii)一种包含单克隆抗体2218(例如SEQ ID NO:10)的VL的氨基酸序列的VL。

[0179] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体2218。在一个实施方案中,单克隆抗体2218是人源化单克隆抗体2218。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种包含SEQ ID NO:190-201的任一氨基酸序列的VH,一种包含SEQ ID NO:202-208的任一氨基酸序列的VL,或两者。

[0180] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:11)或2419相关抗体的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:12)或2419相关抗体的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:13)或2419相关抗体的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0181] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:14)或2419相关抗体的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:15)或2419相关抗体的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:16)或2419相关抗体的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0182] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0183] (i)一种VH包含以下的一种,两种或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:11)或2419相关抗体的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与

单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:12)或2419相关抗体的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:13)或2419相关抗体的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性,和

[0184] (ii)一种VL包含以下的一种,两种或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:14)或2419相关抗体的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:15)或2419相关抗体的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:16)或2419相关抗体的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0185] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种包含单克隆抗体2419(例如SEQ ID NO:11)或2419相关抗体的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:12)或2419相关抗体的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;或一种包含单克隆抗体2419(例如SEQ ID NO:13)或2419相关抗体的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3,和(ii)一种VL包含:一种包含单克隆抗体2419(例如SEQ ID NO:14)或2419相关抗体的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体2419(例如SEQ ID NO:15)或2419相关抗体的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和一种包含单克隆抗体2419(例如SEQ ID NO:16)或2419相关抗体的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0186] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:17)或2419相关抗体的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:18)或2419相关抗体的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:13)或2419相关抗体的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0187] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:14)或2419相关抗体的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:15)或2419相关抗体的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:16)或2419相关抗体的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0188] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0189] (i)一种VH包含以下中的一种,两种或全部的:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单

克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:17)或2419相关抗体的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:18)或2419相关抗体的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:13)或2419相关抗体的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性,和

[0190] (ii)一种VL包含以下的一种,两种或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:14)或2419相关抗体的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:15)或2419相关抗体的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:16)或2419相关抗体的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0191] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种包含单克隆抗体2419(例如SEQ ID NO:17)或2419相关抗体的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:18)或2419相关抗体的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;或一种包含单克隆抗体2419(例如SEQ ID NO:13)或2419相关抗体的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3,和(ii)一种VL包含:一种包含单克隆抗体抗体2419(例如SEQ ID NO:14)或2419相关抗体的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体2419(例如SEQ ID NO:15)或2419相关抗体的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和一种包含单克隆抗体2419(例如SEQ ID NO:16)或2419相关抗体的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0192] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VH,所述VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:19)或2419相关抗体的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VL,所述VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:20)或2419相关抗体的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。

[0193] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:19)或2419相关抗体的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性;和(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:20)或2419相关抗体的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。

[0194] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种包含单克隆抗体2419(例如SEQ ID NO:19)或2419相关抗体的VH的氨基酸序列的VH;和(ii)一种包含单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:20)或2419相关抗体的VL的氨基酸序列的VL。

[0195] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体2419。在一个实施方案中,单克隆抗体2419是人源化单克隆抗体2419。在一个实施方案中,所述抗体分子是2419相关抗体分

子,例如任一个抗体2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、或2419-1406,例如如表1或表5中公开的。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种含有SEQ ID NOS:209-214、283、288、289、291、292、294、296或317的任一的氨基酸序列的VH,一种包含SEQ ID NOS:215-219、284、286、295或316的任一的氨基酸序列的VL,或两者。

[0196] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:21)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:32)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:33)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0197] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:34)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:35)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:36)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0198] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0199] (i)一种VH包含以下的一种,两种或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:21)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:32)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:33)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和

[0200] (ii)一种VL包含以下的一种,两种或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:34)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:35)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:36)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0201] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种包含单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:21)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:32)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;一种包含单克隆抗体2922(例如,SEQ ID

NO:33)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3;和(ii)一种VL包含:一种包含单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:34)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:35)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;一种包含单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:36)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0202] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:37)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:38)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:33)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0203] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:34)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:35)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:36)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0204] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0205] (i)一种VH包含以下的一种,两种或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:37)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:38)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:33)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和

[0206] (ii)一种VL包含以下的一种,两种或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:34)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:35)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:36)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0207] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种包含单克隆抗体2922(例如SEQ ID NO:37)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体2922(例如SEQ ID NO:38)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和一种包含单克隆抗体2922(例如SEQ ID NO:33)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3和(ii)一种VL包含:一种包含单克隆抗体2922(例如

SEQ ID NO:34)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体2922(例如SEQ ID NO:35)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和一种包含单克隆抗体2922(例如SEQ ID NO:36)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0208] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VH,所述VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:39)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VL,所述VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:40)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。

[0209] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:39)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性;和(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:40)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种包含单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:39)的VH的氨基酸序列的VH;和(ii)一种包含单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:40)的VL的氨基酸序列的VL。

[0210] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体2922。在一个实施方案中,所述抗体分子是人源化单克隆抗体2922。

[0211] 在一个实施方案中,抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:51)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:52)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:53)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0212] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:54)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:55)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:56)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0213] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0214] (i)一种VH包含以下的一种,两种或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:51)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327

(例如,SEQ ID NO:52)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:53)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性,和

[0215] (ii)一种VL包含以下的一种,两种或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:54)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:55)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:56)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0216] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种包含单克隆抗体3327(例如SEQ ID NO:51)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体3327(例如SEQ ID NO:52)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和一种包含单克隆抗体3327(例如SEQ ID NO:53)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3和(ii)一种VL包含:一种包含单克隆抗体3327(例如SEQ ID NO:NO:54)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体3327(例如SEQ ID NO:55)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和一种包含单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:56)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0217] 在一个实施方案中,抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:57)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:58)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:53)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性

[0218] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:54)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:55)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:56)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0219] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0220] (i)一种VH包含以下的一种,两种或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:51)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:52)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少

85、90、95、99或100％的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:53)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性,和

[0221] (ii)一种包含以下的一种,两种或全部的VL:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:54)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:55)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:56)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0222] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种包含单克隆抗体3327(例如SEQ ID NO:57)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:58)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和一种包含单克隆抗体3327(例如SEQ ID NO:53)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3,和(ii)一种VL包含:一种包含单克隆抗体3327(例如SEQ ID NO:NO:54)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体3327(例如SEQ ID NO:55)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和一种包含单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:56)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0223] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VH,所述VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:59)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VL,所述VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如SEQ ID NO:60)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。

[0224] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:59)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性;和(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如SEQ ID NO:60)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种包含单克隆抗体3327(例如SEQ ID NO:59)的VH的氨基酸序列的VH;和(ii)一种包含单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:60)的VL的氨基酸序列的VL。

[0225] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体3327。在一个实施方案中,所述抗体分子是人源化单克隆抗体3327。

[0226] 在一个实施方案中,抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:61)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:62)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或

(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:63)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0227] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:67)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0228] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0229] (i)一种包含以下的一种,两种或全部的VH:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:61)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:62)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:63)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性,和

[0230] (ii)一种包含以下的一种,两种或全部的VL:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:67)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0231] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种包含单克隆抗体3530(例如SEQ ID NO:61)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体3530(例如SEQ ID NO:62)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和一种包含单克隆抗体3530(例如SEQ ID NO:63)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3和(ii)一种VL包含:一种包含单克隆抗体3530(例如SEQ ID NO:NO:67)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和一种包含单克隆抗体3530(例如SEQ ID NO:46)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0232] 在一个实施方案中,抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:64)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:65)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:63)的HCDR3的氨

基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0233] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:67)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0234] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0235] (i)一种包含以下的一种,两种或全部的VH:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:64)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:65)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:63)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性,和

[0236] (ii)一种包含以下的一种,两种或全部的VL:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:67)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0237] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种包含单克隆抗体3530(例如SEQ ID NO:64)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体3530(例如SEQ ID NO:65)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和一种包含单克隆抗体3530(例如SEQ ID NO:63)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3和(ii)一种VL包含:一种包含单克隆抗体3530(例如SEQ ID NO:NO:67)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和一种包含单克隆抗体3530(例如SEQ ID NO:46)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0238] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VH,所述VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:66)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VL,所述VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如SEQ ID NO:70)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。

[0239] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:66)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、

12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性;和(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如SEQ ID NO:70)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种包含单克隆抗体3530(例如SEQ ID NO:66)的VH的氨基酸序列的VH;和(ii)一种包含单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:70)的VL的氨基酸序列的VL。

[0240] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体3530。在一个实施方案中,所述抗体分子是人源化单克隆抗体3530。

[0241] 在一个实施方案中,抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:61)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:62)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:63)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0242] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:44)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0243] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0244] (i)一种VH包含:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:61)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:62)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:63)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性,和

[0245] (ii)一种VL包含:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:44)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0246] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种包含单克隆抗体3525(例如SEQ ID NO:61)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体3525(例如SEQ ID NO:62)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和一种包含单克隆抗体3525(例如SEQ ID NO:63)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3,和(ii)一种VL包含:一种包含单克隆抗体3525(例如SEQ ID NO:NO:44)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和一种包含单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0247] 在一个实施方案中,抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:64)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:65)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:63)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0248] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:44)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0249] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0250] (i)一种包含以下的一种,两种或全部的VH:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:64)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:65)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:63)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和

[0251] (ii)一种包含以下的一种,两种或全部的VL:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:44)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0252] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种包含单克隆抗体

3525(例如SEQ ID NO:64)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体3525(例如SEQ ID NO:65)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和一种包含单克隆抗体3525(例如SEQ ID NO:63)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3,和(ii)一种VL包含:一种包含单克隆抗体3525(例如SEQ ID NO:NO:44)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和一种包含单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0253] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VH,所述VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:66)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99、或100%的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VL,所述VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如SEQ ID NO:50)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。

[0254] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:66)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性;和(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如SEQ ID NO:50)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种包含单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:66)的VH的氨基酸序列的VH;和(ii)一种包含单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:50)的VL的氨基酸序列的VL。

[0255] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体3525。在一个实施方案中,所述抗体分子是人源化单克隆抗体3525。

[0256] 在一个实施方案中,抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:21)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:22)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:23)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0257] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:24)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:25)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:26)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0258] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0259] (i)一种包含以下的一种,两种或全部的VH:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:21)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:22)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:23)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性,和

[0260] (ii)一种包含以下的一种,两种或全部的VL:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:24)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:25)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:26)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0261] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种包含单克隆抗体2621(例如SEQ ID NO:21)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体2621(例如SEQ ID NO:22)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和一种包含单克隆抗体2621(例如SEQ ID NO:23)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3,和(ii)一种VL包含:一种包含单克隆抗体2621(例如SEQ ID NO:NO:24)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体2621(例如SEQ ID NO:25)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和一种包含单克隆抗体2621(例如SEQ ID NO:26)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0262] 在一个实施方案中,抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:27)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:28)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:23)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0263] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:24)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:25)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:26)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0264] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0265] (i)一种包含以下的一种,两种或全部的VH:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克

隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:27)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:28)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:23)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性,和

[0266] (ii)一种包含以下的一种,两种或全部的VL:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:24)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:25)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:26)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0267] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种包含单克隆抗体2621(例如SEQ ID NO:27)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体2621(例如SEQ ID NO:28)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和一种包含单克隆抗体2621(例如SEQ ID NO:23)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3,和(ii)包含:一种包含单克隆抗体2621(例如SEQ ID NO:NO:24)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体2621(例如SEQ ID NO:25)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和一种包含单克隆抗体2621(例如SEQ ID NO:26)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0268] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VH,所述VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:29)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VL,所述VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:30)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。

[0269] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:29)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性;和(ii)一种VL,所述VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:30)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种包含单克隆抗体2621(例如SEQ ID NO:29)的VH的氨基酸序列的VH;和(ii)一种包含单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:30)的VL的氨基酸序列的VL。

[0270] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体2621。在一个实施方案中,所述抗体分子是人源化单克隆抗体2621。

[0271] 在一个实施方案中,抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:11)的HCDR1的氨

基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:42)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:43)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0272] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:44)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0273] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0274] (i)一种包含以下的一种,两种或全部的VH:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:11)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:42)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:43)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性,和

[0275] (ii)一种包含以下的一种,两种或全部的VL:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:44)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0276] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种包含单克隆抗体3125(例如SEQ ID NO:11)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:42)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和一种包含单克隆抗体3125(例如SEQ ID NO:43)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3和(ii)一种VL包含:一种包含单克隆抗体3125(例如SEQ ID NO:NO:44)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体3125(例如SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和一种包含单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0277] 在一个实施方案中,抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:47)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;

(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:48)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:43)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0278] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:44)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0279] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0280] (i)一种包含以下的一种,两种或全部的VH:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:47)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:48)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:43)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性,和

[0281] (ii)一种VL包含以下的一种,两种或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:44)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0282] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种包含单克隆抗体3125(例如SEQ ID NO:47)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:48)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和一种包含单克隆抗体3125(例如SEQ ID NO:43)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3和(ii)一种VL包含:一种包含单克隆抗体3125(例如SEQ ID NO:NO:44)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体3125(例如SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和一种包含单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0283] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VH,所述VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:49)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VL,所述VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:50)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、

13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。

[0284] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:49)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性;和(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:50)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种包含单克隆抗体3125(例如SEQ ID NO:49)的VH的氨基酸序列的VH;和(ii)一种包含单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:50)的VL的氨基酸序列的VL。

[0285] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体3125。在一个实施方案中,所述抗体分子是人源化单克隆抗体3125。

[0286] 在一个实施方案中,抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035或4035-062(例如,SEQ ID NO:93)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035或4035-062(例如,SEQ ID NO:94)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035或4035-062(例如,SEQ ID NO:95)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0287] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035或4035-062(例如,SEQ ID NO:96)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035或4035-062(例如,SEQ ID NO:97)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035或4035-062(例如,SEQ ID NO:98)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0288] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0289] (i)一种VH包含以下的一种,两种或全部的:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035或4035-062(例如,SEQ ID NO:93)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035或4035-062(例如,SEQ ID NO:94)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035或4035-062(例如,SEQ ID NO:95)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性,和

[0290] (ii)一种VL包含以下的一种,两种或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035或4035-062(例如,SEQ ID NO:96)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨

基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035或4035-062(例如,SEQ ID NO:97)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035或4035-062(例如,SEQ ID NO:98)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0291] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种包含单克隆抗体4035或4035-062(例如SEQ ID NO:93)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体4035或4035-062(例如SEQ ID NO:94)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和一种包含单克隆抗体4035或4035-062(例如SEQ ID NO:95)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3,和(ii)一种VL包含:一种包含单克隆抗体4035或4035-062(例如SEQ ID NO:96)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体4035或4035-062(例如SEQ ID NO:97)的LCDR2的氨基酸序列是LCDR2;和一种包含单克隆抗体4035或4035-062(例如,SEQ ID NO:98)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0292] 在一个实施方案中,抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035或4035-062(例如,SEQ ID NO:99)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035(例如,SEQ ID NO:100)或4035-062(例如,SEQ ID NO:273)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035或4035-062(例如,SEQ ID NO:95)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0293] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035或4035-062(例如,SEQ ID NO:96)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035或4035-062(例如,SEQ ID NO:97)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035或4035-062(例如,SEQ ID NO:98)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0294] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0295] (i)一种VH包含以下的一种,两种或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035或4035-062(例如,SEQ ID NO:99)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035(例如,SEQ ID NO:100)或4035-062(例如,SEQ ID NO:273)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035或4035-062(例如,SEQ ID NO:95)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

和

[0296] (ii)一种VL包含以下中的一种,两种或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035或4035-062(例如,SEQ ID NO:96)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035或4035-062(例如,SEQ ID NO:97)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035或4035-062(例如,SEQ ID NO:98)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0297] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种包含单克隆抗体4035或4035-062(例如SEQ ID NO:99)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体4035(例如,SEQ ID NO:100)或4035-062(例如SEQ ID NO:273)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和一种包含单克隆抗体4035或4035-062(例如SEQ ID NO:95)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3,和(ii)一种VL包含:一种包含单克隆抗体4035或4035-062(例如,SEQ ID NO:96)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体4035或4035-062(例如SEQ ID NO:97)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和一种包含单克隆抗体4035或4035-062(例如,SEQ ID NO:98)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0298] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VH,所述VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035(例如,SEQ ID NO:101)或4035-062(例如,SEQ ID NO:225)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VL,所述VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035(例如,SEQ ID NO:102)或4035-062(例如,SEQ ID NO:229)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。

[0299] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035(例如,SEQ ID NO:101)或4035-062(例如,SEQ ID NO:225)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性;和(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035(例如,SEQ ID NO:102)或4035-062(例如,SEQ ID NO:229)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种包含单克隆抗体4035(例如SEQ ID NO:101)或4035-062(例如SEQ ID NO:225)的VH的氨基酸序列的VH;和(ii)一种包含单克隆抗体4035(例如,SEQ ID NO:102)或4035-062(例如,SEQ ID NO:229)的VL的氨基酸序列的VL。

[0300] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体4035。在一个实施方案中,单克隆抗体4035是人源化单克隆抗体4035(例如抗体4035-062)。在另一个实施方案中,所述抗体分子是抗体4035-062。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种含有SEQ ID NOS:220-227或262-265中任一的氨基酸序列的VH,一种包含SEQ ID NOS:228-234中任一的氨基酸序列的VL,或两者。

[0301] 在一个实施方案中,抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三

个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:103)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:104)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:105)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0302] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:106)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:107)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:108)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0303] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0304] (i)一种VH包含以下的一种,两种或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:103)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:104)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:105)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和

[0305] (ii)一种VL包含以下的一种,两种或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:106)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:107)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:108)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0306] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种包含单克隆抗体3934(例如SEQ ID NO:103)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:104)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和一种包含单克隆抗体3934(例如SEQ ID NO:105)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3,和(ii)一种VL包含:一种包含单克隆抗体3934(例如SEQ ID NO:NO:106)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:107)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和一种包含单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:108)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0307] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或

全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:109)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:110)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:105)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0308] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:106)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:107)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:108)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0309] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0310] (i)一种VH包含以下的一种,两种或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:109)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:110)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:105)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性,和

[0311] (ii)一种VL包含以下的一种,两种或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:106)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:107)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:108)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0312] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种包含单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:109)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:110)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和一种包含单克隆抗体3934(例如SEQ ID NO:105)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3,和(ii)一种VL包含:一种包含单克隆抗体3934(例如SEQ ID NO:106)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:107)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和一种包含单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:108)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0313] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VH,所述VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:111)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源

性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VL,所述VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:112)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。

[0314] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:111)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性;和(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:112)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种包含单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:111)的VH的氨基酸序列的VH;和(ii)一种包含单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:112)的VL的氨基酸序列的VL。

[0315] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体3934。在一个实施方案中,抗体分子是人源化单克隆抗体3934。

[0316] 在一个实施方案中,抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:112)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:113)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:114)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0317] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:115)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:116)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:117)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0318] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0319] (i)一种VH包含以下的一种,两种或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:113)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:114)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:115)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和

[0320] (ii)一种VL包含以下的一种,两种或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:116)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,

或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:117)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:118)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0321] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种包含单克隆抗体3833(例如SEQ ID NO:113)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:114)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和一种包含单克隆抗体3833(例如SEQ ID NO:115)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3,和(ii)一种VL包含:一种包含单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:116)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:117)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和一种包含单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:118)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0322] 在一个实施方案中,抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:119)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:120)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:115)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0323] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:116)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:117)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:118)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0324] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0325] (i)一种VH包含以下的一种,两种或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:119)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:120)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:115)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性,和

[0326] (ii)一种VL包含以下的一种,两种或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:116)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体

3833(例如,SEQ ID NO:117)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:118)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0327] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种包含单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:119)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:120)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和一种包含单克隆抗体3833(例如SEQ ID NO:115)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3,和(ii)一种VL包含:一种包含单克隆抗体3833(例如SEQ ID NO:116)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR11;一种包含单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:117)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和一种包含单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:118)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0328] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VH,所述VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:121)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VL,所述VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:122)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残,或与之具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。

[0329] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:121)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性;和(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:122)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残,或与之具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种包含单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:121)的VH的氨基酸序列的VH;和(ii)一种包含单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:122)的VL的氨基酸序列的VL。

[0330] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体3833。在一个实施方案中,单克隆抗体3833是人源化单克隆抗体3833。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种含有SEQ ID NO:246-250中任一的氨基酸序列的VH,一种包含SEQ ID NO:251-253中任一的氨基酸序列的VL,或两者。

[0331] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:123)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:124)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:125)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0332] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或

全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:126)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:127)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:128)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0333] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0334] (i)一种VH包含以下的一种,两种或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:123)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:124)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:125)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性,和

[0335] (ii)一种VL包含以下的一种,两种或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:126)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:127)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:128)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0336] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种包含单克隆抗体3631(例如SEQ ID NO:123)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:124)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和一种包含单克隆抗体3631(例如SEQ ID NO:125)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3,和(ii)一种VL包含:一种包含单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:126)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:127)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和一种包含单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:128)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0337] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:129)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:130)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:125)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0338] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:126)的LCDR1

的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:127)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:128)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0339] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0340] (i)一种VH包含以下的一种,两种或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:129)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:130)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:125)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性,和

[0341] (ii)一种VL包含以下的一种,两种或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:126)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:128)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0342] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种包含单克隆抗体3631(例如SEQ ID NO:129)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:130)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和一种包含单克隆抗体3631(例如SEQ ID NO:125)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3,和(ii)一种VL包含:一种包含单克隆抗体3631(例如SEQ ID NO:NO:126)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:127)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和一种包含单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:128)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0343] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VH,所述VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如SEQ ID NO:131)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VL,所述VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如SEQ ID NO:132)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或者与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。

[0344] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如SEQ ID NO:131)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性;和(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如SEQ ID NO:132)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种包

含单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:131)的VH的氨基酸序列的VH;和(ii)一种包含单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:132)的VL的氨基酸序列的VL。

[0345] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体3631。在一个实施方案中,所述抗体分子是人源化单克隆抗体3631。

[0346] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:133)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:134)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:135)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0347] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:136)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:127)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:137)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0348] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0349] (i)一种VH包含以下的一种,两种或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:133)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:134)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:135)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和

[0350] (ii)一种VL包含以下的一种,两种或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:136)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:127)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:137)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0351] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种包含单克隆抗体3732(例如SEQ ID NO:133)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:134)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和一种包含单克隆抗体3732(例如SEQ ID NO:135)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3,和(ii)一种VL包含:一种包含单克隆抗体3732

(例如,SEQ ID NO:136)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:127)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和一种包含单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:137)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0352] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:138)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:139)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:135)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0353] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:136)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:127)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:137)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0354] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0355] (i)一种VH包含以下的一种,两种或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:138)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:139)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:135)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和

[0356] (ii)一种VL包含以下的一种,两种或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:136)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:127)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:137)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0357] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种包含单克隆抗体3732(例如SEQ ID NO:138)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:139)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和一种包含单克隆抗体3732(例如SEQ ID NO:135)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3,和(ii)一种VL包含:一种包含单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:136)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体3732(例如,

SEQ ID NO:127)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和一种包含单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:137)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0358] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VH,所述VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如SEQ ID NO:140)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与之具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VL,所述VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:141)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。

[0359] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如SEQ ID NO:140)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与之具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。和(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:141)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种包含单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:140)的VH的氨基酸序列的VH;和(ii)一种包含单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:141)的VL的氨基酸序列的VL。

[0360] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体3732。在一个实施方案中,所述抗体分子是人源化单克隆抗体3732。

[0361] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:11)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:142)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:143)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0362] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:144或146)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:107或147)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:145或148)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0363] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0364] (i)一种VH包含以下的一种,两种或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:11)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4338

(例如,SEQ ID NO:142)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:143)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性,和

[0365] (ii)一种VL包含以下的一种,两种或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:144或146)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:107或147)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:145或148)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0366] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种包含单克隆抗体4338(例如SEQ ID NO:11)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:142)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和一种包含单克隆抗体4338(例如SEQ ID NO:143)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3,和(ii)一种VL包含:一种包含单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:144或146)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:107或147)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和一种包含单克隆抗体4338(例如SEQ ID NO:145或148)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0367] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:149)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:150)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:143)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0368] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:144或146)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:107或147)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:145或148)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0369] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0370] (i)一种VH包含以下的一种,两种或全部的:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:149)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体

4338(例如,SEQ ID NO:150)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:143)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性,和

[0371] (ii)一种VL包含以下的一种,两种或全部的:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:144或146)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:107或147)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:145或148)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0372] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种包含单克隆抗体4338(例如SEQ ID NO:149)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:150)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和一种包含单克隆抗体4338(例如SEQ ID NO:143)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3,和(ii)一种VL包含:一种包含单克隆抗体4338(例如SEQ ID NO:NO:144或146)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体4338(例如SEQ ID NO:107或147)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和一种包含单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:145或148)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0373] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VH,所述VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体4338(例如SEQ ID NO:151)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VL,所述VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体4338(例如SEQ ID NO:152或153)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。

[0374] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体4338(例如SEQ ID NO:151)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性;和(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体4338(例如SEQ ID NO:152或153)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种包含单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:150)的VH的氨基酸序列的VH;和(ii)一种包含单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:152或153)的VL的氨基酸序列的VL。

[0375] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体4338。在一个实施方案中,所述抗体分子是人源化单克隆抗体4338。

[0376] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033(例如,SEQ ID NO:154)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540、4540-063或

4540-033(例如,SEQ ID NO:155)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033(例如,SEQ ID NO:156)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0377] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:116)、4540-063(例如,SEQ ID NO:274)或4540-033(例如,SEQ ID NO:274)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:157)、4540-063(例如,SEQ ID NO:275)或4540-033(例如,SEQ ID NO:275)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033(例如,SEQ ID NO:158)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0378] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0379] (i)一种VH包含以下的一种,两种或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033(例如,SEQ ID NO:154)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033(例如,SEQ ID NO:155)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033(例如,SEQ ID NO:156)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性,和

[0380] (ii)一种VL包含以下的一种,两种或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:116)、4540-063(例如,SEQ ID NO:274)或4540-033(例如,SEQ ID NO:274)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:157)、4540-063(例如,SEQ ID NO:275)或4540-033(例如,SEQ ID NO:275)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033(例如,SEQ ID NO:158)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0381] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括:(i)一种重链可变区(VH)包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含:一种包含单克隆抗体4540、4540-063或4540-033(例如,SEQ ID NO:154)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体4540、4540-063或4540-033(例如,SEQ ID NO:155)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;或一种包含单克隆抗体4540、4540-063或4540-033(例如,SEQ ID NO:156)的HCDR3的氨基酸序列HCDR3,和(ii)一种轻链可变区(VL)包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含:一种包含单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:116)、4540-063(例如,SEQ

ID NO:274)或4540-033(例如,SEQ ID NO:274)的LCDR1的氨基酸序列LCDR1;一种包含单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:157)、4540-063(例如,SEQ ID NO:275)或4540-033(例如,SEQ ID NO:275)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;或一种包含单克隆抗体4540、4540-063或4540-033(例如,SEQ ID NO:158)的LCDR3的氨基酸序列LCDR3。

[0382] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:159)、4540-063(例如,SEQ ID NO:276)或4540-033(例如,SEQ ID NO:159)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:160)、4540-063(例如,SEQ ID NO:277)或4540-033(例如,SEQ ID NO:278)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033(例如,SEQ ID NO:156)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0383] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:116)、4540-063(例如,SEQ ID NO:274)或4540-033(例如,SEQ ID NO:274)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:157)、4540-063(例如,SEQ ID NO:275)或4540-033(例如,SEQ ID NO:275)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033(例如,SEQ ID NO:158)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0384] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0385] (i)一种VH包含以下的一种,两种或全部的:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:159)、4540-063(例如,SEQ ID NO:276)或4540-033(例如,SEQ ID NO:159)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:160)、4540-063(例如,SEQ ID NO:277)或4540-033(例如,SEQ ID NO:278)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033(例如,SEQ ID NO:156)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和

[0386] (ii)一种VL包含以下的一种,两种或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:116)、4540-063(例如,SEQ ID NO:274)或4540-033(例如,SEQ ID NO:274)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:157)、4540-063(例如,SEQ ID NO:275)或4540-033(例如,SEQ ID NO:275)的LCDR2的氨基

酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033(例如,SEQ ID NO:158)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0387] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含以下的一种,两种或全部:一种包含单克隆抗体4540(例如SEQ ID NO:159)、4540-063(例如,SEQ ID NO:276)或4540-033(例如SEQ ID NO:159)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体4540(例如SEQ ID NO:160)、4540-063(例如SEQ ID NO:277)或4540-033(例如SEQ ID NO:278)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;或一种包含单克隆抗体4540、4540-063或4540-033(例如SEQ ID NO:156)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3,和(ii)一种VL包含以下的一种,两种或全部:一种包含单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:116)、4540-063(例如SEQ ID NO:274)或4540-033(例如SEQ ID NO:274)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体4540(例如SEQ ID NO:157)、4540-063(例如SEQ ID NO:275)或4540-033(例如SEQ ID NO:275)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;或一种包含单克隆抗体4540、4540-063或4540-033(例如,SEQ ID NO:158)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0388] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VH,所述VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如SEQ ID NO:161)、4540-063(例如SEQ ID NO:258)或4540-033(例如SEQ ID NO:256)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VL,所述VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如SEQ ID NO:162)、4540-063(例如,SEQ ID NO:261)或4540-033(例如SEQ ID NO:261)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。

[0389] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如SEQ ID NO:161)、4540-063(例如SEQ ID NO:258)或4540-033(例如SEQ ID NO:256)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性;和(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如SEQ ID NO:162)、4540-063(例如,SEQ ID NO:261)或4540-033(例如SEQ ID NO:261)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种包含单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:161)、4540-063(例如,SEQ ID NO:258)或4540-033(例如,SEQ ID NO:256)的VH的氨基酸序列的VH;和(ii)一种包含单克隆抗体4540(例如SEQ ID NO:162)、4540-063(例如SEQ ID NO:261)或4540-033(例如SEQ ID NO:261)的VL的氨基酸序列的VL。

[0390] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体4540,4540-063或4540-033。在一个实施方案中,单克隆抗体4540是人源化单克隆抗体4540(例如,抗体4540-063或4540-033)。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种含有SEQ ID NOS:254-258的任一氨基酸序列的VH,一种含有SEQ ID NOS:259-261的任一氨基酸序列的VL,或两者。

[0391] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包

含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:163)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:164)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:165)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0392] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:166)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:167)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:168)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0393] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0394] (i)一种VH包含以下的一种,两种或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:163)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:164)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:165)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和

[0395] (ii)一种VL包含以下的一种,两种或全部的:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:166)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:167)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:168)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0396] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种包含单克隆抗体4237(例如SEQ ID NO:163)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:164)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和一种包含单克隆抗体4237(例如SEQ ID NO:165)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3,和(ii)一种VL包含:一种包含单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:166)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:167)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和一种包含单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:168)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0397] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或

全部:(i)一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:169)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:170)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:165)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0398] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:(i)一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:166)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;(ii)一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:167)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或(iii)一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:168)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0399] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0400] (i)一种VH包含以下的一种,两种或全部的:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:169)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:170)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:165)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性,和

[0401] (ii)一种VL包含以下的一种,两种或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:166)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:167)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:168)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0402] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含:一种包含单克隆抗体4237(例如SEQ ID NO:169)的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;一种包含单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:170)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和一种包含单克隆抗体4237(例如SEQ ID NO:165)的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3,和(ii)一种VL包含:一种包含单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:166)的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;一种包含单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:167)的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和一种包含单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:168)的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[0403] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VH,所述VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:171)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与之具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源

性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种VL,所述VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:172)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。

[0404] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:171)的VH的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与之具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性;和(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:172)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。在一个实施方案中,所述抗体分子包含:(i)一种包含单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:171)的VH的氨基酸序列的VH;和(ii)一种包含单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:172)的VL的氨基酸序列的VL。

[0405] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体4237。在一个实施方案中,单克隆抗体4237是人源化单克隆抗体4237。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种含有SEQ ID NOS:235-240中任一的氨基酸序列的VH,一种包含SEQ ID NOS:241-245中任一的氨基酸序列的VL,或两者。

[0406] 另一方面,本发明的特征在于一种抗APRIL抗体分子,其:

[0407] (i)结合或基本结合人APRIL;

[0408] (ii)抑制或基本抑制APRIL(例如,人APRIL,小鼠APRIL或两者)与TACI(例如人TACI,小鼠TACI或两者)的结合;

[0409] (iii)抑制或基本抑制APRIL(例如,人APRIL,小鼠APRIL或两者)与BCMA(例如人BCMA,小鼠BCMA或两者)的结合;和

[0410] (iv)结合或基本结合一个或多个,例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或更多,如表3-4或7-8中所定义的任一人APRIL区域内的残基。

[0411] 在一个实施方案中,所述抗体分子以20nM或更低的EC_{50}结合或基本结合人APRIL,例如10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,0.005nM或更低,0.002nM或更低,或0.001nM或更低,例如0.001nM和20nM之间,例如0.01nM和20nM之间,0.1nM和20nM之间,0.1nM和10nM之间,0.5nM和5nM之间,1nM和5nM之间,0.001nM和0.1nM之间,0.001nM和0.01nM之间,0.001nM和0.005nM之间,例如0.01nM和0.05nM之间,或0.01nM和0.1nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。

[0412] 在一个实施方案中,所述抗体分子不与小鼠APRIL结合,或以低亲和力结合小鼠APRIL,例如以1000nM或更多的EC_{50},例如2000nM或更高,例如通过本发明所述的方法测定。

[0413] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本抑制APRIL(例如,人APRIL,小鼠APRIL或两者)与TACI(例如人TACI,小鼠TACI或两者)的结合,以50nM或更低的IC_{50},例如40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,或0.01nM或

更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。

[0414] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本抑制APRIL(例如,人APRIL,小鼠APRIL或两者)与BCMA(例如人BCMA,小鼠BCMA或两者)的结合,例如以200nM或更低的IC_{50},150nM或更低,150nM或更低,100nM或更低,50nM或更低,40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或者1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。

[0415] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种包含来自两个单体的APRIL残基的表位,例如表3中所示的来自单体A和单体B的一个或多个残基。在一个实施方案中,所述抗体分子结合,或基本上结合一种来自CD环的一个或多个APRIL残基(例如,连接β-折叠片C和D的环),GH环(例如,连接β-片层G和H的环)或二者。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种来自105-114位的人APRIL的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9或全部)残基和/或来自96-105位的小鼠APRIL的一个或多个(例如2、3、4、5、6、7、8、9或全部)残基。在一个实施方案中,所述抗体分子与一个,两个或全部的人APRIL的Asp129、Arg233或His203不结合或以低亲和力结合。

[0416] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含以下的一种或两种:

[0417] (i)一种重链可变区(VH)包含以下的一个,两个,或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与选自抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3125、2621、4035、4035-062、3934、4338、4439或4237的单克隆抗体的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体(同上)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体(同上)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,或

[0418] (ii)一种轻链可变区(VL)包含以下的一种,两种或全部的:一种LCDR1包含氨基酸序列与单克隆抗体(同上)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR2包含氨基酸序列与单克隆抗体(同上)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR3包含氨基酸序列与单克隆抗体(同上)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0419] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含以下的一种或两种:

[0420] (i)一种VH包含的氨基酸序列,与选自抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-

1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3125、2621、4035、4035-062、934、4338、4439或4237的单克隆抗体的VH的氨基酸序列,相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性;或

[0421] (ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体(相同)的VL的氨基酸序列相差不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。

[0422] 在一个实施方案中,所述抗体分子是合成的抗体分子。在一个实施方案中,所述抗体分子是分离的抗体分子。在一个实施方案中,所述抗体分子是人源化抗体分子,例如包含衍生自人框架种系序列的一个或多个框架区。

[0423] 在一个实施方案中,所述抗体分子是IgG抗体分子,例如包含IgG的重链恒定区,例如选自IgG1、IgG2(例如IgG2a)、IgG3或IgG4,例如IgG2或IgG4。在一个实施方案中,所述抗体分子是IgG1抗体分子。在一个实施方案中,所述抗体分子是IgG2抗体分子。在一个实施方案中,所述抗体分子包含κ或λ轻链的轻链恒定区。

[0424] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种Fc区。在一个实施方案中,所述Fc区包含一个或多个位于CH2和CH3结构域之间界面的突变(例如,以增加对新生儿受体FcRn的结合亲和力和/或抗体分子的半衰期)。在一个实施方案中,所述Fc区包含一个或多个(例如,2、3、4、6或全部)突变,例如选自T250Q、M252Y、S254T、T256E、M428L、H433K、N434F或任一IgG1的组合的突变。在一个实施方案中,所述Fc区包含一个或多个位于人IgG1或IgG2的第233-236或322位的突变,或一个或多个位于人IgG4的第327,330或331位的取代(例如以降低补体依赖性细胞毒性(CDC))。在一个实施方案中,所述Fc区包含一个或多个(例如2、3、4、6、7或全部)选自E233P、L234V、L235A、G236、K322A、A327G、A330S、P331S或任一组合的突变。

[0425] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含两个重链可变区和两个轻链可变区。在一个实施方案中,所述抗体分子是Fab,F(ab′)2,Fv,Fd或单链Fv片段(scFv)。

[0426] 一方面,本发明的特征在于一种抗APRIL抗体分子,其:

[0427] a)APRIL与一种包含任一个单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4388、4540、4540-063、4540-033、4439或4237的重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)和轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的抗体分子竞争结合,例如,如表1或5中所描述的;或

[0428] b)结合或基本结合,一种完全或部分地重叠一种单克隆抗体表位的表位,该单克隆抗体包含任一单克隆抗体2218(例如,根据Chothia编号的SEQ ID NOS:1-6或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:3-8)、2419(例如,根据Chothia编号的SEQ ID NOS:11-16或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:13-18)、2419-0105(例如,根据Chothia编号的SEQ ID NOS:11-13、16、280和281或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:13、16、17和280-282)、2419-0205(例如,根据Chothia编号的SEQ ID NOS:11-13、16、280和281或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:13、16、17和280-282)、2419-0206(例如,根据Chothia编号的SEQ ID NOS:11-13、16、280和285或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:13、16、17、280、282和285)、2419-0406(例如,根据Chothia编号的

SEQ ID NOS:11-13、16、280和285或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:13、16、17、280、285和290)、2419-0605(例如,根据Chothia编号的SEQ ID NOS:11-13、16、280和281或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:13、16、17和280-282)、2419-0805(例如,根据Chothia编号的SEQ ID NOS:11-13、16、280和281或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:13、16、17、280、281和287)、2419-0806(例如,根据Chothia编号的SEQ ID NOS:11-13、16、280和285或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:13、16、17、280、285和287)、2419-1204(例如,根据Chothia编号的SEQ ID NOS:11-13、16、280和293或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:13、16、17、280、282和293)、2419-1205(例如,根据Chothia编号的SEQ ID NOS:11-13、16、280和281或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:13、16、17和280-282)、2419-1210(例如,根据Chothia编号的SEQ ID NOS:11-13、16、314和315或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:13、16、17、282、314和315)、2419-1305(例如,根据Chothia编号的SEQ ID NOS:11-13、16、280和281或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:13、16、17和280-282)、2419-1306(例如,根据Chothia编号的SEQ ID NOS:11-13、16、280和285或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:13、16、17、280、282和285)、2419-1310(例如,根据Chothia编号的SEQ ID NOS:11-13、16、314和315或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:13、16、17、282和285)、2419-1406(例如,根据Chothia编号的SEQ ID NOS:11-13、16、280和285或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:13、16、17、280、282和285)、2922(例如,根据Chothia编号的SEQ ID NOS:21和32-36或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:33-38)、3327(例如,根据Chothia编号的SEQ ID NOS:51-56或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:53-58)、3530(例如,根据Chothia编号的SEQ ID NOS:61-63、67、45和46或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:63-65、67、45和46)、3525(例如,根据Chothia编号的SEQ ID NOS:44-46和61-63或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:44-46和63-65)、3125(例如,根据Chothia编号的SEQ ID NOS:11和42-46或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:43-48)、2621(例如,根据Chothia编号的SEQ ID NOS:21-26或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:23-28)、4035(例如,根据Chothia编号的SEQ ID NOS:93-98或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:95-100)、4035-062(例如,根据Chothia编号的SEQ ID NOS:93-98或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:95-99和273)、3934(例如,根据Chothia编号的SEQ ID NOS:103-108或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:105-110)、3833(例如,根据Chothia编号的SEQ ID NOS:113-118或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:115-120)、3631(例如,根据Chothia编号的SEQ ID NOS:123-128或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:125-130)、3732(例如,根据Chothia编号的SEQ ID NOS:127和133-137或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:127和135-139)、4338(例如,根据Chothia编号的SEQ ID NO:11、107和142-145或SEQ ID NO:11、142、143和146-148;或SEQ ID NOS:107、143-145和149-150,或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:143和146-150)、4540(例如,根据Chothia编号的SEQ ID NOS:116和154-158或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:116和156-160)、4540-063(例如,根据Chothia编号的SEQ ID NOS:154-156、158、274和275或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:156、158和274-277)、4540-033(例如,根据Chothia编号的SEQ ID NOS:154-156、158、274和275或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:156、158、159、274、275和278)、4439(例如,根据Chothia编号的SEQ ID NOS:146-148和266-268或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:146-148和269-270)、或4237(例如,根据Chothia编号的SEQ ID NOS:163-168或根据Kabat编号的SEQ ID NOS:165-170)的重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)和轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的抗体分子,例如表1或5中所述。

[0429] 在一个实施方案中,所述抗体分子是一种合成的抗体分子。在一个实施方案中,所述抗体分子是一种分离的抗体分子。

[0430] 在一个实施方案中,所述抗体分子与2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个包含任一单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3的抗体分子竞争结合。

[0431] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合与2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个抗体分子的表位完全或部分重叠的表位,该表位包含单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934,3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3的抗体分子。

[0432] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含任一单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4439或4237中的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3,包含任一单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0205、2419-0206、2419-0405、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125,2621、4035、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4439或4237的重链可变区和轻链可变区。

[0433] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含任一单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4439或4237中的任一个的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3,是单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4439或4237。

[0434] 在一个实施方案中,所述抗体分子是人源化单克隆抗体2218、2419,、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237。在一个实施方案中,所述抗体分子包含具有表1或5中所述氨基酸序列的重链可变区(VH)。在一个实施方案中,所述抗体分子包含具有表1或5中所述氨基酸序列的轻链可变区(VL)。所述抗体分子包含具有表1或5中所述的氨基酸序列的重链可变区(VH)和具有表1或5中所述的氨基酸序列的轻链可变区(VL)。

[0435] 在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL,小鼠APRIL或两者竞争结合。在一个实施方案中,所述抗体分子以20nM或更低的EC_{50}与人APRIL结合或基本结合,例如10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,0.005nM或更低,0.002nM或更低,或0.001nM或更低,例如0.001nM和100nM,例如0.001nM和50nM,0.01nM和20nM,0.1nM和20nM,例如0.1nM和10nM,0.5nM和10nM 5nM,1nM和5nM之间,0.001nM和0.1nM之间,0.001nM和0.01nM之间,0.001nM和0.005nM之间,0.01nM和0.05nM之间,或0.01nM和0.1nM之间,例如通过本发明所述的方法测定的。

[0436] 在一个实施方案中,所述抗体分子以100nM或更低的EC_{50}与小鼠APRIL结合或基本结合,例如80nM或更低,60nM或更低,40nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,0.005nM或更低,0.002nM或更低,或0.001nM或更低,例如0.001nM和100nM之间,例如0.001nM和50nM之间,0.01nM和20nM之间,0.1nM和20nM之间,例如0.1nM和10nM之间,0.5nM和5nM之间,1nM和5nM之间,0.001nM和0.1nM之间,0.001nM和0.01nM之间,0.001nM和0.005nM之间,0.01nM和0.05nM之间,或0.01nM和0.1nM之间,例如通过本发明所述的方法测定的。

[0437] 在一个实施方案中,所述抗体分子不结合,或以低亲和力与小鼠APRIL结合,例如以1000nM或更高的EC_{50},例如2000nM或更高例如通过本发明所述的方法测定。

[0438] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如人APRIL,小鼠APRIL或两者)与TACI(例如人TACI,小鼠TACI或两者)的结合,抑制或基本上抑制结合APRIL(例如人APRIL,小鼠APRIL或两者)与BCMA(例如人BCMA,小鼠BCMA或两者)的结合,或两者。

[0439] 在一个实施方案中,抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL,小鼠APRIL或两者)与TACI(例如人TACI,小鼠TACI或两者)的结合,以50nM或更低的IC_{50},例如,40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,或0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。

[0440] 在一个实施方案中,所述抗体分子与APRIL(例如人APRIL)的结合抑制或基本上抑制TACI(例如人TACI)的CRD2结构域与APRIL(例如人APRIL)的结合。

[0441] 在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL的结合抑制或基本上抑制人TACI与一个或多个例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25个或全部来自表3的人APRIL残基的结合。在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL抑制或基本上抑制人TACI与一个或多个例如2、3、4、5、6、7、8、9、10个或全部来自表4的人APRIL残基的结合。在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL的结合抑制或基本上抑制人TACI与一个或多个例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17个或全部来自表7的人

APRIL残基的结合。在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL的结合抑制或基本上抑制人TACI与一个或多个例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25个或全部来自表8的人APRIL残基的结合。

[0442] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL,小鼠APRIL或两者)与BCMA(例如人BCMA,小鼠BCMA或两者)的结合。

[0443] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL,小鼠APRIL或两者)与BCMA(例如人BCMA,小鼠BCMA或两者)的结合,例如以200nM或更低的IC_{50},150nM或更低,100nM或更低,50nM或更低,40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或者1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。

[0444] 在一个实施方案中,所述抗体分子不抑制或不实质上抑制APRIL(例如人APRIL,小鼠APRIL或两者)与BCMA(例如人BCMA,小鼠BCMA或两者)的结合。

[0445] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一个或多个,例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或更多如表3-4或7-8中所定义的任一人APRIL的区域内的残基。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种构象表位。

[0446] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一个或多个,例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或更多如表3中所定义的人APRIL区域内的残基。在一个实施方案中,所述抗体分子结合一种包括或包含一个或多个,例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或全部来自表3的人APRIL残基的表位。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合包含来自两个单体的APRIL残基的表位,例如表3所示一个或多个来自单体A和单体B的残基。

[0447] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一个或多个,例如2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多如表4定义的位于人APRIL区域内的残基。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种包含包括或包含一个或多个,例如2、3、4、5、6、7、8、9、10或全部来自表4的APRIL残基的表位。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种包含一种或多种来自CD环(例如,连接β-片层C和D的环),GH环(例如,连接β-折叠G和H的环)或两者的APRIL残基的表位。

[0448] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一个或多个,例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或全部的如表7所定义的位于APRIL区域内的残基。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种包括或包含一个或多个,例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或全部的来自表7的人APRIL残基的表位。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本上一种表位,该表位重叠了一种包括或包含所有来自表7的人APRIL残基的表位。

[0449] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一个或多个,例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或全部的如表8所定义的位

于APRIL区域内的残基。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种包括或包含一个或多个,例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或全部的来自表8的人APRIL残基的表位。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本上一种表位,该表位重叠了一种包括或包含所有来自表8的人APRIL残基的表位。

[0450] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种或多种(例如,2、3、4、5、6、7、8、9或全部)来自105-114位的人APRIL的残基和/或一种或多种(例如,2、3、4、5、6、7、8、9或全部)来自96-105位的小鼠APRIL的残基。在一个实施方案中,所述抗体分子不与人APRIL的Asp129、Arg233或His203中的一个,两个或全部结合或基本上不结合。

[0451] 在一个实施方案中,所述抗体分子是一种IgG抗体分子,例如包含一种IgG的重链恒定区,例如选自IgG1、IgG2(例如IgG2a)、IgG3或IgG4,例如IgG2或IgG4。在另一个实施方案中,所述抗体分子是IgG1抗体分子。在一个实施方案中,所述抗体分子是IgG2抗体分子。在一个实施方案中,所述抗体分子包含κ或λ轻链的轻链恒定区。

[0452] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含Fc区。在一个实施方案中,所述Fc区包含一个或多个位于CH2和CH3结构域之间界面的突变(例如,以增加对新生儿受体FcRn的结合亲和力和/或抗体分子的半衰期)。在一个实施方案中,所述Fc区包含一个或多个突变,例如一个或多个(例如,2、3、4、6或全部)选自T250Q、M252Y、S254T、T256E、M428L、H433K、N434F或任何IgG1的组合的突变。在一个实施方案中,所述Fc区包含一个或多个位于人IgG1或IgG2的第233-236或322位的突变,或一个或多个位于人IgG4的第327,330或331位的取代(例如以降低补体依赖性细胞毒性(CDC))。在一个实施方案中,所述Fc区包含一个或多个(例如2、3、4、6、7或全部)选自E233P、L234V、L235A、G236、K322A、A327G、A330S、P331S或其任何组合的突变。

[0453] 在一个实施方案中,所述抗体分子是人源化抗体分子,例如包含一个或多个衍生自人框架种系序列的框架区。在一个实施方案中,所述抗体分子包含两个重链可变区和两个轻链可变区。在一个实施方案中,所述抗体分子是Fab、F(ab')2、Fv、Fd或单链Fv片段(scFv)。

[0454] 在一个方面,本发明的特征在于本发明所述的抗APRIL抗体分子,例如本发明所述的合成或分离的抗APRIL抗体分子。

[0455] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0456] (i)一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:1或7)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:2或8)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:3)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和

[0457] (ii)一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:4)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨

基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:5)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:6)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0458] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种或两种:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:9)的VH的氨基酸序列,相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性;或(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体2218(例如,SEQ ID NO:10)的VL的氨基酸序列,相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。

[0459] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种由SEQ ID NO:71的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VH或一种由SEQ ID NO:72的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VL,或两者。

[0460] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体2218。在一个实施方案中,单克隆抗体2218是人源化单克隆抗体2218。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种含有SEQ ID NO:190-201中任一个氨基酸序列的VH,包含一种SEQ ID NO:202-208中任一个的氨基酸序列的VL,或两者。

[0461] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合人APRIL。在一个实施方案中,所述抗体分子以20nM或更低的EC_{50}与人APRIL结合或基本结合,例如10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,0.005nM或更低,0.002nM或更低,或0.001nM或更低,例如0.001nM和20nM之间,例如0.01nM和20nM之间,0.1nM和20nM之间,0.1nM和10nM之间,0.5nM和5nM之间,1nM和5nM之间,0.001nM和0.1nM之间,0.001nM和0.01nM之间,0.001nM和0.005nM之间,例如0.01nM和0.05nM之间,或0.01nM和0.1nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子以1nM或更低的EC_{50}与人APRIL结合,例如大约0.6nM。在一个实施方案中,所述抗体分子不与小鼠APRIL结合,或以低亲和力结合小鼠APRIL,例如以1000nM或更高的EC_{50},例如2000nM或更高,例如通过本发明所述的方法测定。

[0462] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如人APRIL)与TACI(例如人TACI),BCMA(例如人BCMA)或两者的结合。

[0463] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制人APRIL与人TACI以50nM或更低的IC_{50}的结合,例如40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,或0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和更少50nM,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如,如通过本发明所述的方法所确定的。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人TACI以1nM或更低的IC_{50}结合,例如大约0.74nM。

[0464] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制人APRIL与人BCMA以200nM或更低的IC_{50}结合,150nM或更低,100nM或更低,50nM或更低,40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,例如0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人BCMA以0.5nM或更低的IC_{50}结合,例如大约0.22nM。

[0465] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含以下一种或两种:

[0466] (i)一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个或全部:一种包含G-Y-T-F-T-D-Y(SEQ ID NO:11)的氨基酸序列的HCDR1;一种包含Y-P-L-R-G-S(SEQ ID NO:12)的氨基酸序列的HCDR2;或一种包含H-G-A-Y-Y-S-N-A-F-D-Y(SEQ ID NO:13)的氨基酸序列的HCCDR3,或

[0467] (ii)一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一种,两种或全部:一种包含X1-X2-S-X4-S-V-D-N-D-G-I-R-F-X14-H(SEQ ID NO:327)的氨基酸序列的LCDR1,其中X1是R或K;X2是A或S;X4是E或Q;且X14是M或L;一种包含R-A-S-X4-X5-X6-X7(SEQ ID NO:328)的氨基酸序列的LCDR2,其中X4是N或T;X5是L或R;X6是E或A;且X7是S或T;或一种包含Q-Q-S-N-K-D-P-Y-T(SEQ ID NO:16)的氨基酸序列的LCDR3。

[0468] 在另一个实施方案中,所述抗体分子包含以下一种或两种:

[0469] (i)一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个或全部:一种包含D-Y-T-I-H(SEQ ID NO:17)的氨基酸序列的HCDR1;一种包含W-I-Y-P-L-R-G-S-I-N-Y-X12-X13-X14-F-X16-X17(SEQ ID NO:329)的氨基酸序列的HCDR2,其中X12是N、S或A,X13是E、P或Q;X14是K或S;X16是K或Q;X17是D或G;或一种包含H-G-A-Y-Y-S-N-A-F-D-Y(SEQ ID NO:13)的氨基酸序列的HCDR3,或

[0470] (ii)一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下一种,两种或全部:一种包含X1-X2-S-X4-S-V-D-N-D-G-I-R-F-X14-H(SEQ ID NO:327)的氨基酸序列的LCDR1,其中X1是R或K;X2是A或S;X4是E或Q;X14是M或L;一种包含氨基酸序列R-A-S-X4-X5-X6-X7(SEQ ID NO:328)的LCDR2,其中X4是N或T;X5是L或R;X6是E或A;X7是S或T;或一种包含Q-Q-S-N-K-D-P-Y-T(SEQ ID NO:16)的氨基酸序列的LCDR3。

[0471] 在一个实施方案中,所述抗体分子是抗体2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310或2419-1406的任一个。

[0472] 在一个实施方案中,所述抗体分子与以与人APRIL以20nM或更低的EC_{50}结合或基本结合,例如10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更

低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,0.005nM或更低,0.002nM或更低,或0.001nM或更低,例如0.001nM和20nM之间,例如0.01nM和20nM之间,0.1nM和20nM之间,0.1nM和10nM之间,0.5nM和5nM之间,1nM和5nM之间,0.001nM和0.1nM之间,0.001nM和0.01nM之间,0.001nM和0.005nM之间,例如0.01nM和0.05nM之间,或0.01nM和0.1nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,抗体分子以0.01nM或更低,例如大约0.001-0.005nM或0.002-0.004nM,例如大约0.001,0.002,0.003,0.004或0.005nM的EC 50结合人APRIL。在一个实施方案中,所述抗体分子不与小鼠APRIL结合,或以低亲和力结合小鼠APRIL,例如,以1000nM或更高的EC_{50},例如2000nM或更高,例如通过本发明所述的方法测定。

[0473] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如人APRIL)与TACI(例如人TACI),BCMA(例如人BCMA)或两者的结合。

[0474] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制人APRIL与人TACI以50nM或更低的IC_{50}结合,例如40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,或0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如,如通过本发明所述的方法所确定的。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人TACI的以0.5nM或更低的IC_{50}结合,例如大约0.1-0.5nM或0.2-0.4nM,例如大约0.1,0.2,0.3,0.4或0.5nM。

[0475] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制人APRIL与人BCMA以200nM或更低的IC_{50}结合,150nM或更低,100nM或更低,50nM或更低,40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,例如0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人BCMA以0.5nM或更低的IC_{50}结合,例如大约0.1-0.5nM或0.2-0.4nM,例如大约0.1、0.2、0.3、0.4或0.5nM。

[0476] 在另一个实施方案中,所述抗体分子包含(i)一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:11或17)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:12或18)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:13)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和

[0477] (ii)一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:14)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:15)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:16)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0478] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含的一种或两种:(i)一种VH包含的氨基酸序列与与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:19)的VH的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性;或(ii)一种VL包含的氨基酸序列VL与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:20)的VL的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。

[0479] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种由SEQ ID NO:73的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VH或一种由SEQ ID NO:74的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VL,或两者。

[0480] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体2419。在一个实施方案中,单克隆抗体2419是人源化单克隆抗体2419。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种含有SEQ ID NOS:209-214中任一个氨基酸序列的VH,一种包含SEQ ID NOS:215-219中任一个的氨基酸序列的VL,或两者。

[0481] 在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL以20nM或更低的EC_{50}结合或基本结合,例如10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,0.005nM或更低,0.002nM或更低,或0.001nM或更低,例如0.001nM和20nM之间,例如0.01nM和20nM之间,0.1nM和20nM之间,0.1nM和10nM之间,0.5nM和5nM之间,1nM和5nM之间,0.001nM和0.1nM之间,0.001nM和0.01nM之间,0.001nM和0.005nM之间,例如0.01nM和0.05nM之间,或0.01nM和0.1nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL以1nM或更低的EC_{50}结合,例如大约0.8nM,大约0.003nM或大约0.002nM。在一个实施方案中,所述抗体分子与小鼠APRIL不结合或以低亲和力结合,例如,在以500nM或更高的EC_{50}。

[0482] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如人APRIL)与TACI(例如人TACI),BCMA(例如人BCMA)的结合,或两者。

[0483] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制人APRIL与人TACI以50nM或更低的IC_{50}结合,例如40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,或0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和

5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法确定。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人TACI以1nM或更低的IC_{50}结合,例如大约0.74nM,大约0.4nM,0.3nM或0.2nM。

[0484] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制人APRIL与人BCMA以200nM或更低的IC_{50}结合,150nM或更低,100nM或更低,50nM或更低,40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人BCMA以5nM或更低的IC_{50}结合,例如大约4nM,大约2nM,或大约1nM,或0.5nM或更低,例如大约0.22nM,大约1nM,大约0.7nM,大约0.3nM,大约0.2nM,或大约0.1nM。

[0485] 在另一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0486] (i)一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与2419相关抗体(例如,SEQ ID NO:11或17)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与2419相关抗体(例如,SEQ ID NO:12,282,287或290)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与2419相关抗体(例如,SEQ ID NO:13)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和

[0487] (ii)一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与2419相关抗体(例如,SEQ ID NO:280或314)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与2419相关抗体(例如,SEQ ID NO:281,285,293或315)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与2419相关抗体(例如,SEQ ID NO:16)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。。

[0488] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含以下的一种或两种:(i)一种VH包含的氨基酸序列与2419相关抗体(例如,SEQ ID NOS:283、288、289、291、292、294、296或317)的VH的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性;或(ii)一种VL包含的氨基酸序列与2419相关抗体(例如,SEQ ID NOS:284、286、295或316)的VL的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。

[0489] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含由2419相关抗体(例如,SEQ ID NOS:304、307、308、309、310、311、313或319)的VH核苷酸序列编码的VH(或与其基本上相同的核苷酸

序列)或由2419相关抗体(例如,SEQ ID NOS:305、306、312或318)的VL核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VL,或两者。

[0490] 在一个实施方案中,2419相关抗体分子是选自抗体2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、或2419-1406。在一个实施方案中,2419相关抗体是人源化抗体分子。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种含有SEQ ID NOS:209-214、283、288、289、291、292、294、296或317中任一个的氨基酸序列的VH,一种包含SEQ ID NOS:215-219、284、286、295或316中的任何一个氨基酸序列的VL,或两者。

[0491] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合人APRIL。在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL以20nM或更低的EC_{50}结合或基本结合,例如10nM或更低,9nM或更低或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,0.005nM或更低,0.002nM或更低,或0.001nM或更低,例如0.001nM和20nM之间,例如0.01nM和20nM之间,0.1nM和20nM之间,例如0.1nM和10nM之间,0.5nM和5nM之间,1nM和5nM之间,0.001nM和0.1nM之间,0.001nM和0.01nM之间,0.001nM和0.005nM之间,0.01nM和0.05nM之间,或0.01nM和0.1nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL以1nM或更低的EC50结合,例如大约0.8nM,大约0.003nM,或大约0.002nM。

[0492] 在一个实施方案中,所述抗体分子不结合或以低亲和力结合小鼠APRIL,例如以500nM或更高的EC_{50}。

[0493] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如人APRIL)与TACI(例如人TACI),BCMA(例如人BCMA)或两者的结合。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制人APRIL与人TACI以50nM或更低的IC_{50}的结合,例如40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,或0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法确定。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人TACI以1nM或更低的IC_{50}结合,例如大约0.74nM,大约0.4nM,0.3nM或0.2nM。

[0494] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制人APRIL与人BCMA,以200nM或更低的IC_{50}结合,150nM或更低,100nM或更低,50nM或更低,40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人BCMA以5nM或更低的IC_{50}结合,例如大约4nM,大约2nM,或大约1nM,或0.5nM或更低,例如大约0.22nM,大约1nM,大约0.7nM,大约

0.3nM,大约0.2nM,或大约0.1nM。

[0495] 在另一个实施方案中,所述抗体分子包含(i)一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:21或37)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:32或38)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:33)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和

[0496] (ii)一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:34)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:35)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:36)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0497] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含的一种或两种:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:39)的VH的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性;或(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体2922(例如,SEQ ID NO:40)的VL的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。

[0498] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种由SEQ ID NO:77的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VH或一种由SEQ ID NO:78的核苷酸序列编码的VL(或与其基本上相同的核苷酸序列)或两者。

[0499] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体2922。在一个实施方案中,所述抗体分子是人源化单克隆抗体2922。

[0500] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合人APRIL。在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL以20nM或更低的EC_{50}结合或基本结合,例如10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,0.005nM或更低,0.002nM或更低,或0.001nM或更低,例如0.001nM和20nM之间,例如0.01nM和20nM之间,0.1nM和20nM之间,0.1nM和10nM之间,0.5nM和5nM之间,1nM和5nM之间,0.001nM和0.1nM之间,0.001nM和0.01nM之间,0.001nM和0.005nM之间,0.01nM和0.05nM之间,或0.01nM和0.1nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL以5nM或更低的EC50结合,例如大约3.3nM。在一个实施方案中,所述抗体分子不结合或以低亲和力结合小鼠APR IL,例如以1000nM或

更高的EC_{50},例如2000nM或更高,例如通过本发明所述的方法测定。

[0501] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如人APRIL)与TACI(例如人TACI),BCMA(例如人BCMA)或两者的结合。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制人APRIL与人TACI以50nM或更低的IC_{50}结合,例如40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,或0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人TACI以50nM或更低的IC_{50}结合,例如大约31.64nM。

[0502] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制人APRIL与人BCMA以200nM或更低的以200nM或更低的IC_{50}结合,150nM或更低,100nM或更低,50nM或更低,40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述IC_{50}是50nM或更低。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人TACI与人BCMA以25nM或更低的IC_{50}结合,例如大约21.96nM。

[0503] 在另一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0504] (i)一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:51或57)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:52或58)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:53)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和

[0505] (ii)一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:54)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:55)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:56)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0506] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含以下的一种或两种:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:59)的VH的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、

6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性;或(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3327(例如,SEQ ID NO:60)的VL的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。

[0507] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种由SEQ ID NO:81的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VH或一种由SEQ ID NO:82的核苷酸序列((或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VL或两者。

[0508] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体3327。在一个实施方案中,所述抗体分子是人源化抗体3327。

[0509] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合人APRIL。在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL以100nM或更低的EC_{50}结合或基本结合,例如80nM或更低,60nM或更低,40nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,0.005nM或更低,0.002nM或更低,或0.001nM或更低,例如0.001nM和100nM之间,例如0.001nM和50nM之间,0.01nM和20nM之间,0.1nM和10nM之间,0.5nM和5nM之间或1nM和5nM之间,0.001nM和0.1nM之间,0.001nM和0.01nM之间,0.001nM和0.005nM之间,0.01nM和0.05nM之间,或0.01nM和0.1nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子不结合或以低亲和力结合小鼠APRIL,例如以1000nM或更高的EC_{50},例如2000nM或更高,例如通过本发明所述的方法测定。

[0510] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如人APRIL)与TACI(例如人TACI),BCMA(例如人BCMA)或两者的结合。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制人APRIL与人TACI以50nM或更低的IC_{50}结合,例如40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,或0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间或1nM和5nM,例如通过本发明所述的方法确定。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人TACI以5nM或更低的IC_{50}结合,例如大约3.16nM。

[0511] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制人APRIL与人BCMA以200nM或更低的IC_{50}结合,150nM或更低,100nM或更低,50nM或更低,40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述IC_{50}是50nM或更低。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人BCMA以5nM或更低的IC_{50}结合,例如大约2.35nM。

[0512] 在另一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0513] (i)一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035(例如,SEQ ID NO:93或99)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035(例如,SEQ ID NO:94或100)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035(例如,SEQ ID NO:95)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和

[0514] (ii)一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035(例如,SEQ ID NO:96)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035(例如,SEQ ID NO:97)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035(例如,SEQ ID NO:98)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0515] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含以下的一种或两种:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035(例如,SEQ ID NO:101)的VH的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性;或(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035(例如,SEQ ID NO:102)的VL的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。

[0516] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种由SEQ ID NO:173的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VH或一种由SEQ ID NO:174的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VL或两者。

[0517] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体4035。在一个实施方案中,单克隆抗体4035是人源化单克隆抗体4035。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种含有SEQ ID NO:220-227或262-265中任一个氨基酸序列的VH,一种包含SEQ ID NO:228-234的中任一个氨基酸序列的VL,或两者。

[0518] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合人APRIL。在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL以20nM或更低的EC_{50}结合或基本结合,例如10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低的,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,0.005nM或更低,0.002nM或更低,或0.001nM或更低,例如0.001nM和20nM之间,例如0.01nM和20nM之间,0.1nM和20nM之间,0.1nM和10nM之间,0.5nM和5nM之间,1nM和5nM之间,0.001nM和0.1nM之间,0.001nM和0.01nM之间,0.001nM和0.005nM之间,例如0.01nM和0.05nM之间,或0.01nM和0.1nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子以0.01nM或更低的EC_{50}结合人APRIL,例如大约0.001-0.002nM。在一个实施方案中,所述抗体分子不结合或以低亲和力与小鼠APRIL结合,

例如以1000nM或更高的EC_{50},例如2000nM或更高,例如通过本发明所述的方法测定。

[0519] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如人APRIL)与TACI(例如人TACI),BCMA(例如人BCMA)或两者的结合。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制人APRIL与人TACI以50nM或更少的IC_{50}结合,例如40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,或0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法确定。在一个实施方案中,所述抗体分子以5nM或更低,例如大约3.16nM或大约0.1-0.5nM或0.2-0.4nM的IC_{50}抑制人APRIL与人TACI的结合。

[0520] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制人APRIL与人BCMA以200nM或更低的IC_{50}结合,150nM或更低,100nM或更低,50nM或更低,40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人BCMA以5nM或更低的结合,例如大约2.35nM或大约0.1-0.5nM或0.1-0.2nM。

[0521] 在另一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0522] (i)一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035-062(例如,SEQ ID NO:93或99)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035-062(例如,SEQ ID NO:94或273)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035-062(例如,SEQ ID NO:95)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和

[0523] (ii)一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035-062(例如,SEQ ID NO:96)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035-062(例如,SEQ ID NO:97)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035-062(例如,SEQ ID NO:98)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0524] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含以下的一种或两种:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035-062(例如,SEQ ID NO:225)的VH的氨基酸序列相差不超过1、2、

3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性,;或(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体4035-062(例如,SEQ ID NO:229)的VL的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。

[0525] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种由SEQ ID NO:299的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VH或一种由SEQ ID NO:300的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VL或两者。

[0526] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体4035-062。

[0527] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合人APRIL。在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL以20nM或更低的EC_{50}结合或基本结合,例如10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,0.005nM或更低,0.002nM或更低,或0.001nM或更低,例如0.001nM和20nM之间,例如0.01nM和20nM之间,0.1nM和20nM之间,0.1nM和10nM之间,0.5nM和5nM之间,1nM和5nM之间,0.001nM和0.1nM之间,0.001nM和0.01nM之间,0.001nM和0.005nM之间,例如0.01nM和0.05nM之间,或0.01nM和0.1nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子以0.01nM或更低的EC_{50}结合人APRIL,例如大约0.001-0.002nM。在一个实施方案中,所述抗体分子不结合小鼠APRIL或以低亲和力与小鼠APRIL结合,例如以1000nM或更高的EC_{50},例如2000nM或更高,例如通过本发明所述的方法测定。

[0528] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如人APRIL)与TACI(例如人TACI),BCMA(例如人BCMA)或两者的结合。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制人APRIL与人TACI以50nM或更低的IC_{50}结合,例如40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,或0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法确定。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人TACI以1nM或更低的IC_{50}的结合,例如大约0.1-0.5nM或0.2-0.4nM。

[0529] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制人APRIL与人BCMA以200nM或更低的IC_{50}结合,150nM或更低,100nM或更低,50nM或更低,40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人BCMA以1nM或更低的IC_{50}结合,例如大约0.1-0.5nM或0.1-0.2nM。

[0530] 在另一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0531] (i)一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个或全部:一种包含I-Y-D-V-H(SEQ ID NO:99)的氨基酸序列的HCDR1;一种包含V-I-W-S-D-G-S-T-D-Y-N-X12-X13-X14-X15-S(SEQ ID NO:342)的氨基酸序列的HCDR2,X12是A或P,X13是A或S,X14是F或L,并且X15是I或K;或一种包含N-W-V-D-Q-A-W-F-A-Y(SEQ ID NO:95)的氨基酸序列的HCDR3,和

[0532] (ii)一种轻链可变区(VH),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个或全部:一种包含R-A-S-K-N-I-Y-S-Y-L-A(SEQ ID NO:96)的氨基酸序列的LCDR1;一种包含N-A-K-T-L-P-E(SEQ ID NO:97)的氨基酸序列的LCDR2;或一种包含Q-H-H-Y-G-T-P-L-T(SEQ ID NO:98)的氨基酸序列的LCDR3。

[0533] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含以下的一种或两种:(i)一种VH包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:101或225的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性;或(ii)一种VL包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:102或229的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。

[0534] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体4035。在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体4035-062。

[0535] 在另一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0536] (i)一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:103或109)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:104或110)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:105)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和

[0537] (ii)一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:106)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:107)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:108)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0538] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含以下的一种或两种:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:111)的VH的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或

100％的同源性;或(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3934(例如,SEQ ID NO:112)的的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。

[0539] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种由SEQ ID NO:175的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VH或一种由SEQ ID NO:176的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VL或两者。

[0540] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体3934。在一个实施方案中,所述抗体分子是人源化单克隆抗体3934。

[0541] 在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL结合或基本结合。在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL以20nM或更低的EC_{50}结合或基本结合,例如10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,0.005nM或更低,0.002nM或更低,或0.001nM或更低,例如0.001nM和20nM之间,例如0.01nM和20nM之间,0.1nM和20nM之间,0.1nM和10nM之间,0.5nM和5nM之间,1nM和5nM之间,0.001nM和0.1nM之间,0.001nM和0.01nM之间,0.001nM和0.005nM之间,例如0.01nM和0.05nM之间,或0.01nM和0.1nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子不结合以低亲和力结合小鼠APRIL,例如以1000nM或更高的EC_{50},例如2000nM或更高,例如通过本发明所述的方法测定。

[0542] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如人APRIL)与TACI(例如人TACI),BCMA(例如人BCMA)或两者的结合。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制人APRIL与人TACI以50nM或更低的IC_{50}结合,例如40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,或0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法确定。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人TACI以5nM或更低的IC_{50}的结合,例如大约3.16nM。

[0543] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如人APRIL)与TACI(例如人TACI),BCMA(例如人BCMA)或两者的结合。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制人APRIL与人TACI以50nM或更低的IC_{50}结合,例如40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,或0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法确定。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人TACI以5nM或更低的IC_{50}的结合,例如大约3.16nM。

[0544] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制人APRIL与人BCMA以200nM或

更低的IC_{50}结合,150nM或更低,100nM或更低,50nM或更低,40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人BCMA以5nM或更低的IC_{50}结合,例如大约2.35nM。

[0545] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0546] (i)一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:11或149)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:142或150)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:143)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和

[0547] (ii)一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:144或146)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:107或147)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4338(例如,SEQ ID NO:145或148)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0548] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一种或两种:(i)包含不超过1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11个氨基酸残基的氨基酸序列的VH,12,13,14或15个氨基酸残基,或与单克隆抗体4338的VH的氨基酸序列具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性(例如,SEQ ID NO:151);或(ii)包含不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基的氨基酸序列的VL与单克隆抗体4338(例如SEQ ID NO:152或153)的VL的氨基酸序列具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。

[0549] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种由SEQ ID NO:183的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VH或一种由SEQ ID NO:184或185的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VL或两者。

[0550] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体4338。在一个实施方案中,所述抗体分子是人源化单克隆抗体4338。

[0551] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合人APRIL。在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL以20nM或更低的EC_{50}结合或基本结合,例如10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM

或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,0.005nM或更低,0.002nM或更低,或0.001nM或更低,例如0.001nM和20nM之间,例如0.01nM和20nM之间,0.1nM和20nM之间,0.1nM和10nM之间,0.5nM和5nM之间,1nM和5nM之间,0.001nM和0.1nM之间,0.001nM和0.01nM之间,0.001nM和0.005nM之间,例如0.01nM和0.05nM之间,或0.01nM和0.1nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子不结合或以低亲和力结合小鼠APRIL,例如1000nM或更高的EC_{50},例如2000nM或更高,例如通过本发明所述的方法测定。

[0552] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如人APRIL)与TACI(例如人TACI),BCMA(例如人BCMA)或两者的结合。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制人APRIL与人TACI以50nM或更低的IC_{50}结合,例如40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,或0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法确定。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人TACI以5nM或更低的IC_{50}的结合,例如大约3.16nM。

[0553] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制人APRIL与人BCMA以200nM或更低的IC_{50}结合,150nM或更低,100nM或更低,50nM或更低,40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人BCMA以5nM或更低的IC_{50}结合,例如大约2.35nM。

[0554] 在另一个实施方案中,所述抗体分子包含(i)一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:163或169)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:164或170)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:165)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和

[0555] (ii)一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:166)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单

克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:167)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:168)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0556] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含以下的一种或两种:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:171)的VH的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性;或(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体4237(例如,SEQ ID NO:172)的VL的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。

[0557] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种由SEQ ID NO:188的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VH或一种由SEQ ID NO:189的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VL或两者。

[0558] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体4237。在一个实施方案中,单克隆抗体4237是人源化单克隆抗体4237。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种含有SEQ ID NO:235-240中任一个氨基酸序列的VH,一种包含SEQ ID NO:241-245中任一个的氨基酸序列的VL,或两者。

[0559] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合人APRIL。在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL以20nM或更低的EC_{50}结合或基本结合,例如10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,0.005nM或更低,0.002nM或更低,或0.001nM或更低,例如0.001nM和20nM之间,例如0.01nM和20nM之间,0.1nM和20nM之间,0.1nM和10nM之间,0.5nM和5nM之间,1nM和5nM之间,0.001nM和0.1nM之间,0.001nM和0.01nM之间,0.001nM和0.005nM之间,例如0.01nM和0.05nM之间,或0.01nM和0.1nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子不结合或以低亲和力结合小鼠APRIL,例如以1000nM或更高的EC_{50},例如2000nM或更高,例如通过本发明所述的方法测定。

[0560] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如人APRIL)与TACI(例如人TACI),BCMA(例如人BCMA)或两者的结合。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制人APRIL与人TACI以50nM或更低的IC_{50}结合,例如40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,或0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法确定。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人TACI以5nM或更低的IC_{50}的结合,例如大约3.16nM。

[0561] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制人APRIL与人BCMA以200nM或更低的IC_{50}结合,150nM或更低,100nM或更低,50nM或更低,40nM或更低,30nM或更低,20nM或

更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人BCMA以5nM或更低的IC_{50}结合,例如大约2.35nM。

[0562] 在另一个实施方案中,所述抗体分子包含以下的一种或两种:

[0563] (i)一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个或全部:一种包含G-Y-X3-X4-T-X6-X7-Y(SEQ ID NO:330)的氨基酸序列的HCDR1,其中X3是S或T;X4是I或F;X6是S或不存在;并且X7是G,D或S;一种包含X3-X4-X5-X6-X7-X8(SEQ ID NO:331)的氨基酸序列的HCDR2,在此X3是不存在、N或Y;X4是S或P,X5是Y、L或R;X6是D、N或R;X7是G或S;X8是Y、D或S;或一种包含X1-X2-X3-X4-Y-X6-X7-X8-X9-F-X11-X12(SEQ ID NO:332)的氨基酸序列的HCDR3,其中X1是Y,E或H;X2是不存在或G;X3是Y、D或A;X4是D、G或Y;X6是E,不存在或D;X7是D、Y、S或K;X8是W,N或R;X9是Y、A或G;X11是G或D;并且X12是V或Y,或

[0564] (ii)一种轻链可变区(VL),在此所述轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此所述轻链可变区包含以下的一种,两种或全部:一种包含X1-A-S-X4-S-V-X7-X8-X9-G-X11-X12-X13-X14-X15(SEQ ID NO:333)的氨基酸序列的LCDR1,其中X1是R或K;X4是E或Q;X7是D或S;X8是N、F、I或N;X9是Y、A、I或D;X11是I或T;X12是S,N或R;X13是F、L或S;X14是M或I;和X15是N或H;一种包含X1-A-S-N-X5-X6-X7(SEQ ID NO:334)的氨基酸序列的LCDR2,在此X1是A,R或H;X5是Q或L;X6是G或E;X7是S,P或T;或一种包含X1-Q-S-X4-X5-X6-P-X8-T(SEQ ID NO:335)的氨基酸序列的LCDR3,其中X1是Q或L;X4是K,R或N;X5是E或K;X6是V、Y、I或D;而X8是R,W或Y。

[0565] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体2218、2419、2922或3327中的任一种。

[0566] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合人APRIL。在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL以20nM或更低的EC_{50}结合或基本结合,例如10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,0.005nM或更低,0.002nM或更低,或0.001nM或更低,例如0.001nM和20nM之间,例如0.01nM和20nM之间,0.1nM和20nM之间,0.1nM和10nM之间,0.5nM和5nM之间,1nM和5nM之间,0.001nM和0.1nM之间,0.001nM和0.01nM之间,0.001nM和0.005nM之间,例如0.01nM和0.05nM之间,或0.01nM和0.1nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子不结合或以低亲和力结合小鼠APRIL,例如以1000nM或更高的EC_{50},例如2000nM或更高,例如通过本发明所述的方法测定。

[0567] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如人APRIL)与TACI(例如人TACI),BCMA(例如人BCMA)或两者的结合。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制人APRIL与人TACI以50nM或更低IC_{50}的结合,例如40nM或更低,30nM或更低,20nM

或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,或0.1nM或更低,例如0.1nM和50nM之间,例如0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.5nM和5nM之间,或者在1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。

[0568] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制人APRIL与人BCMA以200nM或更低的的IC_{50}结合,150nM或更低,100nM或更低,50nM或更低,40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。

[0569] 在另一个实施方案中,所述抗体分子包含以下一种或两种:

[0570] (i)一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个或全部:一种包含X6-X7-Y-X9-X10-X11(SEQ ID NO:336)的氨基酸序列的HCDR1,其中X6是S或不存在;X7是G、D或S;X9是Y、F、T或D;X10是W、M、I或V;X11是N、H或F;一种包含X1-I-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-Y-N-X13-X14-X15-K-X17(SEQ ID NO:337)的氨基酸序列的HCDR2,其中X1是Y、R或W;X3不存在、N或Y;X4是S或P;X5是Y、L或R;X6是D、N或R;X7是G或S;X8是Y,D或S;X9是N、T或I;X10是N、F或K;X13是P、Q或E;X14是S或K;X15是L或F;X17是N,G或D;或一种包含X1-X2-X3-X4-Y-X6-X7-X8-X9-F-X11-X12(SEQ ID NO:332)的氨基酸序列的HCCDR3,其中X1是Y、E或H;X2不存在或G;X3是Y、D或A;X4是D、G或Y;X6是E、不存在或D;X7是D、Y、S或K;X8是W,N或R;X9是Y、A或G;X11是G或D;并且X12是V或Y,或

[0571] (ii)一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一种,两种或全部:一种包含X1-A-S-X4-S-V-X7-X8-X9-G-X11-X12-X13-X14-X15(SEQ ID NO:333)的氨基酸序列的LCDR1,其中X1是R或K;X4是E或Q;X7是D或S;X8是N、F、I或N;X9是Y、A、I或D;X11是I或T;X12是S、N或R;X13是F、L或S;X14是M或I;和X15是N或H;一种包含X1-A-S-N-X5-X6-X7(SEQ ID NO:334)的氨基酸序列的LCDR2,其中X1是A、R或H;X5是Q或L;X6是G或E;X7是S、P或T;或一种包含X1-Q-S-X4-X5-X6-P-X8-T(SEQ ID NO:335)的氨基酸序列的LCDR3,其中X1是Q或L;X4是K,R或N;X5是E或K;X6是V、Y、I或D;而X8是R,W或Y.

[0572] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体2218、2419、2922或3327中的任一种。在一个实施方案中,所述抗体分子是人源化单克隆抗体2218、2419、2922或3327。

[0573] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合人APRIL。在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL以20nM或更低的EC_{50}结合或基本结合,例如10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,0.005nM或更低,0.002nM或更低,或0.001nM或更低,例如0.001nM和20nM之间,例如0.01nM和20nM之间,0.1nM和20nM之间,0.1nM和10nM之间,0.5nM

和5nM之间,1nM和5nM之间,0.001nM和0.1nM之间,0.001nM和0.01nM之间,0.001nM和0.005nM之间,0.01nM和0.05nM之间,或0.01nM和0.1nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子不结合或以低亲和力结合小鼠APRIL,例如以1000nM或更高的EC_{50},例如2000nM或更高,例如通过本发明所述的方法测定。

[0574] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如人APRIL)与TACI(例如人TACI),BCMA(例如人BCMA)或两者的结合。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制人APRIL与人TACI结合,以50nM或更低的IC_{50},例如40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,或0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法确定。

[0575] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制人APRIL与人BCMA的结合,以200nM或更低的IC_{50},150nM或更低,100nM或更低,50nM或更低,40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。

[0576] 在另一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0577] (i)一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:61或64)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:62或65)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:63)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和

[0578] (ii)一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:67)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0579] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含以下的一种或两种:(i)一种VH包含的氨基

酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:66)的VH的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性;或(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3530(例如,SEQ ID NO:70)的VL的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。

[0580] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种由SEQ ID NO:83的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VH或一种由SEQ ID NO:84的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VL,或两者。

[0581] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体3530。在一个实施方案中,所述抗体分子是人源化单克隆抗体3530。

[0582] 在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL,小鼠APRIL或两者结合或基本结合。

[0583] 在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL以20nM或更低的EC_{50}结合或基本结合,例如10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,0.005nM或更低,0.002nM或更低,或0.001nM或更低,例如0.001nM和20nM之间,例如0.01nM和20nM之间,0.1nM和20nM之间,0.1nM和10nM之间,0.5nM和5nM之间,1nM和5nM之间,0.001nM和0.1nM之间,0.001nM和0.01nM之间,0.001nM和0.005nM之间,例如0.01nM和0.05nM之间,或0.01nM和0.1nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子以5nM或更低的EC_{50}结合人APRIL,例如大约2.7nM。

[0584] 在一个实施方案中,所述抗体分子与小鼠APRIL以100nM或更低的EC_{50}结合或基本上结合,例如80nM或更低,60nM或更低,40nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,0.005nM或更低,0.002nM或更低,或者0.001nM或更低,例如0.001nM和100nM之间,例如0.001nM和50nM之间,0.01nM和20nM之间,0.1nM和10nM之间,0.5nM和5nM之间或1nM和5nM之间,0.001nM和0.1nM之间,0.001nM和0.01nM之间,0.001nM和0.005nM之间,0.01nM和0.05nM之间,或0.01nM和0.1nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。

[0585] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如人APRIL)与TACI(例如人TACI),BCMA(例如人BCMA)或两者的结合。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制,或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL,小鼠APRIL或两者)与TACI(例如人TACI,小鼠TACI或两者)的结合,以50nM或更低的IC50,例如40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,或0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如,如通过此处所述的方法测定的在。在一个实施方案中,抗体分子以5nM或更低,例如大约4.95nM的IC 50抑制人APRIL与人TACI的结合。

[0586] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如人APRIL,小鼠APRIL或两者)与BCMA(例如人BCMA,小鼠BCMA或两者)的结合,以200nM或更低的IC_{50},150nM或更低,100nM或更低,50nM或更低,40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间nM,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人BCMA以1nM或更低的IC_{50}结合,例如大约0.68nM。

[0587] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0588] (i)一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:61或64)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:62或65)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:63)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和

[0589] (ii)一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:44)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0590] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含以下的一种或两种:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:66)的VH的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性;或(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3525(例如,SEQ ID NO:50)的VL的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。

[0591] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种由SEQ ID NO:83的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VH或一种由SEQ ID NO:80的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VL,或两者。

[0592] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体3525。在一个实施方案中,所述抗体分子是人源化单克隆抗体3525。

[0593] 在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL,小鼠APRIL或两者结合或基本结合。

[0594] 在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL以20nM或更低的EC_{50}结合或基本结

合,例如10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,0.005nM或更低,0.002nM或更低,或0.001nM或更低,例如0.001nM和20nM之间,例如0.01nM和20nM之间,0.1nM和20nM之间,0.1nM和10nM之间,0.5nM和5nM之间,1nM和5nM之间,0.001nM和0.1nM之间,0.001nM和0.01nM之间,0.001nM和0.005nM之间,例如0.01nM和0.05nM之间,或0.01nM和0.1nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL以5nM或更低的EC_{50}结合,例如大约2.5nM。

[0595] 在一个实施方案中,所述抗体分子与小鼠APRIL以100nM或更低的EC_{50}结合或基本上结合,例如80nM或更低,60nM或更低,40nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,0.005nM或更低,0.002nM或更低,或0.001nM或更低,例如0.001nM和100nM之间,例如0.001nM和50nM之间,0.01nM和20nM之间,0.1nM和10nM之间,0.5nM和5nM之间或1nM和5nM之间,0.001nM和0.1nM之间,0.001nM和0.01nM之间,0.001nM和0.005nM之间,0.01nM和0.05nM之间,或0.01nM和0.1nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。

[0596] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如人APRIL)与TACI(例如人TACI),BCMA(例如人BCMA)或两者的结合。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL,小鼠APRIL或两者)与TACI(例如人TACI,小鼠TACI或两者)的结合,以50nM或更低的IC_{50},例如40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,或0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,在0.1nM和0.5nM之间,在0.5nM和5nM之间,或在1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人TACI以5nM或更低IC_{50}的结合,例如大约4.05nM。

[0597] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如人APRIL,小鼠APRIL或两者)与BCMA(例如人BCMA,小鼠BCMA或两者)以200nM或更低的IC_{50}结合,150nM或更低,100nM或更低,50nM或更低,40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人BCMA以1nM或更低的IC_{50}结合,例如大约0.85nM。

[0598] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0599] (i)一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、

HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:113或119)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:114或120)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:115)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和

[0600] (ii)一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:116)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:117)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:118)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0601] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含以下的一种或两种:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:121)的VH的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性;或(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3833(例如,SEQ ID NO:122)的VL的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。

[0602] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种由SEQ ID NO:177的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VH或由SEQ ID NO:178的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VL,或两者。

[0603] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体3833。在一个实施方案中,单克隆抗体3833是人源化单克隆抗体3833。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种含有SEQ ID NO:246-250中任一个的氨基酸序列的VH,一种包含SEQ ID NO:251-253中任一个的氨基酸序列的VL或两者。

[0604] 在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL,小鼠APRIL或两者结合或基本结合。

[0605] 在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL以20nM或更低的EC_{50}结合或基本结合,例如10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,0.005nM或更低,0.002nM或更低,或0.001nM或更低,例如0.001nM和20nM之间,例如0.01nM和20nM之间,0.1nM和20nM之间,0.1nM和10nM之间,0.5nM和5nM之间,1nM和5nM之间,0.001nM和0.1nM之间,0.001nM和0.01nM之间,0.001nM和0.005nM之间,例如0.01nM和0.05nM之间,或0.01nM和0.1nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL以5nM或更低的EC_{50}结合,例如大约2.5nM。

[0606] 在一个实施方案中,所述抗体分子与小鼠APRIL以100nM或更低的EC_{50}结合或基本

上结合,例如80nM或更低,60nM或更低,40nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,0.005nM或更低,0.002nM或更低,或者0.001nM或更低,例如0.001nM和100nM之间,例如0.001nM和50nM之间,0.01nM和20nM之间,0.1nM和10nM之间,0.5nM和5nM之间或1nM和5nM之间,0.001nM和0.1nM之间,0.001nM和0.01nM之间,0.001nM和0.005nM之间,0.01nM和0.05nM之间,或0.01nM和0.1nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。

[0607] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如人APRIL)与TACI(例如人TACI),BCMA(例如人BCMA)或两者的结合。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制,或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL,小鼠APRIL或两者)与TACI(例如人TACI,小鼠TACI或两者)的结合,以50nM或更低的IC_{50},例如40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,或0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如,如通过此处所述的方法测定的在。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人TACI以5nM或更低的IC_{50}结合,例如大约4.05nM。

[0608] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如人APRIL,小鼠APRIL或两者)与BCMA(例如人BCMA,小鼠BCMA或两者)的结合,以200nM或更低的IC_{50},或150nM或更低,100nM或更低,50nM或更低,40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间nM,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人BCMA以1nM或更低的IC_{50}结合,例如大约0.85nM。

[0609] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0610] (i)一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:123或129)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:124或130)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:125)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和

[0611] (ii)一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:126)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个

氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:127)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:128)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0612] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含以下的一种或两种:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:131)的VH的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性;或(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3631(例如,SEQ ID NO:132)的VL的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。

[0613] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种由SEQ ID NO:179的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VH或一种由SEQ ID NO:180的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VL,或两者。

[0614] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体3631。在一个实施方案中,抗体分子是人源化单克隆抗体3631。

[0615] 在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL,小鼠APRIL或两者结合或基本结合。

[0616] 在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL以20nM或更低的EC_{50}结合或基本结合,例如10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低的,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,0.005nM或更低,0.002nM或更低,或0.001nM或更低,例如0.001nM和20nM之间,例如0.01nM和20nM之间,0.1nM和20nM之间,0.1nM和10nM之间,0.5nM和5nM之间,1nM和5nM之间,0.001nM和0.1nM之间,0.001nM和0.01nM之间,0.001nM和0.005nM之间,例如0.01nM和0.05nM之间,或0.01nM和0.1nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子以5nM或更低的EC_{50}结合人APRIL,例如大约2.5nM。

[0617] 在一个实施方案中,所述抗体分子与小鼠APRIL以100nM或更低的EC_{50}结合或基本结合,例如80nM或更低,60nM或更低,40nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,0.005nM或更低,0.002nM或更低,或者0.001nM或更低,例如0.001nM和100nM之间,例如0.001nM和50nM之间,0.01nM和20nM之间,0.1nM和10nM之间,0.5nM和5nM之间或1nM和5nM之间,0.001nM和0.1nM之间,0.001nM和0.01nM之间,0.001nM和0.005nM之间,0.01nM和0.05nM之间,或0.01nM和0.1nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。

[0618] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如人APRIL)与TACI(例如人TACI),BCMA(例如人BCMA)或两者的结合。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制,或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL,小鼠APRIL或两者)与TACI(例如人TACI,小鼠TACI或两者)的结合,以50nM或更低的IC_{50},例如40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,

9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,或0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如,如通过此处所述的方法测定的在。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人TACI以5nM或更低的IC_{50}结合,例如大约4.05nM。

[0619] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如人APRIL,小鼠APRIL或两者)与BCMA(例如人BCMA,小鼠BCMA或两者)的结合,以200nM或更低的IC_{50},150nM或更低,100nM或更低,50nM或更低,40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间nM,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人BCMA以1nM或更低的IC_{50}结合,例如大约0.85nM。

[0620] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0621] (i)一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:133或138)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:134或139)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:135)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和

[0622] (ii)一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:136)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:127)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:137)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0623] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含以下的一种或两种:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:140)的VH的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性;或(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3732(例如,SEQ ID NO:141)的VL的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。

[0624] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种由SEQ ID NO:181的核苷酸序列(或与

其基本上相同的核苷酸序列)编码的VH或一种由SEQ ID NO:182的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VL,或两者。

[0625] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体3732。在一个实施方案中,所述抗体分子是人源化单克隆抗体3732。

[0626] 在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL,小鼠APRIL或两者结合或基本结合。

[0627] 在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL以20nM或更低的EC_{50}结合或基本结合,例如10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,0.005nM或更低,0.002nM或更低,或0.001nM或更低,例如0.001nM和20nM之间,例如0.01nM和20nM之间,0.1nM和20nM之间,0.1nM和10nM之间,0.5nM和5nM之间,1nM和5nM之间,0.001nM和0.1nM之间,0.001nM和0.01nM之间,0.001nM和0.005nM之间,例如0.01nM和0.05nM之间,或0.01nM和0.1nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子以5nM或更低的EC_{50}结合人APRIL,例如大约2.5nM。

[0628] 在一个实施方案中,所述抗体分子与小鼠APRIL以100nM或更低的EC_{50}结合或基本上结合,例如80nM或更低,60nM或更低,40nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,0.005nM或更低,0.002nM或更低,或者0.001nM或更低,例如0.001nM和100nM之间,例如0.001nM和50nM之间,0.01nM和20nM之间,0.1nM和10nM之间,0.5nM和5nM之间或1nM和5nM之间,0.001nM和0.1nM之间,0.001nM和0.01nM之间,0.001nM和0.005nM之间,0.01nM和0.05nM之间,或0.01nM和0.1nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。

[0629] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如人APRIL)与TACI(例如人TACI),BCMA(例如人BCMA)或两者的结合。

[0630] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL,小鼠APRIL或两者)与TACI(例如人TACI,小鼠TACI或两者)的结合,以50nM或更低的IC_{50},例如40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,或0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人TACI以5nM或更低的IC_{50}结合,例如大约4.05nM。

[0631] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如人APRIL,小鼠APRIL或两者)与BCMA(例如人BCMA,小鼠BCMA或两者)的结合,以200nM或更低的IC_{50},150nM或更低,100nM或更低,50nM或更低,40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM

或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间nM,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人BCMA以1nM或更低的IC_{50}结合,例如大约0.85nM。

[0632] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0633] (i)一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:154或159)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:155或160)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:156)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和

[0634] (ii)一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:116)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:157)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:158)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0635] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含以下的一种或两种:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:161)的VH的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性;或(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:162)的VL的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。

[0636] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种由SEQ ID NO:186的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VH或一种由SEQ ID NO:187的核苷酸序列或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VL,或两者。

[0637] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体4540。在一个实施方案中,单克隆抗体4540是人源化单克隆抗体4540。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种包含SEQ ID NO:254-258中任一个的氨基酸序列的VH,一种包含SEQ ID NO:259-261中任一个的氨基酸序列的VL,或两者。

[0638] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0639] (i)一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540-063(例如,SEQ ID NO:154或276)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基

酸序列与单克隆抗体4540-063(例如,SEQ ID NO:155或277)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540-063(例如,SEQ ID NO:156)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性,和

[0640] (ii)一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540-063(例如,SEQ ID NO:274)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540-063(例如,SEQ ID NO:275)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540-063(例如,SEQ ID NO:158)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0641] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含以下的一种或两种:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540-063(例如,SEQ ID NO:258)的VH的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性;或(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540-063(例如,SEQ ID NO:261)的VL的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。

[0642] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种由SEQ ID NO:301的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VH或一种由SEQ ID NO:302的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VL,或两者。

[0643] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体4540-063。

[0644] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0645] (i)一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540-033(例如,SEQ ID NO:154或159)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540-033(例如,SEQ ID NO:155或278)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540-033(例如,SEQ ID NO:156)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性,和

[0646] (ii)一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540-033(例如,SEQ ID NO:274)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540-033(例如,SEQ ID NO:275)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540-033(例如,SEQ ID NO:158)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0647] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含以下的一种或两种:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540-033(例如,SEQ ID NO:256)的VH的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性;或(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体4540-033(例如,SEQ ID NO:261)的VL的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。

[0648] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种由SEQ ID NO:303的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VH或一种由SEQ ID NO:302的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VL,或两者。

[0649] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体4540-033。

[0650] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0651] (i)一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此VH包含以下的一个,两个或全部:一种包含D-Y-Y-X4-N(SEQ ID NO:343)的氨基酸序列的HCDR1,其中X4是I或M;一种包含W-I-F-P-G-S-G-S-T-Y-Y-X12-X13-K-X15-X16-G的氨基酸序列的HCDR2,其中X12是N或A,X13是E或Q,X15是F或L,并且X16是K或Q(SEQ ID NO:NO:344);或一种包含G-D-S-G-R-A-M-D-Y(SEQ ID NO:156)的氨基酸序列的HCDR3,和

[0652] (ii)一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此VL包含以下的一个,两个或全部:一种包含X1-A-S-Q-D-I-N-K-Y-I-A的氨基酸序列的LCDR1,其中X1是K或Q(SEQ ID NO:345);一种包含Y-T-S-T-L-X6-X7的氨基酸序列的LCDR2,其中X6是Q或E,并且X7是S或T(SEQ ID NO:346)。或一种包含L-Q-Y-D-N-L-L-T(SEQ ID NO:158)的氨基酸序列的LCDR3。

[0653] 在另一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0654] (i)一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此VH包含以下的一个,两个或全部:一种包含G-Y-T-F-A-D-Y(SEQ ID NO:154)的氨基酸序列的HCDR1;一种包含F-P-G-S-G-S(SEQ ID NO:155)的氨基酸序列的HCDR2;或一种包含G-D-S-G-R-A-M-D-Y(SEQ ID NO:156)的氨基酸序列的HCDR3,和

[0655] (ii)一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此VL包含以下的一个,两个或全部:一种包含X1-A-S-Q-D-I-N-K-Y-I-A的氨基酸序列的LCDR1,其中X1是K或Q(SEQ ID NO:345);一种包含Y-T-S-T-L-X6-X7(SEQ ID NO:346)的氨基酸序列的LCDR2,其中X6是Q或E,并且X7是S或T;或一种包含L-Q-Y-D-N-L-L-T(SEQ ID NO:158)的氨基酸序列的LCDR3。

[0656] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含以下的一种或两种:(i)一种VH包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:161、256、或258的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性;或(ii)一种VL包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:162或261的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。

[0657] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体4540。在另一个实施方案中,所述

抗体分子是单克隆抗体4540-063。在另一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体4540-033。

[0658] 在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL,小鼠APRIL或两者结合或基本结合。

[0659] 在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL以20nM或更低的EC_{50}结合或基本结合,例如10nM或更低,9nM或更低或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,或者0.1nM或更低,例如0.1nM和20nM之间,例如0.1nM和10nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子以5nM或更低的EC_{50}结合人APRIL,例如大约2.5nM。

[0660] 在一个实施方案中,所述抗体分子与小鼠APRIL以100nM或更低的EC_{50}结合或基本结合,例如80nM或更低,60nM或更低,40nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,或0.1nM或更低,例如0.1nM和20nM之间,例如0.1nM和10nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。

[0661] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如人APRIL)与TACI(例如人TACI),BCMA(例如人BCMA)或两者的结合。

[0662] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL,小鼠APRIL或两者)与TACI(例如人TACI,小鼠TACI或两者)的结合,以50nM或更低的IC_{50},例如40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,或0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人TACI以5nM或更低的IC_{50}结合,例如大约4.05nM。

[0663] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如人APRIL,小鼠APRIL或两者)与BCMA(例如人BCMA,小鼠BCMA或两者)的结合,以200nM或更低的IC_{50},150nM或更低,100nM或更低,50nM或更低,40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子以1nM或更低的IC_{50}抑制人APRIL与人BCMA的结合,例如大约0.85nM。

[0664] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0665] (i)一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:21或27)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或

3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:22或28)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:23)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性,和

[0666] (ii)一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:24)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:25)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:26)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100％的同源性。

[0667] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含以下的一种或两种:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:29)的VH的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性;或(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体2621(例如,SEQ ID NO:30)的VL的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。

[0668] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种由SEQ ID NO:75的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VH或一种由SEQ ID NO:76的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VL,或两者。

[0669] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体2621。在一个实施方案中,所述抗体分子是人源化单克隆抗体2621。

[0670] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合人APRIL。

[0671] 在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL以20nM或更低的EC_{50}结合或基本结合,例如10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,0.005nM或更低,0.002nM或更低,或0.001nM或更低,例如0.001nM和20nM之间,例如0.01nM和20nM之间,0.1nM和20nM之间,0.1nM和10nM之间,0.5nM和5nM之间,1nM和5nM之间,0.001nM和0.1nM之间,0.001nM和0.01nM之间,0.001nM和0.005nM之间,例如0.01nM和0.05nM之间,或0.01nM和0.1nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子以1nM或更低的EC_{50}结合人APRIL,例如大约0.7nM。在一个实施方案中,所述抗体分子不结合或以低亲和力结合小鼠APRIL,例如以1000nM或更高的EC_{50},例如2000nM或更高,例如通过本发明所述的方法测定。

[0672] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如人APRIL)与TACI(例如人TACI)的结合。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本抑制APRIL(例如人APRIL)与TACI(例如人TACI)以50nM或更低的IC_{50}的结合。例如40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或

更低,3nM或更低,2nM或更低,1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,或0.01nM或更低,例如0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,0.5nM和5nM之间,在1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人TACI以大约1nM或更低的IC_{50}结合。

[0673] 在一个实施方案中,所述抗体分子不抑制或不基本抑制APRIL(例如人APRIL)与BCMA(例如人BCMA)的结合。

[0674] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0675] (i)一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:11或47)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:42或48)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:43)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和

[0676] (ii)一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:44)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0677] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含以下的一种或两种:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:49)的VH的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性;或(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体3125(例如,SEQ ID NO:50)的VL的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%的同源性。

[0678] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种由SEQ ID NO:79的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VH或一种由SEQ ID NO:80的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VL,或两者。

[0679] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体3125。在一个实施方案中,所述抗体分子是人源化单克隆抗体3125。

[0680] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合人APRIL。在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL以20nM或更低的EC_{50}结合或基本结合,例如10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低的,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低,

1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,0.01nM或更低,0.005nM或更低,0.002nM或更低,或0.001nM或更低,例如0.001nM和20nM之间,例如0.01nM和20nM之间,0.1nM和20nM之间,0.1nM和10nM之间,0.5nM和5nM之间,1nM和5nM之间,0.001nM和0.1nM之间,0.001nM和0.01nM之间,0.001nM和0.005nM之间,例如0.01nM和0.05nM之间,或0.01nM和0.1nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子以20nM或更低的EC_{50}结合人APRIL,例如大约13nM。在一个实施方案中,抗体分子不结合或以低亲和力结合小鼠APRIL,例如以1000nM或更高的EC_{50},例如2000nM或更高,例如通过本发明所述的方法测定。

[0681] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如人APRIL)与TACI(例如人TACI)的结合。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如人APRIL)与TACI(例如人TACI)以50nM或更低的IC_{50}结合,例如40nM或更低,30nM或更低,20nM或更低,10nM或更低,9nM或更低,8nM或更低,7nM或更低,6nM或更低,5nM或更低,4nM或更低,3nM或更低,2nM或更低1nM或更低,0.8nM或更低,0.6nM或更低,0.4nM或更低,0.2nM或更低,0.1nM或更低,0.05nM或更低,0.02nM或更低,或0.01nM或更低,0.01nM和50nM之间,0.1nM和50nM之间,0.1nM和25nM之间,0.1nM和10nM之间,0.1nM和5nM之间,0.1nM和1nM之间,0.1nM和0.5nM之间,例如0.5nM和5nM之间,或1nM和5nM之间,例如通过本发明所述的方法测定。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人TACI以150nM或更低的IC_{50}结合,例如大约112.97nM。在一个实施方案中,所述抗体分子不抑制或基本上不抑制APRIL(例如人APRIL)与BCMA(例如人BCMA)的结合。

[0682] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0683] (i)一种重链可变区(VH),在此重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),在此重链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种HCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4439(例如,SEQ ID NO:266或269)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种HCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4439(例如,SEQ ID NO:267或270)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种HCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4439(例如,SEQ ID NO:268)的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性,和

[0684] (ii)一种轻链可变区(VL),在此轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),在此轻链可变区包含以下的一个,两个,或全部:一种LCDR1包含的氨基酸序列与单克隆抗体4439(例如,SEQ ID NO:146)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;一种LCDR2包含的氨基酸序列与单克隆抗体4439(例如,SEQ ID NO:147)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;或一种LCDR3包含的氨基酸序列与单克隆抗体4439(例如,SEQ ID NO:148)的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0685] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含以下的一种或两种:(i)一种VH包含的氨基酸序列与单克隆抗体4439(例如,SEQ ID NO:271)的VH的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或

100％的同源性;或(ii)一种VL包含的氨基酸序列与单克隆抗体4439(例如,SEQ ID NO:272)的VL的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％的同源性。

[0686] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种由SEQ ID NO:297的核苷酸序列(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VH或一种由SEQ ID NO:298的核苷酸序列或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VL,或两者。

[0687] 在一个实施方案中,所述抗体分子是单克隆抗体4439。在一个实施方案中,单克隆抗体4439是人源化单克隆抗体4439。

[0688] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合,一个或多个,例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或更多位于人APRIL的区域内的残基,如表3-4或7-8中所定义的任一个。

[0689] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一个或多个,例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或更多,如表3所定义的人APRIL区域内的残基。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种表位,该表位包含一个或多个,例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或全部来自表3的人APRIL残基。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种表位,该表位重叠一种包括或包含全部来自表3的人APRIL残基的表位。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种包含来自两个单体的APRIL残基的表位,例如一个或多个如表3所示的来自单体A和单体B的残基。

[0690] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一个或多个,例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多,如表4所定义的人APRIL区域内的残基。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种表位,该表位包含一个或多个,例如2、3、4、5、6、7、8、9、10或全部来自表4的人APRIL残基。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种表位,该表位重叠一种包括或包含全部来自表4的人APRIL残基的表位。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本上结合一种包含来自CD环(例如连接β-折叠片C和D的环),GH环(例如连接β-折叠片G的环的表位和H),或两者的一个或多个APRIL残基的表位。

[0691] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一个或多个,例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或全部,如表7所定义的人APRIL区域内的残基。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种表位,该表位包含一个或多个,例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或全部来自表7的人APRIL残基。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种表位,该表位重叠一种包括或包含全部来自表7的人APRIL残基的表位。

[0692] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一个或多个,例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或更多,如表8所定义的人APRIL区域内的残基。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种表位,该表位包含一个或多个,例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或全部来自表3的人APRIL残基。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种表位,该表位重叠一种包括或包含全部来自表8的人APRIL残基的表位。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种包含来自两个单体的APRIL残基的表位,例如一个或

多个如表8所示的来自单体A和单体B的残基。

[0693] 在一个实施方案中,所述抗体分子是IgG抗体分子,例如包含一种IgG的重链恒定区,例如选自IgG1、IgG2(例如IgG2a)、gG3或IgG4,例如IgG2或IgG4。在一个实施方案中,所述抗体分子是IgG1抗体分子。在另一个实施方案中,所述抗体分子是IgG2抗体分子。在一个实施方案中,所述抗体分子包含一种κ或λ轻链的轻链恒定区。

[0694] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含Fc区。在一个实施方案中,Fc区包含一个或多个位于CH2和CH3结构域之间界面的突变(例如,以增加对新生儿受体FcRn的结合亲和力和/或抗体分子的半衰期)。在一个实施方案中,Fc区包含一个或多个突变,例如一个或多个(例如,2、3、4、6或全部)选自T250Q、M252Y、S254T、T256E、M428L、H433K、N434F的突变,或任何IgG1的组合。在一个实施方案中,Fc区包含一个或多个人IgG1或IgG2的第233-236或322位的突变,或一个或多个人IgG4的第327,330或331位的取代(例如以降低补体依赖性细胞毒性(CDC))。在一个实施方案中,Fc区包含一个或多个(例如2、3、4、6、7或全部)选自E233P、L234V、L235A、G236、K322A、A327G、A330S、P331S或其任何组合的突变。

[0695] 在一个实施方案中,所述抗体分子是人源化抗体分子,例如表5所描述的,例如包含一个或多个衍生自人框架种系序列的框架区。

[0696] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含两个重链可变区和两个轻链可变区。在一个实施方案中,所述抗体分子是Fab、F(ab′)2、Fv、Fd或单链Fv片段(scFv)。

[0697] 本发明的特征在于一种组合物,例如药物组合物,其包含本发明所述的抗体分子。在一个实施方案中,所述组合物还包含药学上可接受的载体。

[0698] 在一个方面,本发明一种编码本发明所述描述的抗体分子的一种重链可变区(VH),一种轻链可变区(VL)或两者的核酸分子。

[0699] 一方面,本发明的特征在于一种包含本发明所述的核酸分子的载体。

[0700] 一方面,本发明的特征在于一种包含本发明描述的核酸分子或载体的细胞,例如一种分离的细胞。

[0701] 一方面,本发明的特征在于一种包含本发明所述的抗体分子的试剂盒和使用抗体分子的说明。

[0702] 一方面,本发明的特征在于一种包含本发明所述的抗体分子的容器。

[0703] 一方面,本发明的特征在于一种生产抗APRIL抗体分子的方法,所述方法包括在允许产生抗体分子的条件下培养本发明所述的细胞,从而产生抗体分子。

[0704] 在一个实施方案中,该方法进一步包括分离的抗体分子。

[0705] 在一个方面,本发明的特征在于一种用于治疗IgA肾病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本发明所述的抗体分子或组合物,从而治疗IgA肾病。

[0706] 在一个实施方案中,所述抗体分子静脉内施用于受试者。

[0707] 在一个实施方案中,所述抗体分子以0.1mg/kg和50mg/kg之间的一定剂量施用于受试者,例如0.2mg/kg和25mg/kg之间,0.5mg/kg和10mg/kg之间,0.5mg/kg和5mg/kg之间,0.5mg/kg和3mg/kg之间,0.5mg/kg和2.5mg/kg之间,0.5mg/kg和2mg/kg之间,0.5mg/kg和1.5mg/kg之间,0.5mg/kg和1mg/kg之间,1mg/kg和1.5mg/kg之间,1mg/kg和2mg/kg之间,1mg/kg和2.5mg/kg之间,1mg/kg和3mg/kg之间,1mg/kg和2.5mg/kg之间,或1mg/kg和5mg/kg之间。

[0708] 在一个实施方案中,所述抗体分子以10mg至1000mg之间的固定剂量施用于受试者,例如10mg和500mg之间,10mg和250mg之间,10mg和150mg之间,10mg和100mg之间,10mg和50mg之间,250mg和500mg之间,150mg和500mg之间,100mg和500mg之间,50mg和500mg之间,25mg和250mg之间,50mg和150mg之间,50mg和100mg之间,100mg和150mg之间,在100mg和200mg之间,或150mg和250mg之间。

[0709] 在一个实施方案中,所述抗体分子每周一次,每周两次,每两周一次,每三周一次,每四周一次,每八周一次,每月一次,每两个月一次或每三个月一次施用于受试者。

[0710] 在一个实施方案中,所述抗体分子的施用降低了外周组织中的IgA水平,例如在血清,粘膜组织,骨髓或任何组合中。

[0711] 在一个实施方案中,所述抗体分子的施用降低了IgA1的水平。在一个实施方案中,所述抗体分子的施用降低聚合形式(pIgA1)中IgA1的水平。在一个实施方案中,所述抗体分子的施用使用O-联糖基化变体(例如,CH1铰链区中半乳糖的异常或减少的组成)降低IgA1的水平。

[0712] 在一个实施方案中,所述方法还包括确定来自受试者的外周组织样品中IgA的水平,例如选自血清,粘膜组织或骨髓。

[0713] 在一个实施方案中,所述方法进一步包括向受试者施用第二种IgA肾病治疗。在一个实施方案中,第二种疗法选自一种血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂,一种血管紧张素受体阻断剂(ARB),ω-3脂肪酸,一种免疫抑制剂(例如皮质类固醇,例如泼尼松),他汀,霉酚酸吗啉乙酯或其任何组合。

[0714] 一方面,本发明的特征在于一种治疗糖尿病肾病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本发明所述的抗体分子或组合物,从而治疗糖尿病肾病。

[0715] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本发明所述的抗体分子或组合物,从而治疗癌症。

[0716] 在一个实施方案中,所述癌症是血液学癌症。在一个实施方案中,所述血液学癌症选自B细胞非霍奇金淋巴瘤,慢性淋巴细胞白血病(CLL),霍奇金淋巴瘤,多发性骨髓瘤,瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症或淋巴浆细胞性淋巴瘤。在一个实施方案中,所述癌症是多发性骨髓瘤。

[0717] 一方面,本发明的特征在于一种治疗免疫增殖性病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本发明所述的抗体分子或组合物,从而治疗免疫增殖性病症。

[0718] 在一个实施方案中,免疫增殖性疾病是单克隆IgA高球蛋白血症。

[0719] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗血管炎的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本发明所述的抗体分子或组合物,从而治疗血管炎。

[0720] 在一个实施方案中,所述血管炎是肾血管炎。在一个实施方案中,所述血管炎是IgA相关性血管炎(例如过敏性紫癜)或链球菌后肾小球肾炎。

[0721] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗自身免疫病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本发明所述的抗体分子或组合物,从而治疗自身免疫病症。

[0722] 在一个实施方案中,所述自身免疫病症选自类风湿性关节炎,系统性红斑狼疮,线性IgA大疱性疾病(例如线性免疫球蛋白A(IgA)皮肤病)或IgA介导的大疱性表皮松解症(EBA)。

[0723] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗IgA天疱疮的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本发明所述的抗体分子或组合物,从而治疗IgA天疱疮。

[0724] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗乳糜泻的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本发明所述的抗体分子或组合物,从而治疗乳糜泻。

[0725] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗酒精性肝硬化的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本发明所述的抗体分子或组合物,从而治疗酒精性肝硬化。

[0726] 一方面,本发明的特征在于一种降低细胞中或受试者中IgA水平的方法,所述方法包括使所述细胞或受试者接触,或向有需要的受试者施用有效量的本发明所述的抗体分子或组合物,从而降低IgA水平。

[0727] 在一个实施方案中,所述抗体分子静脉内施用于受试者。

[0728] 在一个实施方案中,所述抗体分子以在0.1mg/kg和50mg/kg之间的一定剂量施用于受试者,例如0.2mg/kg和25mg/kg之间,0.5mg/kg和10mg/kg之间,0.5mg/kg和5mg/kg之间,0.5mg/kg和3mg/kg之间,0.5mg/kg和2.5mg/kg之间,0.5mg/kg和2mg/kg之间,0.5mg/kg和1.5mg/kg之间,0.5mg/kg和1mg/kg之间,1mg/kg和1.5mg/kg之间,1mg/kg和2mg/kg之间,1mg/kg和2.5mg/kg之间,1mg/kg和3mg/kg之间,1mg/kg和2.5mg/kg之间,或1mg/kg和5mg/kg之间。

[0729] 在一个实施方案中,所述抗体分子以10mg至1000mg之间的固定剂量施用于受试者,,例如10mg和500mg之间,10mg和250mg之间,10mg和150mg之间,10mg和100mg之间,10mg和50mg之间,250mg和500mg之间,150mg和500mg之间,100mg和500mg之间,50mg和500mg之间,25mg和250mg之间,50mg和150mg之间,50mg和100mg之间,100mg和150mg之间,100mg和200mg之间,或150mg和250mg之间。

[0730] 在一个实施方案中,所述抗体分子每周一次,每周两次,每两周一次,每三周一次,每四周一次,每八周一次,每月一次,每两个月一次,每三个月一次施用。

[0731] 在一个实施方案中,所述抗体分子的施用降低了外周组织中的IgA水平,例如在血清,粘膜组织,骨髓或其任何组合中。

[0732] 在一个实施方案中,所述抗体分子的施用降低了IgA1的水平。在一个实施方案中,所述抗体分子的施用降低聚合形式(pIgA1)中IgA1的水平。在一个实施方案中,所述抗体分子的施用使用O-联糖基化变体(例如,CH1铰链区中半乳糖的异常或减少的组成)降低IgA1的水平。

[0733] 在一个方面,本发明的特征在于一种本发明所述的抗体分子或组合物在治疗或制造用于治疗本发明所述病症的药物中的用途。

[0734] 另一方面,本发明的特征在于本发明所述的抗体分子或用于治疗本发明所述病症的组合物。

[0735] 在一个方面,本发明的特征在于一种检测APRIL分子的方法为特征,所述方法包括使来自受试者的细胞或样品与本发明所述的抗体分子接触,从而检测APRIL分子。

[0736] 在一个实施方案中,所述抗体分子与可检测标记偶联。在一个实施方案中,APRIL分子在体外或离体检测。在另一个实施方案中,APRIL分子在体内被检测到。

[0737] 本发明预期任何一个或多个前述方面和/或实施例的所有组合,以及与详细描述和示例中阐述的任何一个或多个实施例的组合。

[0738] 本发明的组合物和方法的其它特征,目的和优点将从说明书和附图以及权利要求中显而易见。

[0739] 附图的简要说明

[0740] 图1A-1B描述了来自小鼠来源的杂交瘤的抗APRIL抗体谱。CD-1小鼠是对如所述重组多聚APRIL(人或小鼠)免疫的。来自抗APRIL血清阳性小鼠的脾细胞通过骨髓瘤融合永生化以产生杂交瘤。基于ELISA的筛选方法用于评估免疫球蛋白生成杂交瘤的条件培养基中存在的抗APRIL抗体。最初通过间接ELISA筛选细胞培养物上清液与靶标(APRIL)的结合以及关于阻断APRIL与重组可溶性人TNF受体TACI-Fc(阻断ELISA)相互作用的能力的功能活性。针对人和小鼠APRIL进行筛选以鉴定潜在的交叉反应性抗体。在可能的情况下,将免疫球蛋白浓度标准化至10μg/mL后,相对活性基于单点测量。用于最终尾静脉增强的APRIL免疫原以粗体标出。该概要表中未包括对人或小鼠APRIL缺乏阻断活性的杂交瘤衍生抗体(最初由该首过筛选测定中小于10%的受体阻断定义)。注意到选择杂交瘤的Ig同种型。

[0741] 图2A-2B描述了示例性抗-APRIL抗体的APRIL受体阻断活性。通过使用重组TACI-Fc作为可溶性受体的ELISA评估了从小鼠衍生的杂交瘤克隆纯化的选择性抗APRIL抗体的功能活性。测定包括两个步骤:1)用不同浓度的纯化的小鼠抗体预孵育APRIL;2)随后测量APRIL与固定的TACI-Fc的结合,如通过使用适当的第二抗体用于检测表位标记的APRIL的ELISA定量的。测量APRIL受体结合的干扰作为A450的损失。杂交瘤抗体用实心符号表示。对照和比较抗体由开放符号描述。Apry-1-1代表用作对照的小鼠特异性封闭抗体。人类中和抗体0201和1313同样用作对照并用于科学文献中描述的抗体的比较目的。所提供的数据代表用于评估抗体抑制(受体阻断)的测定和方法。图2A(人类APRIL);图2B(小鼠APRIL)。图3中报道了IC_{50}值。

[0742] 图3描述了选择的、纯化的小鼠衍生的抗APRIL抗体的活性概况。结合和阻塞活动从图2A-2B中总结的数据推断出来,并且基于抗体滴定的非线性回归和使用Graphpad Prism的3个参数曲线拟合。虚线表示没有活动。

[0743] 图4描述了在HEK293细胞中对APRIL介导的TACI信号传导的抑制。使用具有稳定转染的NF-κB报告子和瞬时转染的人APRIL受体TACI的293衍生细胞系评估人APRIL介导的受体活化的功能性抑制。使用HA标记的GCN4人类APRIL(R&D Systems)作为APRIL的来源。预先存在的mAb 1313(人类特异性,具有预先建立的阻断活性)用作阳性对照;使用小鼠特异性抗APRIL抗体Apry-1-1作为阴性对照。数据是用于评估小鼠衍生抗体的抗APRIL活性的正交,生物学相关测定的说明。

[0744] 图5描述了抗APRIL抗体与人APRIL的结合。通过间接ELISA测量选择的抗APRIL抗体的相对结合。如前所述,基于先前的杂交瘤筛选选择抗体是重组产生的(基于免疫球蛋白VH和VL基因测序)。HA标记的GCN4人类APRIL R&D Systems被用作APRIL的来源。使用三参数拟合通过非线性回归分析结合数据。为了比较目的,包括单克隆抗体1313,0201和Aprily-5;Apry-1-1被用作阴性对照。外推的EC 50值总结于图6中。

[0745] 图6描述了选择性抗APRIL抗体的相对结合亲和力。数据来源于间接ELISA(总结于图5)。虚线表示没有大约束力的活动。

[0746] 图7描绘了APRIL与TACI结合的抗体抑制。测定基于使用重组人APRIL(R&D Systems)和人TACI-Fc的阻断ELISA。使用四参数拟合通过非线性回归分析抑制。单克隆抗

体1313和0201用作对照和比较目的。使用非中和性抗APRILmAb Aprily-5作为阴性对照。

[0747] 图8描述了APRIL与BCMA结合的抗体抑制。测定基于使用重组人APRIL和人BCMA-Fc的阻断ELISA。参见图7的细节描述。

[0748] 图9描述了对人TACI-Fc和人BCMA-Fc两者的APRIL结合的抗体抑制。总结相对抑制活性。数据来源于图7-8中描述的使用4参数拟合抗体抑制曲线的非线性回归分析。在减去背景(0％抑制)后,将抑制％针对无抗体对照(100％抑制)标准化。由于测量的阻滞活性较差或零,因此虚线表示缺少计算的IC_{50}值。

[0749] 图10A-10B描述了APRIL物种交叉抗APRIL抗体的反应性。评估具有阻断活性的抗APRIL抗体(总结于图9中)阻断人和小鼠APRIL与人TACI-Fc和BCMA-Fc结合的能力。使用具有其他相同HA标记的GCN4N-末端融合物(R&D Systems)的重组小鼠和人APRIL作为受体配体。包含选择数据用于说明目的。抗体3530和3525证明了关于TACI-Fc受体阻断的任何跨物种活性(图10A)。关于APRIL与BCMA-Fc结合的类似交叉中和仅部分实现(图10B)。使用中和抗体1313(人类特异性)和抗体Apry-1-1(小鼠特异性)作为对照。封闭的符号,人APRIL;打开符号,小鼠APRIL。

[0750] 图11A-11Bdepict抗体APRIL介导的受体信号传导的抑制。瞬时转染全长人TNF家族受体TACI或BCMA全长cDNA表达载体后,使用HEK 293 NF-κB报道细胞系评估对APRIL受体介导的NF-κB细胞内信号传导的抑制。数据标准化为活性与无抗体治疗。Y轴显示的范围从0到1。在三种不同抗体浓度(0.08μg/mL,0.4μg/mL和10μg/mL)下测量对APRIL介导的受体信号传导的抑制。图11A显示了TACI介导的NFB信号传导的抑制作用;图11B显示BCMA介导的NF-κB信号传导的抑制。

[0751] 图12A-12B表示抗APRIL抗体在降低血清IgA水平中的体内效力。直接根据在实验室啮齿动物模型中施用中和抗-APRIL抗体后血清IgA水平的降低来评估抗APRIL抗体在体内调节IgA产生的适用性。为此目的,迄今用作评估体外抗APRIL抗体活性的对照的小鼠-APRIL特异性封闭抗体Apry-1-1(Adipogen)也用作测试抗体以证明概念验证。年龄匹配的雄性B6C3F1小鼠(6-10周龄)通过腹膜内每周两次给予20mg/kg抗体。共注射8周。使用注射用盐水作为阴性(赋形剂)对照(VC)。大约每12天通过ELISA单独监测血清同种型特异性免疫球蛋白水平(IgG,IgM和IgA)。图12A显示治疗对总血清IgA水平的影响;图。图12B显示了治疗与对照对血清中总免疫球蛋白水平的影响。数据表示单独测量的IgG+IgA+IgM水平的总和。

[0752] 图13描述了人和小鼠APRIL(分别为SEQ ID NOS:85和91)的序列比对。使用CLUSTALW测定可溶性APRIL的序列比对。氨基酸序列对应于SwissProt登录号075888(人)和Q9D777(小鼠)。

[0753] 图14描述了用于抗体靶向的示例性APRIL表位的结构定义。描绘了三聚体APRIL的空间填充模型。将由抗体分子靶向的示例性(空间限定的)区域以深灰色描绘并由箭头表示。该表位包括APRIL中桥连单体的位置。在注意到的这些位置上用相应的氨基酸差异强调小鼠和人类APRIL序列之间的差异。推定的N-糖基化位点(N124)以黑色标出并用箭头表示。

[0754] 图15描述了用于抗体靶向的示例性APRIL表位的结构定义。描绘了三聚体APRIL的带模型,并且以深灰色突出显示用于抗APRIL靶向的核心表位。

[0755] 图16描述了示例性抗APRIL抗体与人APRIL的结合。示例性抗APRIL抗体的相对结

合通过间接ELISA测量。外推的EC_{50}值总结于图17中。

[0756] 图17描述了示例性抗APRIL抗体的相对结合亲和力。数据来源于间接ELISA(总结于图16)。

[0757] 图18A-18B图解了APRIL介导的受体信号传导的抗体抑制。瞬时转染全长人TNF家族受体TACI(图18A)或BCMA(图18B)全长cDNA表达载体后,使用HEK 293NFκB报道细胞系评估对APRIL受体介导的NFκB细胞内信号传导的抑制。为了说明的目的显示了示例性的抗体。

[0758] 图19A-19B图解了APRIL与TNFSF受体TACI(图19A)和BCMA(图19B)结合的抗体抑制。测定基于使用重组人APRIL(R&D Systems)和人TACI-Fc的阻断ELISA。使用四参数拟合通过非线性回归分析抑制。图20中总结了IC 50值。

[0759] 图20描绘了APRIL与人TACI-Fc和人BCMA-Fc二者结合的抗体抑制(相对抑制活性的总结)。数据来源于图19所示的抗体抑制曲线的使用4参数拟合非线性回归分析。在减去背景(0％抑制)后,将抑制％针对无抗体对照(100％抑制)标准化。由于测量的不良或部分阻滞活性,Dashes表示缺乏计算的IC_{50}值。

[0760] 图21A-21B代表APRIL物种交叉阻断抗APRIL抗体的活性。通过ELISA评估抗APRIL抗体阻断人(图21A)和小鼠(图21B)APRIL与BCMA结合的能力。显示了先前确定的跨物种(小鼠和人)APRIL结合的示例性抗体(3833,4540,3530,3631和3732)的各自阻断活性。

[0761] 图22描绘了用于表位作图的人APRIL定点变体。APRIL被描述为三聚体。包含CRD2高亲和力受体结合位点的典型表位以深灰色描绘。氨基酸变化的位置用前面的野生型氨基酸编号和之后的突变(例如R233G代表233位精氨酸突变为甘氨酸)记录。

[0762] 图23A-23B描述了抗体4035(图23A)的局部表位作图(与参考抗体1313进行比较;参见图23B)。通过ELISA评估与人和小鼠变体结合的抗体。使用抗FLAG抗体从细胞培养基捕获FLAG-标记的APRIL。人APRIL变体被描述为空心条;小鼠APRIL变体被描述为实心条。

[0763] 图24A-24B描述了抗体2419的表位作图(图24A)(与参考抗体1313进行比较;参见图24B)。通过ELISA评估与人和小鼠变体结合的抗体。人APRIL变体被描述为空心条;小鼠APRIL变体被描述为实心条。

[0764] 图25A-25B描述了抗体3833(图25A)的表位作图(与参考抗体1313进行比较;参见图25B)。通过ELISA评估与人和小鼠变体结合的抗体。使用抗FLAG抗体从细胞培养基捕获FLAG-标记的APRIL。人APRIL变体被描述为空心条;小鼠APRIL变体被描述为实心条。

[0765] 图26描述了通过定点诱变的抗APRIL抗体的分化表位作图。人APRIL结合位点的主要特征通过APRIL内选择的氨基酸位点的定点诱变进行,然后通过ELISA评估抗体与这些变体的结合。为了说明的目的,显示了三种抗APRIL抗体4035(实心圆形),2419(实心正方形)和1313(空心三角形)的示例性数据。

[0766] 图27A-27B显示了示例性抗APRIL抗体与人APRIL的结合。抗体包括小鼠抗体4035(图27A)和2419(图27B)的人源化变体。示例性抗APRIL抗体的相对结合通过间接ELISA测量。为了比较目的,比较人源化抗APRIL抗体与亲本(非人源化)小鼠抗体。外推的EC_{50}值总结于图29A中。

[0767] 图28A-28B描述了人-鼠交叉反应抗体4540-063的人源化变体与人APRIL(图28A)和小鼠APRIL(图28B)的结合。示例性抗APRIL抗体的相对结合通过间接ELISA测量。为了比较目的,制备了亲本(非人源化)抗体的比较。外推的EC_{50}值概括于图29B中。

[0768] 图29A-29B显示了示例性抗APRIL抗体的相对结合亲和力。数据(EC_{50}值)由间接ELISA得到(总结于图27A-27B和图28A-28B)。图29A显示了基于2419和4035的示例性人源化抗APRIL抗体的相对结合亲和力。图29B显示交叉反应抗体4540及其人源化变体4540-063的相对结合亲和力。包括人类和小鼠APRIL的结合数据。

[0769] 图29C-29D描绘了通过ELISA测量的抗体2419-1406和4035-062对三聚体人APRIL的结合亲和力。通过APRIL与异亮氨酸拉链(GCN4)结构域的N端融合来稳定三聚体。为了比较的目的,显示了APRIL与人TACI-Fc的结合。

[0770] 在图29C中显示的结合曲线得到的EC_{50}值汇总与图29D。

[0771] 图30A-30B显示抗体抑制APRIL与亲代鼠来源抗体2419的人源化IgG2κ变体结合TNFSF受体TACI和BCMA。测定基于使用重组人APRIL(R&D Systems)和人TACI-Fc(图30A)或BCMA-Fc(图30B)的受体阻断ELISA。为了比较目的,包括嵌合抗人APRIL抗体4035的亲本嵌合2419(嫁接到人IgG1κ恒定区的小鼠VH-VL),以及嵌合抗人APRIL抗体4035.通过非线性回归分析抑制作用,使用四参数曲线拟合,归一化到100%活性(无抗体对照)。图33中总结了IC_{50}值。。

[0772] 图31A-31B图解了亲本抗体2419(IgG2κ)2419-0205和2419-1406的另外人源化变体和人源化变体(4035-062)对APRIL与TNFSF受体TACI(图31A)和BCMA(图31B)结合的抑制4035。人源化4035-062属于IgG1κ亚型。为了比较目的,包括嵌合非人源化小鼠来源的抗体4035和2419和1313。单克隆抗体1313是对照抗APRIL抗体。使用TACI-Fc和BCMA-Fc。图33中总结了IC_{50}值。

[0773] 图32A-32B图解了小鼠/人APRIL交叉中和抗体4540的人源化变体对APRIL与TNFSF受体TACI(图32A)和BCMA(图32B)的结合的抗体抑制。人源化抗体4540是IgG1κ亚型。为了比较的目的,包括亲本4540(非人源化嵌合体)和人源化4035-062(图30A-30B)。通过使用四参数曲线拟合的非线性回归来分析抑制作用,如图29A-29B和图30A-30B所示。图33中总结了IC_{50}值。

[0774] 图33描述了APRIL-受体结合的抗体抑制的IC_{50}值。IC_{50}值基于来自图30A-32B的数据的非线性回归分析。数据也归一化(相对活性)到亲本,小鼠衍生抗体2419。

[0775] 图34A-34B显示APRIL介导的受体信号传导的抗体抑制。瞬时转染全长人TNF家族受体TACI或BCMA cDNA表达载体后,使用HEK 293NFκB报道细胞系评估对APRIL受体介导的NFκB细胞内信号传导的抑制。数据标准化为无抗体对照(100%)。图34A显示了对TACI介导的NFκB信号传导的抑制。图34B显示BCMA介导的NFκB信号传导的抑制。

[0776] 图35描述了APRIL介导的受体信号传导的抗体抑制的近似IC_{50}值。数据从图34A-34B推断出来,基于使用可变斜率的非线性回归分析,抗体浓度对反应的三参数拟合。在该测定中,阴性抗体对照(无APRIL结合)未显示活性(数据未显示)。

[0777] 图36显示了对细胞因子TNFSF13家族的其他成员的APRIL抗体结合反应性的分析。使用一组选定的重组TNFSF相关细胞因子(Adipogen)来测试通过ELISA测定的抗体交叉反应性。专家组包括人类APRIL(具体目标)和结构相关的BAFF。为了说明的目的,包括示例性抗体。如所预测的,检测到抗APRIL抗体与人APRIL的强结合。然而,与BAFF和靶标以外的其他成员(人APRIL)的交叉反应性一般在检测背景(在此仅使用BSA和测定稀释剂,1x PBS对照)测量时基本上未检测到。使用先前鉴定的BAFF交叉反应抗体抗体4338作为阳性(BAFF反

应性)对照。还包括对照抗体单克隆抗体1313。

[0778] 图37A-37C描绘了在基于HEK293的测定和确认/二次筛选中,在4500多种异源表达的人膜蛋白的广泛阵列中,单克隆抗体2419-1406和单克隆抗体4035-062的最小蛋白质交叉反应性。蛋白质表达阵列设计的一个例子显示在图37A中。图37B-37C显示了12种蛋白质的确认/二级筛选。基于GFP的293细胞中12人膜蛋白的二级筛选阵列的表达水平显示在图37B-37C的左图中。结合到该相同阵列的抗体显示在图37B-37C的右图中。

[0779] 图38A描绘了基于人APRIL(氨基酸115-250)和小鼠2419的Fab区域的低分辨率X射线共结晶学数据的抗APRIL单克隆抗体2419与APRIL结合的分子接合。结构通过使用分子置换在蛋白质结构数据库中描述的小鼠APRIL。APRIL内的2419表位用箭头表示。还指出了单克隆抗体2419的可变重链和轻链。APRIL的结构被描述为三聚体。

[0780] 图38B描述了APRIL内的残基包含的2419表位的子集。2419表位的这种结构描述还突出显示了这样的事实,即2419与跨越APRIL的两个不同单体的非线性四元表位结合在此处描绘为单体A和单体B的较大三聚体复合物内。单体A上的表位和单体B上的表位被指示。2419表位与对APRIL介导的受体信号传导至关重要的高亲和力受体结合位点(CRD2)和较低亲和力受体结合位点(CRD1)基本重叠。概述并指出了CRD2受体结合位点和CRD1受体结合位点。

[0781] 图39A-39B描绘了使用Sypro-Orange®荧光扫描测定法测量的抗体单克隆抗体2419-1406和4035-062的热稳定性。图39B中列出了2419-1406和4035-062的热解链温度(Tm值)。

[0782] 图40A-40B描述了人源化FcRn转基因小鼠品系tg32。Tg32小鼠中单克隆抗体2419-1406和4035-062的PK谱,通过静脉内注射给予单一5mg/kg剂量的单克隆抗体2419-1406或单克隆抗体4035-062。在取出至20天的时间点后,通过ELISA测定血清中的抗体水平.PK值列于图40B中。

[0783] 图41描述了用单克隆抗体4540和单克隆抗体3833处理的小鼠中基础血清IgA水平的降低。将11周龄C57/BL6小鼠用20mg/kg的单克隆抗体4540或同种型对照抗体亚慢性给药(每周1次,通过ip注射)为期七周。总IgA的基础血清水平通过ELISA定量。绘制中位IgA水平;每组N=5只小鼠。

具体实施方式

[0784] 本发明在这里公开了所述抗体分子,该所述抗体分子以高亲和力和特异性结合于APRIL,例如人APRIL、小鼠APRIL或它们两者。有利的是,本发明在这里描述的几种所述抗体分子具有降低(例如抑制、阻断或中和)APRIL的一种或多种生物学活性的改善的能力。此外,本发明还提供了用于编码所述抗体分子的核酸分子、表达载体、宿主细胞、组合物(例如药物组合物)、试剂盒和用于制备所述抗体分子的方法。本发明在这里所公开的所述抗体分子和药物组合物能够被用于(单独的或者通过与其他药剂或者治疗形式进行组合)治疗、预防和/或诊断疾病和病症,例如与APRIL相关的疾病和病症,例如IgA肾病。

[0785] 定义

[0786] 如本发明在这里所使用的,冠词“一个”和“一种”是指冠词的语法对象中的一个或多于一个(例如至少一个)。

[0787] 除非上下文另有明确说明,否则术语“或”在本发明中用于表示术语“和/或”,并且可与术语“和/或”互换使用。

[0788] 术语“大约”和“大约”通常指的是根据测量的性质和精度而定的测量数量的可接受程度的误差。示例性的误差程度在给定数值或数值范围的20%以内,优选的在10%以内,并且更加优选的在5%以内。

[0789] 本发明在这里所公开的组合物和方法涵盖具有指定序列的多肽和核酸,或者具有与其基本上相同或相似的序列的多肽和核酸,其中所指的具有基本上相同或者相似的序列例如是与指定序列至少85%、90%、95%相同或者更高的序列。

[0790] 在氨基酸序列的上下文中,术语“基本上相同的”在本发明中用于指的是设计这样的第一氨基酸,所述第一氨基酸包含基本足够或者最少数目相同的氨基酸残基,其与第二氨基酸序列中的比对氨基酸残基是i)相同的或者ii)是可以保守取代的,使得第一氨基酸序列和第二氨基酸序列能够具有共同的结构域和/或共同的功能活性。例如,所述氨基酸序列含有与参考序列(例如本发明在这里说提供的序列)具有的至少大约85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或者99%的同一性的共同结构域的氨基酸序列。

[0791] 就核苷酸序列而言,在本发明中使用的术语“基本上相同的”涉及一种第一核苷酸序列,其包含足有或者最少数量的氨基酸,所述氨基酸与第二核苷酸序列中的比对核苷酸相同,使得第一核苷酸序列和第二核苷酸序列编码一种具有共同功能性=活性的多肽,或者使得第一核苷酸序列和第二核苷酸序列编码一种共同结构多肽结构域或者共同功能性多肽活性。例如,与参考序列具有至少大约85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的核苷酸序列,例如本发明所提供的序列。

[0792] 术语“功能变体”指的是具有与天然存在的序列基本相同的氨基酸序列,或者是由基本上相同的核苷酸序列编码的多肽,并且能够具有天然存在序列的一种或多种活性。

[0793] 序列之间同源性或序列同一性的计算(这些术语在本发明中可互换使用)按照下文所述进行。

[0794] 为了确定两个氨基酸序列或两个核苷酸序列之间的百分比同一性,对所述序列进行比对以达到最佳的比较目的(例如,可以将空位引入至第一氨基酸和第二氨基酸或核苷酸序列中的一个或者两个以达到最佳排列,同时可以忽略非同源序列以起到比对目的)。在一个典型的实施方案中,用于比较目的比对的参考序列的长度为至少30%,例如至少40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%参考序列的长度。然后对在相应氨基酸位置或核苷酸位置上的氨基酸残基或核苷酸进行比对。当第一序列中的位置被在第二序列中相应位置上的相同的氨基酸残基或核苷酸占据时,那么所述分子在该位置上具有同一性。

[0795] 在两个序列之间的百分比同一性是所述序列所共有的相同位置的数目的函数,考虑到空位数和每个空位的长度,需要引入他们进行两个序列的最佳比对。

[0796] 两个序列之间的序列比较和同一性百分比的确定可以通过使用数学算法来完成。在一些实施方案中,两个氨基酸序列的同一性百分比是使用Needleman和Wunsch((1970)J.Mol.Biol.48:444-453)运算法,使用Blossum 62矩阵或者PAM250矩阵和16、14、12、10、8、6、或4的缺口加权(gap weight)和1、2、3、4、5或6的长度加权(length weight)来确定,该运算法已包含于GCG软件包这种的GAP程序(可从www.gcg.com获得)中。在某些实施方案中,两个核苷酸序列的同一性百分比是使用GCG软件包(可从www.gcg.com获得)中的GAP程序,通

过使用NWSgapdna.CMP矩阵和40、50、60、70或者80的缺口加权(gap weight)和1、2、3、4、5或者6的长度加权(length weight)来测定。一组合适的参数(以及除非另有说明应该使用的参数)可以是具有缺口罚分(gap penalty)为12、缺口延伸罚分(gap extend penalty)为4并且移码缺口罚分(frameshift gap penalty)为5的Blossum 62计分矩阵。

[0797] 两个氨基酸或者核苷酸序列之间的同一性百分比可以通过使用加入了ALIGN程序(版本2.0)中的E.Meyers和W.Miller((1989)CABIOS,4:11-17)的算法,使用PAM120加权残基表,空位长度罚分为12,空位罚分为4进行测定。

[0798] 本发明所述的核酸和蛋白质序列可以用作“查询序列”来执行针对公共数据库的搜索,例如鉴定其他家族的成员或相关序列。这样的搜索可以使用Altschul等人(1990)J.Mol.Biol.215:403-10的NBLAST和XBLAST程序(版本2.0)来执行。BLAST核苷酸搜索可以用NBLAST程序(分值=100,字节长度=12)进行,以获得与本发明所述的核酸分子同源的核苷酸序列。可以用XBLAST程序(分值=50,字节长度=3)进行BLAST蛋白质搜索,以获得与本发明所述的蛋白质分子同源的氨基酸序列。为了获得用于比较目的的空位比对,可以使用例如Altschul等人,(1997)Nucleic Acids Res。25:3389-3402中所描述的Gapped BLAST。当使用BLAST和Gspped BLAST程序时,可以使用各自程序的缺省参数(例如,XBLAST和NBLAST)。请参阅www.ncbi.nlm.nih.gov。

[0799] 正如在本发明中所使用的,术语“在低严谨、中等严谨、高严谨或者非常高严谨的条件下杂交”描述了杂交和洗涤的条件。进行杂交反应的指导可见于Current Protocols in Molecular Biology,John Wiley&Sons,N.Y。(1989),6.3.1-6.3.6,在此将其引入作为参考。在该参考文献中描述了水性和非水性方法,并且所述两种方法均可以被使用。在本发明中所涉及的特异性杂交的条件如下所述:1)低严谨杂交条件为,大约45℃时在6X氯化钠/柠檬酸钠(SSC)中进行杂交,接着在至少50℃(低严谨条件中洗涤的温度可增加到55℃)的条件下在0.2X SSC,0.1%SDS中洗涤两次;2)中严谨杂交条件为,大约45℃时在6X SSC中进行杂交,接着在60℃的条件下在0.2X SSC,0.1%SDS中洗涤一次或多次;;3)高严谨杂交条件为,大约45℃是在6X SSC中进行杂交,接着在65℃的条件下在0.2X SSC,0.1%SDS中洗涤一次或多次;并且优选地,4)非常高严谨度的杂交条件为,65℃时在0.5M磷酸钠,7%SDS中进行杂交,接着在65℃的条件下在0.2X SSC,1%SDS中洗涤一次或多次。非常高严谨度的条件4)是合适的条件,并且其是应该被使用的条件,除非另有说明。

[0800] 应该理解的是,本发明所述的分子可以具有基本不影响其功能的附加的保守或非必需的氨基酸置换。

[0801] 术语“氨基酸”旨在涵盖所有分子,不论是天然的或者是合成的,所述分子同时包括氨基官能团和酸官能团二者并且能够被包含至天然存在的氨基酸的聚合物中。示例性的氨基酸包括天然存在的氨基酸;其类似物、衍生物和同系物;具有派生侧链的氨基酸类似物;以及所有上述物质中的任意一种的全部立体异构体。正如在本发明中所使用的,术语“氨基酸”包括D-或L-光学异构体和拟肽。

[0802] “保守的氨基酸取代”指的是其中氨基酸残基被具有相似侧链的氨基酸残基进行取代。在本领域中已经定义了具有相似侧链的氨基酸残基的家族。这些家族包括氨基酸,所述氨基酸具有碱性侧链(例如赖氨酸,精氨酸,组氨酸)、酸性侧链(例如天冬氨酸,谷氨酸)、不带电荷的极性侧链(例如甘氨酸,天冬酰胺,谷氨酰胺,丝氨酸,苏氨酸,酪氨酸,半胱氨

酸)、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)、β-分支侧链(例如苏氨酸,缬氨酸,异亮氨酸)和芳族侧链(例如酪氨酸,苯丙氨酸,色氨酸,组氨酸)。

[0803] 在本发明中交替使用的术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”(如果单链)指的是任意长度的氨基酸的聚合物。所述聚合物可以是直链或者支链的,它可以包含修饰的氨基酸,并也可以被非氨基酸中断。所述术语也包括已经被修饰的氨基酸聚合物;例如二硫键形成、糖基化作用、脂化作用、乙酰化作用、磷酸化作用或任何其它处理,例如与标记组分连接。所述多肽可以从天然来源中分离,也可以由原核生物或者真核生物通过重组技术来产生,或者可以是一种合成过程的产物。

[0804] 术语“核酸”、“核酸序列”、“核苷酸序列”或者“多核苷酸序列”和“多核苷酸”可互换使用。它们指任何长度的核苷酸的聚合形式,或者脱氧核糖核苷酸或者核糖核苷酸,或者类似物。多核苷酸可以是单链或双链,并且如果单链可以是编码链或非编码(反义)链。多核苷酸可能包含修饰的核苷酸,例如甲基化的核苷酸和核苷酸类似物。核苷酸的序列可以被非核苷酸的成分打断。多核苷酸可以在聚合后进行进一步修饰,例如通过与标记组分缀合。所述核酸可以是重组多核苷酸,或者是基因组、cDNA,半合成的或者合成来源的多核苷酸,它们或者不是天然存在的,或者以非天然排列方式与其他多核苷酸连接。

[0805] 正如在本发明中所使用的,术语“分离的”是指物质从其原始的或者天然的环境中移除(例如,天然环境,如果它是天然存在的话)。例如,存在于活动物中的天然存在的多核苷酸或者多肽不是分离的,而是通过人为干预将天然系统中某些或者全部共存物质分离的相同的多核苷酸或多肽则是分离的。这样的多核苷酸可以是载体的一部分和/或此类多核苷酸或多肽可以是组合物的一部分,并且仍然是分离的,因为这种载体或组合物并非是其自然环境的组成部分。

[0806] 正如在本发明中所使用的,术语“治疗”,例如IgA肾病,指的是患有疾病(例如IgA肾病)和/或经历疾病症状(例如IgA肾病)的受试者(例如人),在一个实施方案中,当对该受试者施用所述抗体分子时,与没有施用所述抗体分子相比该受试者将经受更少的严重症状和/或恢复得更快。在一个实施方案中,在治疗IgA肾病时,在对IgA肾病有效治疗后,肾活组织检查将显示出较少或者不存在IgA沉积,例如以肾系膜中的免疫复合物的形式。例如,在施用本发明所述的抗体分子后有效治疗IgA肾病后,使用免疫荧光或电子显微镜的诊断测定能够在受试者的生物样品中检测到较少的IgA沉积物。在治疗受试者的IgA肾病之后,其他测定,尿液测试、血液测试、碘酞酸酯清除测试或肾脏成像(例如超声波,X射线或膀胱镜检查)也可用于监测患者的治疗,或检测是否存在lgA肾病症状(例如减少存在(或者不存在))。所述治疗可以例如部分或完全减轻、改善、缓解、抑制或者减轻其严重程度和/或减少发病率,并任选地延迟疾病,例如lgA肾病的效果或症状、特征和/或起因的一种或多种表现的发作。在一个实施方案中,所述治疗是对不表现出某些病症的迹象例如IgA肾病的迹象,和/或表现出病症早期症状的受试者的治疗,例如肾病。在一个实施方案中,所述治疗指的是对表现出一种或多种已确定的病症迹象的受试者的治疗,例如IgA肾病。在一个实施方案中,所述治疗指的是对诊断为患有病症的受试者的治疗,例如IgA肾病。

[0807] 正如在本发明中所使用的,术语“预防”一种病症,例如IgA肾病,指的是如果受试者接受所述抗体分子,那么受试者(例如人)不太可能患有该病症,例如IgA肾病。

[0808] 下文进一步详细描述本发明的组合物和方法的各个方面。其他的定义在本发明的整个说明说中给出。

[0809] APRIL

[0810] APRIL(增殖诱导配体)也称为CD256、TNF-和APOL相关的白细胞表达配体2(TALL-2)或者TNF相关的死亡配体1(TRDL-1),是一种TNF家族细胞因子,该TNF家族细胞因子是由肿瘤坏死因子配体超家族成员13(TNFSF13)基因(也称为APRIL,TALL2或者ZTNF2)进行编码的。APRIL在许多生物过程中发挥作用,例如信号转导、细胞增殖调节和IgA类转换(Hahne等(1998)J.Exp.Med.188:1185-1190(1998);Castigliet al。Proc.Natl.Acad.Sci.USA 101:3903-3908(2004))。

[0811] APRIL在功能和结构上都与BAFF(B细胞激活因子F13B)相关,其也称为BLyS(B淋巴细胞刺激因子)。两种细胞因子都是参与调节先天和适应性免疫功能的关键因素。APRIL和BAFF均会结合淋巴细胞受体TACI(跨膜激活剂和CAML相互作用剂)和BCMA(B细胞成熟抗原)。APRIL和BAFF似乎是通过蛋白质-蛋白质的相互作用进行彼此异源相互作用。尽管APRIL和BAFF均具有生物化学(受体结合)、免疫学和甚至一些结构方面的重叠(例如,因为它涉及它们各自的受体结合结构域的三维拓扑结构),但是这两种细胞因子在结构和功能上都是不同的。APRIL结合生物学相关的硫酸乙酰肝素(作为硫酸乙酰肝素蛋白多糖存在于细胞的胞外基质中);而BAFF不会结合。这种相互作用针对促进APRIL的低聚状态具有一种关键的生物学功能,这与其与TACI的局部相互作用一致,其同样需要HSPGS以达到充分活性。与BAFF不同,所述BAFF作为增殖作用以及分化作用的B细胞的有效激活剂,APRIL针对B细胞表型的调节而言似乎起到更具特异性的功能,例如,因为它涉及IgA产生和IgA阳性浆细胞的分化/存活。因此,与靶向BAFF的其他免疫相关治疗剂(例如belimumab)或者主要靶向未成熟的或早期B细胞的CD20疗法(例如利妥昔单抗)相比,APRIL受体信号传导的靶向破坏预计会对B细胞稳态和总体免疫功能具有更少的微扰作用。APRIL也被证明在其他骨髓相关细胞和淋巴组织以及血液系统癌症(如骨髓瘤,慢性淋巴细胞性白血病(CLL))和实体瘤(如结肠癌,甲状腺癌和乳腺癌)中具有高水平表达。

[0812] 人类APRIL的示例性氨基酸序列和核苷酸序列被描述在,例如,在Hahne等。J.Exp。医学。188:1185-1190(1998);舒等人。J.Leukoc。生物学。65:680-683(1999);凯利等人。癌症研究60:1021至1027年(2000年);和Pradet-Baladeet al。EMBO J.21:5711-5720(2002)。

[0813] 下述说明书中提供了人APRIL的氨基酸序列(同种型α,也被称为“规范”序列(SEQ ID NO:85))。

[0814] ＞huAPRIL

[0815]
MPASSPFLLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALG
AVACAMALLTQQTELQSLRREVSRLQGTGGPSQNGEGYPWQS
LPEQSSDALEAWENGERSRKRRAVLTQKQKKQHSVLHLVPINA
TSKDDSDVTEVMWQPALRRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYS
QVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSMPSHPDRAYNS
CYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGFVKL

[0816] 某些人类APRIL的同种型是通过选择性剪接产生。

[0817] 同种型β具有下述氨基酸序列(SEQ ID NO:86):

[0818] ＞肿瘤坏死因子配体超家族成员13的sp|075888-2|TNF13_HUMAN同种型βOS＝Homo sapiens GN＝TNFSF13

[0819] MPASSPFLLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALG AVACAMALLTQQTELQSLRREVSRLQGTGGPSQNGEGYPWQS LPEQSSDALEAWENGERSRKRRAVLTQKQKNDSDVTEVMWQP ALRRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQV VSREGQGRQETLFRCIRSMPSHPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDI LSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGFVKL

[0820] 同种型β的序列与规范序列的区域别如下所示:SEQ ID NO:85的氨基酸113-129:KQHSVLHLVPINATSKD→N

[0821] 同种型γ具有下述氨基酸序列(SEQ ID NO:87):

[0822] ＞sp|075888-3|TNF13_HUMAN肿瘤坏死因子配体超家族成员13 OS的TNF13_HUMAN异构体γ＝Homo sapiens GN＝TNFSF13

[0823] MPASSPFLLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALG AVACAMALLTQQTELQSLRREVSRLQGTGGPSQNGEGYPWQS LPEQSSDALEAWENGERSRKRRAVLTQKQKKQHSVLHLVPINA TSKDDSDVTEVMWQPALRRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYS QVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSMPSHPDRAYNS CYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGL

[0824] 同种型γ的序列与规范序列的区域别如下所示:氨基酸244-249:缺失。

[0825] 同种型4具有下述氨基酸序列(SEQ ID No:88):

[0826] ＞sp|075888-4|肿瘤坏死因子配体超家族成员13的TNF13_HUMAN异构体4＝Homo sapiens GN＝TNFSF13

[0827] MPASSPFLLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALG AVACAMALLTQQTELQSLRREVSRLQGTGGPSQNGEGYPWQS LPEQHSVLHLVPINATSKDDSDVTEVMWQPALRRGRGLQAQG YGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLF RCIRSMPSHPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNL SPHGTFLGFVKL

[0828] 同种型4的序列与规范序列的区域别如下所示:氨基酸86-113:缺失。

[0829] 同种型TWE-PRIL具有下述氨基酸序列(SEQ ID NO:89):

[0830] ＞sp|043508-2|肿瘤坏死因子配体超家族成员12 OS的TNF12_HUMAN异构体TWE-PRIL＝Homo sapiens GN＝TNFSF12

[0831] MAARRSQRRRGRRGEPGTALLVPLALGLGLALACLGLLLA VVSLGSRASLSAQEPAQEELVAEEDQDPSELNPQTEESQDPAPF LNRLVRPRRSAPKGRKTRARRAIAAHYEVHPRPGQDGAQAGV

DGTVSGWEEARINSSSPLRYNRQIGEFIVTRAGLYYLYCQSSDA
LEAWENGERSRKRRAVLTQKQKKQHSVLHLVPINATSKDDSDV
TEVMWQPALRRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDV
TFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSMPSHPDRAYNSCYSAGVF
HLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGFVKL

[0832] 同种型5具有下述氨基酸序列(SEQ ID NO:90):

[0833] >sp|075888-5|肿瘤坏死因子配体超家族成员13OS的TNF13_HUMAN异构体5=Homo sapiens GN=TNFSF13

MGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALLTQQTELQ
SLRREVSRLQGTGGPSQNGEGYPWQSLPEQHSVLHLVPINATS
[0834] KDDSDVTEVMWQPALRRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQ
VLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSMPSHPDRAYNSC
YSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGFVKL

[0835] 同种型5的序列与规范序列的区域别如下所示:氨基酸1-17:缺失;氨基酸87-114:缺失。

[0836] 对人APRIL的其他变体和可选序列进行的描述参见例如The MGC Project Team,Genome Res.14:2121-2127(2004);Ota等人、Nat.Genet.36:40-45(2004);以及Kelly等人,Cancer Res.60:1021-1027(2000)中的记载。

[0837] 正如在本发明中所使用的,当一种抗APRIL所述抗体分子结合或基本结合至人APRIL时,其结合或基本结合至人APRIL的一种或多种同种型,例如本发明所述的一种或多种人APRIL同种型。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合至具有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的人APRIL。

[0838] 对示例性的小鼠APRIL的氨基酸和核苷酸序列进行的描述参见例如Yu等Nat.Immunol.1:252-256(2000);Carninci等人,Science 309:1559-1563(2005);The MGC Project Team、Genome Res.14:2121-2127(2004);以及Bossenet等人,Biol Chem.281:13964-13971(2006)。

[0839] 小鼠APRIL同种型1(SEQ ID NO:91)的氨基酸序列提供如下。

[0840] >muAPRIL

MPASSPGHMGGSVREPALSVALWLSWGAVLGAVTCAVALL
IQQTELQSLRREVSRLQRSGGPSQKQGERPWQSLWEQSPDVLE
AWKDGAKSRRRRAVLTQKHKKKHSVLHLVPVNITSKADSDVT
[0841] EVMWQPVLRRGRGLEAQGDIVRVWDTGIYLLYSQVLFHDVTF
TMGQVVSREGQGRRETLFRCIRSMPSDPDRAYNSCYSAGVFHL
HQGDIITVKIPRANAKLSLSPHGTFLGFVKL

[0842] 小鼠APRIL同种型2(SEQ ID NO:92)的氨基酸序列提供如下。

[0843] MPASSPGHMGGSVREPALSVALWLSWGAVLGAVTCAVALL IQQTELQSLRREVSRLQRSGGPSQKQGERPWQSLWEQSPDVLE AWKDGAKSRRRRAVLTQKHKKKHSVLHLVPVNITSKDSDVTE VMWQPVLRRGRGLEAQGDIVRVWDTGIYLLYSQVLFHDVTFT MGQVVSREGQGRRETLFRCIRSMPSDPDRAYNSCYSAGVFHLH QGDIITVKIPRANAKLSLSPHGTFLGFVKL

[0844] 正如在本发明中所使用的,当抗APRIL所述抗体分子结合或基本至结合小鼠APRIL时,其结合或基本结合至小鼠APRIL的一种或多种同种型,例如本发明所述的小鼠APRIL的一种或多种同种型。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合至小鼠APRIL,所述小鼠APRIL具有SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:92或者它们两者的氨基酸序列。

[0845] 正如在本发明中所使用的,当抗APRIL所述抗体分子不结合至小鼠APRIL或基本上不结合小鼠APRIL时,它不结合或基本上不结合小鼠APRIL的一种或多种同种型,例如一种或多种本发明在这里所描述的小鼠APRIL的同种型。在一个实施方案中,所述抗体分子不结合或基本不结合具有SEQ ID NO:91或者SEQ ID NO:92氨基酸序列的小鼠APRIL。在典型的实施方案中,所述抗体分子不结合或基本不结合具有SEQ ID NO:91氨基酸序列的小鼠APRIL和具有SEQ ID NO:92氨基酸序列的小鼠APRIL。

[0846] 示例性的人和小鼠APRIL蛋白质(分别为SEQ ID NO:85和SEQ ID NO:91)的序列比对见图13所示。

[0847] 表位

[0848] 本发明所述的抗体分子可以结合至APRIL(例如人APRIL、小鼠APRIL或它们二者)上的表位。例如,本发明在这里所描述的一种所述抗体分子结合的表位可以包括本发明所述的一个或多个表位接触点。

[0849] 在一个实施方案中,所述抗体分子接触(例如结合或基本结合至)一个或多个残基,或者一个或多个区域,所述残基或者区域例如是在表3-4或者表6-8中任意一个所描述的,或者图14、22、23A-23B、24A-24B、25A-25B或者38A-38B中任意一个所描述的。

[0850] 在一个实施方案中,所述抗体分子与表3所示的一个或多个氨基酸残基(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或者全部)进行接触(例如,结合或者实质上结合)。在一个实施方案中,所述抗体分子与表3中所示的所有的氨基酸残基进行(例如,结合或基本结合)。例如,本发明所描述的所述抗体分子可以与表3中所示的氨基酸残基进行接触,以包括结合两种APRIL单体的方式(例如,如表3中A相对于B的位置所示)。虽然不希望受任何理论的束缚,但我们相信在一个实施方案中,表3中所示的至少某些氨基酸残基有助于在APRIL与TACI的CDR2结构域之间的高亲和力相互作用。在一个实施方案中,在表3中的一个或多个氨基酸残基与本发明所述的抗体分子进行接触会抑制或基本上抑制APRIL与TACI的结合。

[0851] 在表3中显示了可以与本发明所述的抗APRIL所述抗体分子进行结合的示例性人APRIL氨基酸残基。在图14中描述了所述表位(例如,在空间上和构象上定义的)的结构表示。

[0852] 表3.结合抗APRIL抗体的示例性人APRIL氨基酸残基(基于SEQ ID NO:85的氨基酸编号)

[0853]

单体	氨基酸位置	氨基酸
A	130	Asp
A	131	Ser
A	132	Asp
A	174	Val
A	175	Thr
A	176	Phe
A	177	Thr
A	178	Met
A	179	Gly
A	180	Gln
A	181	Val
A	192	Thr
A	195	Arg
A	196	Cys

[0854]

A	197	Ile
A	200	Met
A	201	Pro
A	202	Ser
A	208	Tyr
A	230	Pro
A	231	Arg
A	232	Ala
A	241	His
B	170	Leu
B	205	Asp
B	206	Arg

[0855] 在另一个实施方案中,所述抗体分子与表4所示的一个或多个氨基酸残基(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10或者全部)进行接触(例如,结合或基本结合)。在另一个实施方案中,所述抗体分子与表4中所示的所有氨基酸残基进行接触(例如,结合或基本结合)。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合至在APRIL上的C-D环(例如,所述连接-片C和D的环)、G-H环(例如,所述连接-片G和H的环)或者他们二者。

[0856] 在附图15中给出了所述表位的结构(空间)表示(在本发明中有时称为“核心区域”)。如附图15所示,每个APRIL蛋白质分子在β-“果冻卷”(jelly-roll)拓扑结构中包含两个填充的反向平行的八链β-片(A至G)、一个内层以及一个外层。这些B片通过环进行连接,其也定义了(基于二级结构定义)一种期望的表位。尽管不希望收到理论的束缚,但人们认为由于这些位置/结构定义了一种与APRIL和TACI的CRD2结构域的关键相互作用的子集,所

以可以实现APRIL通过这种抗体与TACI结合的最佳抑制。

[0857] 表4.与抗APRIL抗体结合的示例性人APRIL氨基酸残基(基于SEQ ID NO:85的氨基酸编号)

[0858]

氨基酸位置	氨基酸
174	Val
175	Thr
176	Phe
177	Thr
178	Met
179	Gly
180	Gln
181	Val
230	Pro
231	Arg
232	Ala

[0859] 在另一个实施方案中,所述抗体分子不结合在人APRIL(例如SEQ ID NO:85)上的Asp129、Arg233或HIS203中的一个、两个或者全部。例如,在这些位置上的一个或者多个突变,例如Asp129Ala、Arg233Asn、His203Asp或其任意组合都不会降低或者基本上降低所述抗体分子对人APRIL的结合亲和力,或所述抗体分子对人类APRIL活性的抑制作用(例如APRIL与TACI结合的中和)。

[0860] 在另一个实施方案中,所述抗体分子通过位置105-114结合或基本结合人APRIL的一个或多个(例如2、3、4、5、6、7、8、9或者全部)残基(例如SEQ ID NO:85),和/或通过位置96-105结合或基本结合小鼠APRIL的一个或多个(例如2、3、4、5、6、7、8、9或者全部)残基。

[0861] 在另一个实施方案中,所述抗体分子接触(例如结合或基本结合)在表7中所示的一种或多种(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或者全部)氨基酸残基。在另一个实施方案中,所述抗体分子接触(例如,结合或基本上结合)在表7中所示的所有氨基酸残基。

[0862] 表7.与抗-APRIL抗体(基于SEQ ID NO:85的氨基酸编号)结合的示例性人APRIL氨基酸残基

[0863]

氨基酸位置	氨基酸
132	Asp
170	Leu
175	Thr
176	Phe
177	Thr
178	Met
181	Val
192	Thr
195	Arg

197	Ile
205	Asp
206	Arg
208	Tyr
228	Iso
230	Pro
231	Arg
232	Ala
241	His

[0864] 在一个实施方案中,所述抗体分子与表7所述的一种或多种氨基酸进行结合,所述抗力分子例如具有任意的单克隆抗体2419,2419-0105,2419-0205,2419-0206,2419-019080,2419-0605,2419-0805,2419-0806,2419-1204,2419-1210,2419-1305,2419-1306,2419-1310或2419-1406的1、2、3、4、5或6个CDR。在另一个实施方案中,所述抗体分子与小鼠APRIL进行结合,所述抗体分子例如是一种人类特异性、抗APRIL所述抗体分子,其例如具有任何单克隆抗体2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406的1、2、3、4、5或6个CDR,当在小鼠APRIL内的一个或多个(例如,2、3、4或者全部)下述位置(小鼠APRIL编号适用)进行突变,例如下述位置:A120D,N224R,H163Q,K219I或者R181Q。在又一个实施方案中,所述抗体分子,例如人类特异性抗APRIL所述抗体分子,与在219位置上的赖氨酸(小鼠APRIL编号适用)突变为例如异亮氨酸(即K219I)时的小鼠APRIL进行结合,所述抗体分子例如具有任何单克隆抗体2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406的1、2、3、4、5或者6个CDR。

[0865] 在一个实施方案中,所述抗体分子与一个或多个(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、或者全部)个表6中所示人APRIL的氨基酸残基进行接触(例如,结合或者基本结合)。在一个实施方案中,所述抗体分子是本发明所述的抗体分子,例如单克隆抗体2218、2419、2621、2622、3125、3327、3525、3530、4035、3934、3833、3631、3732、4338、4540或者4237。

[0866] 在一个实施方案中,所述抗体分子与一个或多个(例如2、3、4、5、6、7、8、9或者全部)人APRIL的氨基酸残基进行接触(例如,结合或基本结合),其选自D132、V174、F176、V181、Q190、R195、R206、Y208、I228或者N237。在一个实施方案中,所述抗体分子与一个或多个(例如,2、3、4、5或者全部)人APRIL的氨基酸残基进行接触(例如结合或基本结合),其选自V174、F176、Q190、R195、R206或Y208。在一个实施方案中,所述抗体分子与一个或多个((例如2、3或者全部)人APRIL的氨基酸残基接触(例如结合或基本结合),其选自F176、V181、QI90或I228。在一个实施方案中,所述抗体分子与一个或多个(例如2个或者全部)人APRIL的氨基酸残基进行接触(例如结合或基本结合),其选自V174、R206或Y208。

[0867] 在一个实施方案中,所述抗体分子不与表6中所示的至少一个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或者20)人APRIL的氨基酸残基进行接触(例如,不结合或者基本上不结合)。在一个实施方案中,所述抗体分子指的是本发明在这里所述的抗

体分子,例如单克隆抗体抗体2218、2419、2621、2622、3125、3327、3525、3530、4035、3934、3833、3631、3732、4338、4540或者4237。

[0868] 在一个实施方案中,所述抗体分子不与一个或多个(例如,2、3、4、5、6或者全部)人APRIL的氨基酸残基进行接触(例如不结合或基本上不结合),其选自F176、V181、Q190、S226、I228、Y208或者N237。在一个实施方案中,所述抗体分子不与一个或多个(例如,2、3或者全部)人APRIL的氨基酸残基进行接触(例如,不结合或基本上不结合),其选自V181、S226、I228或者N237。在一个实施方案中,所述抗体分子不与选自Y208或者N237的人APRIL的氨基酸残基的一个或者他们二者进行接触(例如,不结合或基本上不结合)。在一个实施方案中,所述抗体分子不与一个或多个(例如,2、3或者全部)人APRIL的氨基酸残基进行接触(例如不结合或基本上不结合),其选自F176、V181、Q190或N237。

[0869] 在一个实施方案中,所述抗体分子与一个或多个(例如,2、3、4、5或者全部)人APRIL的氨基酸残基进行接触(例如结合或基本结合),其选自V174、F176、Q190、R195、R206或者Y208;并且不与选自V181、S226、I228或者N237的人APRIL的一个或多个(例如2、3或者全部)氨基酸残基接触(例如,不结合或基本上不结合)。在一个实施方案中,所述抗体分子与选自V174或R206的人APRIL的一个或者两个氨基酸残基接触(例如结合或基本结合);并且不与选自V181或N237(以及任选的S226)的人APRIL的一个或者两个氨基酸残基进行接触(例如,不结合或基本上不结合)。在一个实施方案中,所述抗体分子包含单克隆抗体4035的一个或多个(例如,两个或者三个)重链CDR、一个或多个(例如,两个或者三个)轻链CDR,或者它们二者。在一个实施方案中,所述抗体分子包含单克隆抗体4035的重链可变区域、轻链可变区域或者它们二者。在一个实施方案中,所述单克隆抗体4035是人源化的抗体分子。

[0870] 在一个实施方案中,所述抗体分子与选自F176、V181、Q190或I228的人APRIL的一个或多个(例如,2、3或者全部)氨基酸残基进行接触(例如结合或基本结合);并且不与选自Y208或N237的人APRIL的一个或者两个氨基酸残基进行接触(例如,不结合或基本不结合)。在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL的氨基酸残基I228进行接触(例如,结合或基本结合);并且不与选自Y208或者N237的人类APRIL的一个或者两个氨基酸残基进行接触(例如,不结合或者基本不结合)。在一个实施方案中,所述抗体分子包含单克隆抗体2419的一个或多个(例如,两个或者三个)重链CDR、一个或多个(例如,两个或者三个)轻链CDR或它们二者。在一个实施方案中,所述抗体分子包含单克隆抗体2419的重链可变区域、轻链可变区域或它们两者。在一个实施方案中,所述单克隆抗体2419是人源化抗体分子。

[0871] 在一个实施方案中,所述抗体分子与选自V174、R206或Y208的人APRIL的一个或多个(例如,2个或者全部)氨基酸残基进行接触(例如结合或基本结合);并且不与选自F176、V181、Q190或者N237的人APRIL的一个或多个(例如,2、3或者全部)氨基酸残基接触(例如,不结合或基本上不结合)。在一个实施方案中,所述抗体分子与选自V174或者R206的人APRIL的一个或者两个氨基酸残基进行接触(例如结合或基本结合);并且不与选自F176、V181、Q190或者N237的人APRIL的一个或多个(例如,2、3或者全部)氨基酸残基进行接触(例如,不结合或基本上不结合)。在一个实施方案中,所述抗体分子包含单克隆抗体3833的一个或多个(例如,两个或者三个)重链CDR、一个或多个(例如,两个或者三个)轻链CDR或者它们二者。在一个实施方案中,所述抗体分子包含单克隆抗体3833的重链可变区域、轻链可变区域或者他们两者。在一个实施方案中,所述单克隆抗体3833是人源化抗体分子。

[0872] 在一个实施方案中,所述表位与CRD2受体结合位点重叠。在一个实施方案中,所述表位是非线性表位,例如起可跨越单体界面。在一个实施方案中,所述表位位于一种与TACI和BCMA受体阻断二者相关的区域中。

[0873] 在一个实施方案中,所述抗体分子与选自V133、V181、E185、Q187、G188、R189,Q190、E191、T192、R195、H218、、L219、H220、S226、I228、P230的人APRIL的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或者全部)氨基酸残基(位于单体A中)进行接触。在一个实施方案中,所述抗体分子与选自V121,I123,Q139,P140,A141,L142,N237,S239,P240或H241的人APRIL的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9或者全部)氨基酸残基(位于单体B中)进行接触(例如结合或基本结合)。在一个实施方案中,所述抗体分子与一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或者全部)人类APRIL的氨基酸残基进行接触(例如,结合或者基本结合),所述人APRIL选自V133、V181、E185、Q187、G188、R189、Q190、E191、E195、E191、T192、R195、H218、L219、H220、S226、I228、P230(位于单体A中);V121、I123、Q139、P140、A141、、L142、N237、S239、P240或者H241(位于单体B中)。

[0874] 在一个实施方案中,所述抗体分子与选自V181、Q190、T192和I228(位于单体A中)的人APRIL的氨基酸残基的一个或多个(例如,2、3或者全部)进行接触(例如结合或基本结合)。在一个实施方案中,所述抗体分子与选自A141或者H241(位于单体B中)的人APRIL的一个或者两个氨基酸残基进行接触(例如,结合或基本结合)。在一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL的一个或多个(例如,2、3、4、5或者全部)氨基酸残基进行接触(例如,结合或基本结合),所述人APRIL选自V181、Q190、T192和I228(位于单体A中)A141或者H241(位于单体B中)。

[0875] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含单克隆抗体2419的一个或多个(例如,两个或者三个)重链CDR、一个或多个(例如,两个或者三个)轻链CDR或者它们二者。在一个实施方案中,所述抗体分子包含单克隆抗体2419的重链可变区域、轻链可变区域或者它们二者。在一个实施方案中,所述单克隆抗体2419是人源化抗体分子。

[0876] 在一个实施方案中,所述表位包含人APRIL的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或者全部)氨基酸残及,所述人APRIL选自V133、V181、E185、Q187、G188、R189、Q190、E191、T192、R195、H218、L219、H220、S226、I228、P230(位于单体A中);V121、I123、Q139、P140、A141、L142、N237、S239、P240或者H241(位于单体B中)。在一个实施方案中,所述表位包含一个或多个(例如,2、3、4、5或者全部)人APRIL的氨基酸残基,所述人APRIL选自V181、Q190、T192和I228(位于单体A中);A141或者H241(位于单体B中)。

[0877] 在一个实施方案中,该表位的结构表征如附图38B中所示。在一个实施方案中,所述表位包含在表8中所示的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20,21、22、23、24、25或者全部)氨基酸残基。

[0878] 在一个实施方案中,所述抗体分子与在表3-4或7-8任一个中所示的所有氨基酸残基进行接触(例如,结合或基本结合)。在一个实施方案中,所述表位包含在表3-4或7-8任一个中所示的全部氨基酸残基,或者所述表位是由表3-4或者7-8任一个中所示的全部氨基酸残基组成。

[0879] 在一个实施方案中,所述抗体分子具有本发明所述的一种或多种以下性质,例如以下特征的一项或多项(例如,两项、三项或者全部):(i)与人APRIL结合或基本结合;(ii)与小鼠APRIL结合或基本结合;(iii)抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL、小鼠APRIL或者它们二者)与TACI(例如,人TACI、小鼠TACI或者它们二者)的结合;或者(iv)抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL、小鼠APRIL或者它们二者)与BCMA(例如,人BCMA、小鼠BCMA或者它们二者)的结合。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合小鼠APRIL。在另一个实施方案中,所述抗体分子不结合小鼠APRIL,或者以低亲和力结合小鼠APRIL。

[0880] 抗体分子

[0881] 本本发明在这里公开了一种抗体分子,该抗体分子结合APRIL,例如本发明所述的一种APRIL分子。

[0882] 正如在本发明中所使用的,术语“所述抗体分子”指的是一种蛋白质,例如一种免疫球蛋白链或其片段,其包含至少一个免疫球蛋白可变结构域序列。术语“抗体分子”包括,例如抗体的全长、成熟抗体以及抗原结合片段。例如,所述抗体分子可以包括一种重链(H)可变结构域序列(本发明缩写为VH)以及一种轻链(L)可变结构域序列(本发明缩写为VL)在另一个实施例中,所述抗体分子包含两个重链(H)可变结构域序列和两个轻链(L)可变结构域序列,从而形成两个抗原结合位点,例如Fab、Fab′、F(ab′)2、Fc、Fd、Fd′、Fv、单链抗体(例如scFv)、单可变结构域抗体、双抗体(Dab)(二价和双特异性)以及嵌合(例如人源化)抗体,其可以通过使用重组DNA技术修饰完整抗体或合成的抗体来产生。这些功能性抗体片段保留了与其各自的抗原或受体选择性结合的能力。所述抗体和抗体片段可以来自任何类别的抗体,包括但不限于IgG、IgA、IgM、IgD和IgE,以及来自抗体的任何亚类(例如IgG1、IgG2、IgG3和IgG4)。所述抗体分子可以是单克隆抗体分子或多克隆当体分子。所述抗体分子也可以是人的、人源化的、CDR嫁接的或体外产生的抗体。所述抗体分子可以具有选自例如IgG1、IgG2、IgG3或者IgG4的重链恒定区域。所述抗体分子还可以具有一种选自例如κ或λ的轻链。术语“免疫球蛋白”(Ig)在本发明中可与术语“抗体”互换使用。

[0883] 抗原结合片段的实施例包括:(i)Fab片段,一种由VL、VH、CL和CH1结构域构成的单价片段;(ii)F(ab′)2片段,一种包含通过铰链区域处的二硫键进行连接的两个Fab片段的二价片段;(iii)一种由VH和CH1结构域构成的Fd片段;(iv)一种由抗体单臂的VL和VH结构域构成的Fv片段,(v)一种双抗体(dAb)片段,其由VH结构域构成;(vi)一种骆驼或者骆驼化的可变区域;(vii)一种单链Fv(scFv),参见例如,Bird等人,(1988)Science 242:423-426;以及Huston等人,(1988)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85:5879-5883);(viii)一种单结构域抗体。上述这些抗体片段可以使用任何合适的方法获得,包括本领域技术人员已知的某些常规技术,并且可以按照与完整抗体相同的方式对这些片段进行实用性筛选。

[0884] 术语“抗体”包括完整分子及其功能片段。所述抗体的恒定区域可以被改变,例如突变,从而对所述抗体的特性进行修饰(例如,增加或减少一种或多种:Fc受体结合、抗体糖基化、半胱氨酸残基数目、效应细胞功能或者补充功能)。

[0885] 所述抗体分子可以是单链抗体。一种单链抗体(scFv)可以是工程化的单链抗体(scFv)(参见例如Colcher,D等人,(1999)Ann NY Acad Sci 880:263-80;和Reiter,Y。(1996)Clin Cancer Res 2:245-52)。所述单恋抗体可以被二聚化或多聚化,用以产生一种多价抗体,所述u多价抗体具有针对相同靶蛋白的不同表位的特异性。

[0886] 本发明在这里所公开的所述抗体分子也可以是单结构域抗体。所述单结构域抗体可以包括一种抗体,所述抗体的互补决定区域是单结构域多肽的一部分。对应实施例包括但不限于重链抗体、天然缺乏轻链的抗体、衍生自常规4-链抗体的单结构域抗体、工程抗体以及单结构域支架,其不同于从抗体衍生的那些支架。所述单结构域抗体可以是本领域中任一种单结构域抗体或者任一将来的单结构域抗体。所述单结构域抗体可以来源于任何物种,包括但不限于小鼠、人、骆驼、美洲驼、鱼、鲨鱼、山羊、兔和牛。根据一些方面,所述单结构域抗体是天然存在的单结构域抗体,其已知为不含轻链的重链抗体。例如,这样的单结构域抗体公开于WO 94/04678中。为了清楚起见,这些来源于天然缺乏轻链的重链抗体的可变结构域在本发明中被称为VHH或纳米抗体,用以将其与四链免疫球蛋白的常规VH区域分开来。这样的VHH分子可以来源于骆驼科物种中产生的抗体,例如骆驼、美洲驼、单峰驼、羊驼和驮马。除骆驼科外,其他物种也可以产生天然的缺乏轻链的重链抗体;这些VHH也可以被考虑。

[0887] 所述VH和VL区域可以细分成称为“互补决定区域”(CDR)的超变区域,其中散布有更保守的区域,称为“框架区域”(FR或FW)。正如在本发明中所使用的,术语“互补决定区域”和“CDR”是指赋予抗原特异性和结合亲和力的抗体可变区域内的氨基酸序列。正如在本发明中所使用的,术语“框架”、“FW”和“FR”可以互换使用。

[0888] 所述框架区域和CDR区域的程度已通过多种方法进行精确定义(参见Kabat,EA等人,(1991)(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,Fifth Edition,U.S.Department of Health and Human Services,NIH Publication No.91-3242;Chothia、C.等人,(1987)J.Mol.Biol.196:901-917;并且Oxford Molecular′sAbM抗体建模软件使用的AbM定义。参见,通常例如,看卡昂提可变区域的蛋白质序列和结构分子,在:抗体工程实验室手册(Ed.:Delbel,S.and Kontermann,R.,Springer-Verlag,Heidelberg)中。在一个实施方案中,使用以下定义:CDR1定义重链可变区域的CDR1,并且Kabat定义其他的CDR。在一个实施方案中,Kabat定义所有的CDR。此外,关于Kabat或AbM CDRs描述的实施方案也可以使用Chothia高变环来实现。每个VH和VL通常可以包含三个CDR和四个FR,按照以下顺序从从氨基末端到羧基末端排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。

[0889] 正如在本发明中所使用的,“免疫球蛋白可变结构域序列”指的是一种氨基酸序列,其可形成免疫球蛋白可变结构域的结构。例如,所述序列可以包括天然存在的可变结构域的全部或部分氨基酸序列。例如,所述序列可以包含或不包含一个、两个或多个N-或者C-端氨基酸,或者可以包括与形成蛋白质结构相容的其他变体。

[0890] 术语“抗原结合区域”指的是包含所述抗体分子的部分,其包括与抗原结合的界面想成的决定簇,例如APRIL或其表位。针对蛋白质(或者蛋白质模拟物)而言,所述抗原结合区域通常包括一个或多个环(至少,例如,四个氨基酸或者氨基酸模拟物),其形成与抗原结合的界面(例如APRIL)。典型地,所述抗体分子的抗原结合区域包含至少一个或者两个CDR和/或高变环,或者更典型地至少三个、四个、五个或者六个CDR和/或高变环。

[0891] 术语“竞争”或“交叉竞争”在本发明中可互换使用,其指的指一种抗体分子干扰抗-APRIL抗体分子(例如,本发明在此提供的抗-APRIL所述抗体分子)与靶体结合的能力,例如,APRIL。对结合的干扰可以是直接的或间接的(例如,通过所述抗体分子或靶体的变构调节)。所述抗体分子能够干扰另一种抗体分子与靶体结合的程度,并且因此它是否可以认

定为竞争,可以使用竞争结合测定来确定,例如FACS测定、ELISA测定或BIACORE测定。在一个实施方案中,所述竞争结合测定是定量竞争测定。在一个实施方案中,在竞争性结合测定(例如,本发明所述的竞争性测定)中,当第一抗体分子与靶体的结合减少10%或更多时,例如20%或更多、30%或更多、40%或更多、50%或更多、55%或更多、60%或更多、65%或更多、70%或更多、75%或更多、80%或更多、85%或者更多、90%或者更、95%或更多、98%或更多、99%或更多时中,大于或等于90%或更多,90%或更多时,第一抗-APRIL抗体分子被认为与第二抗-APRIL抗体分子竞争与靶体的结合,。

[0892] 正如在本发明中所使用的,术语“单克隆抗体”或者“单克隆抗体组合物”指的是单分子组合物的抗体分子的制备。一种单克隆抗体组合物表现出一种对特定表位的单一结合特异性和亲和力。所述单克隆抗体可以通过杂交瘤技术或通过不使用杂交瘤技术的方法(例如,重组方法)来制备。

[0893] 一种“有效人的”蛋白质指的是一种蛋白质,其是不会引起中和抗体应答,例如人抗-鼠抗体(HAMA)应答。在许多情况下HAMA可能是有问题的,例如,如果所述抗体分子反复施用的情况下,比方说用于治疗慢性或复发性疾病的情况中。由于血清中抗体清除率增加(参见例如Saleh等人,Cancer Immunol.Immunother.、32:180-190(1990)),并且还因为潜在的变应性反应(参见,例如LoBuglio等人,Hybridoma、5:5117-5123(1986)),HAMA应答可能使得重复的抗体施用抗体无效应答。

[0894] 所述抗体分子可以是多克隆抗体或者单克隆抗体。在一些实施方案中,所述抗体可以重组产生,例如通过任何合适的噬菌体展示或组合方法产生。

[0895] 用于制备抗体的多种噬菌体展示和组合方法在本领域中是已知的(例如,Ladner等人,美国专利号5,223,409的专利申请;Kang等人,国际公开号WO92/18619的专利申请;Dower等人,国际公开WO 91/17271的专利申请;Winter等人,国际公开WO92/20791的专利申请;Markland等人,国际公开WO 92/15679的专利申请;Breitling等人,国际公开WO 93/01288的专利申请;McCafferty等人,国际公开号WO 92/01047的专利申请;Garrard等人,国际公开号WO 92/09690的专利申请;Ladner等人,国际公开号WO 90/02809的专利申请;Fuchs等人,(1991)Bio/Technology 9:1370-1372;Hay等人,(1992)Hum Antibod Hybridomas 3:81-85;Huse等人,(1989)Science 246:1275-1281;Griffths等人,(1993)EMBO J 12:725-734;Hawkins等人,(1992)J Mol Biol 226:889-896;Clackson等人,(1991)Nature 352:624-628;Gram等人,(1992)PNAS 89:3576-3580;Garrad等人,(1991)Bio/Technology 9:1373-1377;Hoogenboomet等人,(1991)Nuc Acid R es 19:4133-4137;以及Barbaset等人,(1991)PNAS 88:7978-7982,上述文献中的全部内容均已通过引用并入本发明)。

[0896] 在一个实施方案中,所述抗体分子是一种完全人抗体(例如,在小鼠中制造的抗体,所述小鼠已经通过遗传改造从人免疫球蛋白序列产生了抗体),或非人抗体,例如啮齿动物(小鼠或大鼠)、山羊、灵长类动物(例如猴)、骆驼的抗体。在一个实施方案中,所述非人抗体是啮齿动物(小鼠或大鼠的抗体)。用于生产啮齿动物抗体的方法在本领域是已知的。

[0897] 人单克隆抗体可以通过使用携带人免疫球蛋白基因的转基因小鼠而不是小鼠系统进行制备。来自这些通过感兴趣的抗原进行免疫的转基因小鼠的脾细胞被用于制备杂交瘤,其分泌了对来自人蛋白质的表位具有特异亲和力的人mAbs(参见,例如Wood等人,国际

申请WO91/00906的申请,Kucherlapati等人,PCT公开WO 91/10741的申请;Lonberg等人,国际申请WO 92/03918的申请;Kay等人,国际申请92/03917的申请;Lonberg,N等人,1994Nature 368:856-859;Green,LL等人,1994 Nature Genet.7:13-21;Morrison,SL等人,1994Proc.Natl.Acad.Sci.USA 81:6851-6855;Bruggeman等人,1993年,免疫学7:33-40;Tuaillon等人,1993,PNAS 90:3720-3724;Bruggeman等人,1991 Eur J Immunol 21:1323-1326)。

[0898] 所述抗体可以是一种抗体,其中所述可变区域或其部分(例如CDR)是在非人生物体(例如大鼠或小鼠)中生成。本发明公开了嵌合、CDR嫁接的和人源化的抗体。本发明公开了一种抗体,其是在非人生物(例如大鼠或小鼠)中产生,并且然后被修饰(例如在可变框架或恒定区域中)用以降低人的抗原性。

[0899] 嵌合抗体可以通过任何合适的重组DNA技术产生。一些技术在本领域中是已知的(参见Robinson等人,国际专利申请公开号WO1987/002671的申请;Akira等人,欧洲专利申请公开No.184,187的申请;Taniguchi,M.,欧洲专利申请公开No.117,496的申请,Morrison等人,欧洲专利申请公开No.173,494的申请;Neuberger等人,国际专利申请公布No.WO 86/01533的申请;Cabillyet等人,美国专利号4,816,567的申请;Cabilly等人,欧洲专利申请公开号No.125,023的申请;Better等人,(1988 Science 240:1041-1043);Liu等人,(1987)PNAS 84:3439-3443;Liu等人,1987,J.Immunol.139:3521-3526;Sun等人,(1987)PNAS 84:214-218;Nishimura等人,1987,Canc.Res.47:999-1005;Wood等人,(1985)Nature 314:446-449;以及Shaw等,1988,J.Natl Cancer Inst.80:1553-1559)。

[0900] 一种人源化或者CDR嫁接的抗体将具有至少一种或者两种,但是通常全部三个受体CDR(重链和/或轻链免疫球蛋白链的CDR)均被供体CDR取代。所述抗体可以被至少一部分非人的CDR取代,或者仅有一些CDR可以被非人的CDR取代。仅需要将用于与人源化抗体结合所需数量的CDR替换为脂多糖。在一个实施方案中,所述供体可以是啮齿类动物抗体,例如大鼠或者小鼠抗体,并且所述接受者可以是人框架或人共有框架。通常,提供CDR的免疫球蛋白称为“供体”,提供框架的免疫球蛋白称为“受体”。在一些实施方案中,供体免疫球蛋白指的是非人源的(例如啮齿动物)。书搜狐受体框架通常是天然存在的(例如人)框架或共有框架,或与其具有大约85%或更高,例如90%,95%,99%或更高一致性的序列。

[0901] 正如在本发明中所使用的,术语“共有序列”指的是由相关序列家族中最常出现的氨基酸(或核苷酸)形成的序列(参见例如Winnaker,From Genes to Clones(Verlagsgesellschaft,Weinheim,Germany,1987)。在一个蛋白质家族中,在共有序列中的每个位置都被在家族中在该位置出现频率最高的氨基酸占据。如果两个氨基酸出现的频率相同,则它们每一个均可以包含在共有序列中。一种“共有框架”涉及在共有免疫球蛋白序列中的框架区域。

[0902] 一种抗体可以通过任何合适的方法进行人源化,并且这些方法在本领域中是已知的(参见例如Morrison,SL,1985,Science 229:1202-1207;Oiet等人,1986,BioTechniques 4:214;以及Queen等人,US5,585,089,US5,693,761以及US5,693,762,上述文献中的全部内容均已通过引用并入本发明)。

[0903] 人源化或CDR移植的抗体能够通过CDR移植或CDR取代进行制备,其中一种、两种全部免疫球蛋白链能够被取代。参见例如美国专利5,225,539申请;Jones等人,1986Nature

321:552-525;Verhoeyan等人,1988Science 239:1534;贝德勒等人,1988J.Immunol.141:4053-4060;Winter的美国专利US5,225,539的申请,上述文献的全部内容已通过引用明确地并入本发明。Winter描述了一种CDR移植方法,其能够被用于制备人源化抗体(英国专利申请GB 2188638A,1987年3月26日提交;;Winter的美国专利US 5,225,539),其内容明确地通过引用并入。

[0904] 本发明还提供了一种人员华抗体,其中特定的氨基酸已被取代、缺失或添加。对从供体中选择氨基酸标准的描述于,例如在US 5,585,089,比方说在US 5,585,089的第12-16栏中,其内容已通过引用并入本发明。在1992年12月23日公开的Padlanet等人EP 519596 A1中描述了其他用于人源化抗体的技术。

[0905] 在一个实施方案中,所述抗体分子具有一种重链恒定区域,所述重链恒定区域选自,例如,IgG1、IgG2(例如IgG2a)、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD和IgE的重链恒定区域;特别地,所述重链恒定区域选自,例如IgG1、IgG2、IgG3和IgG4的(例如,人的)重链恒定区域。在另一个实施方案中,所述抗体分子一种轻链恒定区域,所述轻链恒定区域选自具有例如κ或λ的(例如,人源的)轻链恒定区域。所述恒定区域可以被改变,例如突变,以对所述抗体分子的特性进行修饰(例如,增加或者减少以下一种或多种:Fc受体结合、抗体糖基化、半胱氨酸残基数目、效应细胞功能和/或补充功能)。在一个实施方案中,所述抗体分子具有效应功能并且能够固定补体。在另一个实施方案中,所述抗体分子不募集效应细胞或者不修复补体。在某些实施方案中,所述抗体分子具有降低的结合Fc受体的能力或者不具有结合Fc受体的能力。例如,它可以是一种同种型或者一种亚型、片段或者其他的突变体,其不支持与Fc受体结合,例如其具有一种诱变的或缺失的Fc受体结合区域。

[0906] 在一个实施方案中,所述抗体分子的一种恒定区域被改变。用于改变抗体恒定区域的方法在本领域中是已知的。具有改变功能的抗体分子,所述改变功能例如对于效应配体改变的亲和力,所述效应配体例如在细胞上的FcR,或者恒定区域中的C1部分,能够通过置换在具有一种不同残基的抗体的恒定区域中的氨基酸残基进行制备(参见,例如EP 388,151 A1,US5,624,821以及US5,648,260,上述文献中的全部内容已通过引用并入本发明)。此外也对的氨基酸突变进行考虑,所述氨基酸突变稳定了抗体结构,例如在人IgG4中的S228P(EU命名法,Kabat命名法中的S241P)。可以对类似类型的改变进行描述,如果将其应用于鼠类或其他物种的免疫球蛋白将减少或消除这些功能。

[0907] 在一个实施方案中,所述抗体分子中仅有的氨基酸是典型的氨基酸。在一个实施方案中,所述抗体分子包含天然存在的氨基酸;类似物、衍生物和同族物;具有变体侧链的氨基酸类似物;和/或任何前述任何物质的所有立体异构体。所述抗体分子可以包含氨基酸和肽模拟物的D-光学异构体或者L-光学异构体。

[0908] 本发明所描述的抗体分子的多肽可以是线性的或分支的,其可以包含修饰的氨基酸,并且其可以被非氨基酸中断。所述抗体分子也可以进行修饰的;例如通过二硫键形成、糖基化、脂质化、乙酰化、磷酸化或者任何其他操作,比方说与标记组分的缀合。所述多肽能能够从天然来源中分离,能够通过重组技术从真核或者原核宿主中制备,或者可以是合成程序的产物。

[0909] 本发明所述的抗体分子可以以非缀合形式单独使用,或者能够结合一种物质,例如毒素或基团(例如治疗药物;发射辐射的化合物;植物、真菌或细菌来源的分子;或者生物

蛋白质(例如,一种蛋白质毒素)或者颗粒(例如,一种重组病毒颗粒,比方说通过病毒外壳蛋白)。举例来说,所述抗APRIL抗体可以偶联一种放射性同位素,例如α-发射体、β-发生很体或者γ-发射体,或者β-发射体和γ-发射体。

[0910] 一种抗体分子可以被衍生或者与另一种功能分子进行连接(例如,另一种肽或蛋白质)。正如在本发明中所使用的,一种"衍生的"抗体分子指的是一种经过修饰的分子。所述衍生化方法包括但不限于荧光基团的添加、放射性核苷酸的添加、毒素的添加、酶的添加或亲和配体如生物素的添加。因此,所述抗体分子旨在包括本发明所述的衍生的和其他修饰形式的抗体,包括免疫粘附分子。例如,一种抗体分子可以功能性连接(通过化学偶联、基因融合、非共价结合或其他方式)至一种或多种其他分子实体,例如另一种抗体(例如,双特异性抗体或双抗体)、可检测试剂、毒素、药剂和/或一种蛋白质或者肽,其能够介导所述抗体或抗体部分与另一种分子(例如,链霉抗生物素蛋白核心区域或聚组氨酸标签)的缔合。

[0911] 某些类型的衍生抗体分子是通过交联两种或多种抗体(相同类型或不同类型的抗体,例如用以生成双特异性抗体)进行制备。合适的交联剂指的是那些是异双官能的、具有通过一种合适间隔物(例如,m-马来酰亚胺苯甲酰-N-羟基琥珀酰亚胺酯)或同双功能(例如,二琥珀酰亚胺基辛二酸酯)分开两个不同反应性基团的交联剂。这些交联剂可从伊利诺斯州罗克福德的皮尔斯化学公司获得。

[0912] 针对抗等个抗体分子的可用的检测试剂可以被衍生(或标记)从而包含荧光化合物、多种酶、辅助基团、发光材料、生物发光材料、荧光发射金属原子(例如,铕(Eu))和其他蒽化合物,以及放射性物质(在下文所描述的)。示例性的荧光可检测试剂包括荧光素、异硫氰酸荧光素、若丹明、5-二甲基胺-1-萘磺酰氯、藻红蛋白等。一种抗体还可以用可检测的酶进行衍生化,所述可检测的酶例如碱性磷酸酶、辣根过氧化物酶、β-半乳糖苷酶、乙酰胆碱酯酶、葡萄糖氧化酶等。当一种抗体使用一种可检测的酶进行衍生时,其能够通过添加其他的试剂进行检测,其中所述酶用于产生一种可检测的反应物产品。例如,当存在所述可检测试剂辣根过氧化物酶时,所述过氧化氢和二氨基联苯胺的加入导致了一种有色反应产物,其是可检测的。一种抗体分子也可以通过一种假体基团(例如链霉抗生物素蛋白/生物素和抗生物素蛋白/生物素)进行衍生。例如,一种抗体可以通过生物素进行衍生化,并且通过抗生物素蛋白或者链霉抗生物素蛋白结合的间接测量来检测。合适的荧光材料的示例包括伞形酮、荧光素、异硫氰酸荧光素、若丹明、二氯三嗪基胺荧光素、丹磺酰氯或者藻红蛋白;一种发光材料的示例包括鲁米诺;并且生物发光材料的示例包括萤光素酶、萤光素和水母发光蛋白。

[0913] 标记的抗体分子可以被用于,例如在许多情况下诊断和/或试验,包括:(i)分离预定抗原,通过标准技术例如亲和层析或免疫沉淀分离法;(ii)检测预定抗原(例如,在细胞裂解物或细胞上清液中的预定抗原),用以评估蛋白质的丰度和表达模式;(iii)检测组织中的蛋白质水平,作为临床测试程序的一部分,从而确定给定治疗方案的功效(例如)。

[0914] 所述抗体分子可以与另一分子实体进行缀合,所述分子实体典型地标签或者治疗剂(例如,抗微生物剂(例如,抗细菌剂或杀菌剂)、免疫调节剂、免疫刺激剂、细胞毒剂或者细胞抑制剂)或者试剂。放射性同位素可在诊断或治疗中应用。放射性同位素可以与抗体分子进行偶联,包括但不限于α-发射体、β-发射体或者γ-发射体,或者β-发射体和γ-发射体。这种放射性同位素包括但不限于碘(^{131}I或^{125}I)、钇(^{90}Y)、镥(^{177}Lu)、锕(^{225}Ac)、镨、砹

(^{211}At)、铼(^{186}Re)、铋(^{212}Bi或^{213}Bi)、铟(^{111}In)、锝(^{99}mTc)、磷(^{32}P)、铑(^{188}Rh)、硫(^{35}S)、碳(^{14}C)、氚(^{3}H)、铬(^{51}Cr)、氯(^{36}Cl)、钴(^{57}Co或^{58}Co)、铁(^{59}Fe)、硒(^{75}Se)或者镓(^{67}Ga)。用作治疗剂的放射性同位素包括钇(^{90}Y)、镥(^{177}Lu)、锕(^{225}Ac)、镨、砹(^{211}At)、铼(^{186}Re)、铋(^{212}Bi或^{213}Bi)和铑(^{188}Rh)。在诊断中使用的标记的放射性同位素包括,例如,碘(^{131}I或^{125}I)、铟(^{111}In)、锝(^{99}mTc)、磷(^{32}P)、碳(^{14}C)和氚(^{3}H),或者一种或多种的上述所列出的治疗同位素。

[0915] 本发明公开了放射性标记的抗体分子以及对其进行标记的方法。在一个实施方案中,公开了一种标记抗体分子的方法。所述方法包括使所述抗体分子与螯合剂进行接触,从而产生缀合的抗体。所述嘴和的抗体使用一种放射性同位素,例如^{111}Indium、^{90}Yttrium和^{177}Lutetium进行放射性标记,从而产生标记的抗体分子。

[0916] 在一些方面,本发明提供了一种用于制备本发明在这里公开的抗体分子的方法。所述方法包括:提供一种抗原,例如APRIL或其片段;获得一种抗体分子,该抗体分子特异性结合抗原;评估所述抗体分子在调节抗原和/或表达抗原的生物体例如APRIL的活性中的功效。所述方法能够进一步包括将所述抗体分子,包括其衍生物(例如人源化抗体分子)施用于受试者,例如人。

[0917] 本发明公开了一种分离的核酸分子,所述分离的核酸分子编码上述抗体分子、其载体以及宿主细胞。所述核酸分子包括但不限于RNA、基因组DNA和eDNA。

[0918] 在表1和表2中描述了示例性的抗体分子的氨基酸和核苷酸序列。在表5中描述了另外的示例性人源化抗体分子的氨基酸序列。

[0919]

表 1. 示例性抗 APRIL 抗体的重链可变区域（VH）和轻链可变区域（VL）的氨基酸序列如下所示。 根据 Kabat 系统定义的 CDR 以下划线和粗体方式表示，而根据 Chothia 系统定义的 CDR 以斜体表示。

抗体	链	氨基酸序列	SEQ ID NO	Chothia CDR		SEQ ID NO	Kabat CDR		SEQ ID NO
2218	VH	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTG YSITSGYYWNWIRQFPGNKLEWMGY ISYDGYNNYNPSLKNRISITRDTSKN QFFLKLNSVTTEDTATYYCANYYDY EDWYFGVWGTGTTVTVSS	9	HCDR1	GYSITSGY	1	HCDR1	SGYYWN	7
				HCDR2	SYDGY	2	HCDR2	YISYDGYNNYN PSLKN	8
				HCDR3	YYDYEDWYFG V	3	HCDR3	YYDYEDWYFG V	3
	VL	DIVLTQSPASLAMSLGKRATISCRASE SVSIIGTNSIHWYQQKPGQPPKLLIYH ASNLETGVPARFSGSGSRTDFTLTIDP VEEDDVAIYYCLQSRKIPYTFGGGTK LEIK	10	LCDR1	RASESVSIIGTNS IH	4	LCDR1	RASESVSIIGTNS IH	4
				LCDR2	HASNLET	5	LCDR2	HASNLET	5
				LCDR3	LQSRKIPYT	6	LCDR3	LQSRKIPYT	6
2419	VH	QVQLQQSGAELVKPGASVRLSCEAS GYTFTDYTIHWVKQRSGQGLEWIGW IYPLRGSINYNEKFKDKATLTADKSSS TVYLELGRLTSKDSAVYFCARHGAY YSNAFDYWGQGTTLTVSS	19	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYN EKFKD	18
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	NIVMTQSPASLAVSLGQRATISCRASE SVDNDGIRFMHWYQQKPGQPPKLLI YRASNLESGIPARFSGSGSRTDFTLTI NPVETDDVATYYCQQSNKDPYTFGG GTKLELK	20	LCDR1	RASESVDNDGI RFMH	14	LCDR1	RASESVDNDGI RFMH	14
				LCDR2	RASNLES	15	LCDR2	RASNLES	15

[0920]

2419-1305	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYTIHWVRQATGQGLEWMG WIYPLRGSINYAQKFQGRVTMTANKS ISTVYMELSSLRSEDTAVYFCARHGA YYSNAFDYWGQGTLVTVSS	283	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYA QKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASE SVDNDGIRFLHWYQQKPGQAPRLLI YRASNRETGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQSNKDPYTFGGGT KVEIK	284	LCDR1	RASESVDNDGI RFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGI RFLH	280
				LCDR2	RASNRET	281	LCDR2	RASNRET	281
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-1306	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYTIHWVRQATGQGLEWMG WIYPLRGSINYAQKFQGRVTMTANKS ISTVYMELSSLRSEDTAVYFCARHGA YYSNAFDYWGQGTLVTVSS	283	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYA QKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASE SVDNDGIRFLHWYQQKPGQAPRLLI YRASTRATGIPARFSGSGSRTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQSNKDPYTFGGGT KVEIK	286	LCDR1	RASESVDNDGI RFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGI RFLH	280
				LCDR2	RASTRAT	285	LCDR2	RASTRAT	285
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-1310	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYTIHWVRQATGQGLEWMG WIYPLRGSINYAQKFQGRVTMTANKS ISTVYMELSSLRSEDTAVYFCARHGA YYSNAFDYWGQGTLVTVSS	283	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYA QKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQ SVDNDGIRFLHWYQQKPGQPPKLLIY RASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS	316	LCDR1	KSSQSVDNDGI RFLH	314	LCDR1	KSSQSVDNDGI RFLH	314
				LCDR2	RASTRES	315	LCDR2	RASTRES	315

[0921]

2419-0806	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASG YTFTDYTIHWVRQMPGKGLEWMGW IYPLRGSINYSPSFQGQVTISADKSIST VYLQWSSLKASDTAMYFCARHGAY YSNAFDYWGQGTLVTVSS	288	LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
				HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYS PSFQG	287
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASE SVDNDGIRFLHWYQQKPGQAPRLLI YRASTRATGIPARFSGSGSRTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQSNKDPYTFGGGT KVEIK	286	LCDR1	RASESVDNDGI RFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGI RFLH	280
				LCDR2	RASTRAT	285	LCDR2	RASTRAT	285
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-0205	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GYTFTDYTIHWVRQAPGQGLEWMG WIYPLRGSINYAQKFQGRVTITADKS TSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARHGA YYSNAFDYWGQGTLVTVSS	289	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYA QKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASE SVDNDGIRFLHWYQQKPGQAPRLLI YRASNRETGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQSNKDPYTFGGGT KVEIK	284	LCDR1	RASESVDNDGI RFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGI RFLH	280
				LCDR2	RASNRET	281	LCDR2	RASNRET	281
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-0406	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GYTFTDYTIHWVRQAPGQGLEWMG WIYPLRGSINYAEKFKGRVTLTADKS TSTVYMELSSLRSEDTAVYFCARHGA YYSNAFDYWGQGTLVTVSS	291	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYA EKFKG	290
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASE SVDNDGIRFLHWYQQKPGQAPRLLI YRASTRATGIPARFSGSGSRTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQSNKDPYTFGGGT KVEIK	286	LCDR1	RASESVDNDGI RFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGI RFLH	280
				LCDR2	RASTRAT	285	LCDR2	RASTRAT	285
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16

[0922]

2419-0605	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYTIHWVRQAPGQGLEWMG WIYPLRGSINYAQKFQGRVTLTADKS TSTVYMELSSLRSEDTAVYFCARHGA YYSNAFDYWGQGTLVTVSS	317	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYA QKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASE SVDNDGIRFLHWYQQKPGQAPRLLI YRASNRETGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQSNKDPYTFGGGT KVEIK	284	LCDR1	RASESVDNDGI RFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGI RFLH	280
				LCDR2	RASNRET	281	LCDR2	RASNRET	281
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-0805	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASG YTFTDYTIHWVRQMPGKGLEWMGW IYPLRGSINYSPSFQGQVTISADKSIST VYLQWSSLKASDTAMYFCARHGAY YSNAFDYWGQGTLVTVSS	288	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYS PSFQG	287
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASE SVDNDGIRFLHWYQQKPGQAPRLLI YRASNRETGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQSNKDPYTFGGGT KVEIK	284	LCDR1	RASESVDNDGI RFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGI RFLH	280
				LCDR2	RASNRET	281	LCDR2	RASNRET	281
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-0105	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYTIHWVRQAPGQGLEWMG WIYPLRGSINYAQKFQGRVTMTADKS ISTVYMELSRLRSDDTAVYYCARHGA YYSNAFDYWGQGTLVTVSS	292	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYA QKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASE SVDNDGIRFLHWYQQKPGQAPRLLI YRASNRETGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQSNKDPYTFGGGT KVEIK	284	LCDR1	RASESVDNDGI RFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGI RFLH	280
				LCDR2	RASNRET	281	LCDR2	RASNRET	281
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16

[0923]

2419-1204	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYTIHWVRQATGQGLEWMG WIYPLRGSINYAQKFQGRVTMTANKS SSTVYMELSSLRSEDTAVYFCARHGA YYSNAFDYWGQGTLVTVSS	294	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYA QKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASE SVDNDGIRFLHWYQQKPGQAPRLLI YRASTLETGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQSNKDPYTFGGGT KVEIK	295	LCDR1	RASESVDNDGI RFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGI RFLH	280
				LCDR2	RASTLET	293	LCDR2	RASTLET	293
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-1205	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYTIHWVRQATGQGLEWMG WIYPLRGSINYAQKFQGRVTMTANKS SSTVYMELSSLRSEDTAVYFCARHGA YYSNAFDYWGQGTLVTVSS	294	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYA QKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASE SVDNDGIRFLHWYQQKPGQAPRLLI YRASNRETGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQSNKDPYTFGGGT KVEIK	284	LCDR1	RASESVDNDGI RFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGI RFLH	280
				LCDR2	RASNRET	281	LCDR2	RASNRET	281
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-1210	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYTIHWVRQATGQGLEWMG WIYPLRGSINYAQKFQGRVTMTANKS SSTVYMELSSLRSEDTAVYFCARHGA YYSNAFDYWGQGTLVTVSS	294	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYA QKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQ SVDNDGIRFLHWYQQKPGQPPKLLIY RASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYYCQQSNKDPYTFGGG TKVEIK	316	LCDR1	KSSQSVDNDGI RFLH	314	LCDR1	KSSQSVDNDGI RFLH	314
				LCDR2	RASTRES	315	LCDR2	RASTRES	315
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16

[0924]

2419-1406	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYTIHWVRQATGQGLEWMG WIYPLRGSINYAQKFQGRVTMTADKS ISTVYMELSSLRSEDTAVYFCARHGA YYSNAFDYWGQGTLVTVSS	296	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYA QKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASE SVDNDGIRFLHWYQQKPGQAPRLLI YRASTRATGIPARFSGSGSRTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQSNKDPYTFGGGT KVEIK	286	LCDR1	RASESVDNDGI RFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGI RFLH	280
				LCDR2	RASTRAT	285	LCDR2	RASTRAT	285
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-0206	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GYTFTDYTIHWVRQAPGQGLEWMG WIYPLRGSINYAQKFQGRVTITADKS TSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARHGA YYSNAFDYWGQGTLVTVSS	289	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYA QKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASE SVDNDGIRFLHWYQQKPGQAPRLLI YRASTRATGIPARFSGSGSRTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQSNKDPYTFGGGT KVEIK	286	LCDR1	RASESVDNDGI RFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGI RFLH	280
				LCDR2	RASTRAT	285	LCDR2	RASTRAT	285
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2621	VH	EVQLQQSGAELVRPGSSVKMSCKTS GYTFTSYGINWVKQRPGQGLEWIGYI YIGNGYAEYNERFKGKATLTSDTSSST AYMQLSSLTSEDSAIYFCALYYPWFT YWGQGTLVTVSA	29	HCDR1	GYTFTSY	21	HCDR1	SYGIN	27
				HCDR2	YIGNGY	22	HCDR2	YIYIGNGYAEYN ERFKG	28
				HCDR3	YYPWFTY	23	HCDR3	YYPWFTY	23
	VL	DIQMTQSPASLSASVGDSVTITCRASE NIYSYLAWYQQKQGKSPQLLVYNAK TLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQ PEDFGNYYCQHHYDTPFTFGGGTKL EIK	30	LCDR1	RASENIYSYLA	24	LCDR1	RASENIYSYLA	24
				LCDR2	NAKTLAE	25	LCDR2	NAKTLAE	25
				LCDR3	QHHYDTPFT	26	LCDR3	QHHYDTPFT	26

[0925]

2922	VH	QVQLHQSGPELVKPGASVKLSCKTSG YTFTSYDVFWVKQRPGQGLEWIGWI YPRDSSTKYNEKFKGKATLTVDTSSS TAYMELHSLTSEDSAVYFCAKEGYDY DKRGFDYWGQGTTLTVSS	39	HCDR1	GYTFTSY	21	HCDR1	SYDVF	37
				HCDR2	YPRDSS	32	HCDR2	WIYPRDSSTKY NEKFKG	38
				HCDR3	EGYDYDKRGFD Y	33	HCDR3	EGYDYDKRGFD Y	33
	VL	DIVLTQSPASLAVSLGQRAIISCKASQS VSFAGTNLMHWYQQRPGQQPKLLIY RASNLEPGVPTRFSGSGSRTDFTLNIH PVEEDDAATYYCQQSREYPWTFGGG TKLEIK	40	LCDR1	KASQSVSFAGT NLMH	34	LCDR1	KASQSVSFAGT NLMH	34
				LCDR2	RASNLEP	35	LCDR2	RASNLEP	35
				LCDR3	QQSREYPWT	36	LCDR3	QQSREYPWT	36
3125	VH	QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKAS GYTFTDYEMHWVKQTPVHGLEWIG AIDPETGGTAYNQRFKGKAILTTDKS SITAYMELRSLTSEDSAVYYCTRWND GDYWGQGTTLTVSS	49	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYEMH	47
				HCDR2	DPETGG	42	HCDR2	AIDPETGGTAYN QRFKG	48
				HCDR3	WNDGDY	43	HCDR3	WNDGDY	43
	VL	DVVMTQTPLSLSVTIGQPASISCKSSQ SLLYSNGKTYLNWFQQRPGQSPKRL MYQVSKLDPGIPDRFSGSGSETDFTL KISRVEAEDLGLYYCLQGTYYPYTFG GGTKLEIK	50	LCDR1	KSSQSLLYSNGK TYLN	44	LCDR1	KSSQSLLYSNGK TYLN	44
				LCDR2	QVSKLDP	45	LCDR2	QVSKLDP	45
				LCDR3	LQGTYYPYT	46	LCDR3	LQGTYYPYT	46
3327	VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKAS GYSFTGYFMNWVKQSHGKSLEWIGR INPYNGDTFYNQKFKGKATLTVDKSS STAHMELRSLTSEDSALYYCASEGDG YYWYFDVWGAGTTVTVSS	59	HCDR1	GYSFTGY	51	HCDR1	GYFMN	57
				HCDR2	NPYNGD	52	HCDR2	RINPYNGDTFY NQKFKG	58
				HCDR3	EGDGYYWYFD V	53	HCDR3	EGDGYYWYFD V	53
	VL	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASES VDNYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIY AASNQGSGVPARFSGSGSGTDFSLNI HPMEEDDTAMYFCQQSKEVPRTFGG GTKLEIK	60	LCDR1	RASESVDNYGIS FMN	54	LCDR1	RASESVDNYGIS FMN	54
				LCDR2	AASNQGS	55	LCDR2	AASNQGS	55
				LCDR3	QQSKEVPRT	56	LCDR3	QQSKEVPRT	56

[0926]

3525	VH	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKAS GYTFTDHEMHWVRQTPVHGLEWIG VIDPDTGDTTYNQKFKGKATLTADKS SSTAYMDLRSLTSEDSAVFYCTRWTG GDYWGHGTTLTVSS	66	HCDR1	GYTFTDH	61	HCDR1	DHEMH	64
				HCDR2	DPDTGD	62	HCDR2	VIDPDTGDTTY NQKFKG	65
				HCDR3	WTGGDY	63	HCDR3	WTGGDY	63
	VL	DVVMTQTPLSLSVTIGQPASISCKSSQ SLLYSNGKTYLNWFQQRPGQSPKRL MYQVSKLDPGIPDRFSGSGSETDFTL KISRVEAEDLGLYYCLQGTYYPYTFG GGTKLEIK	50	LCDR1	KSSQSLLYSNGK TYLN	44	LCDR1	KSSQSLLYSNGK TYLN	44
				LCDR2	QVSKLDP	45	LCDR2	QVSKLDP	45
				LCDR3	LQGTYYPYT	46	LCDR3	LQGTYYPYT	46
3530	VH	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKAS GYTFTDHEMHWVRQTPVHGLEWIG VIDPDTGDTTYNQKFKGKATLTADKS SSTAYMDLRSLTSEDSAVFYCTRWTG GDYWGHGTTLTVSS	66	HCDR1	GYTFTDH	61	HCDR1	DHEMH	64
				HCDR2	DPDTGD	62	HCDR2	VIDPDTGDTTY NQKFKG	65
				HCDR3	WTGGDY	63	HCDR3	WTGGDY	63
	VL	DAVMTQTPLSLSVTIGQPASISCKSSQ SLLYSDGKTYLNWFQQRPGQSPKRL MYQVSKLDPGIPDRFSGSGSETDFTL KISRVEAEDLGVYYCLQGTYYPYTFG SGTKLEIK	70	LCDR1	KSSQSLLYSDGK TYLN	67	LCDR1	KSSQSLLYSDGK TYLN	67
				LCDR2	QVSKLDP	45	LCDR2	QVSKLDP	45
				LCDR3	LQGTYYPYT	46	LCDR3	LQGTYYPYT	46
4035	VH	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGF SLTIYDVHWVRQSPGKGLEWLGVIW SDGSTDYNAAFISRLSISKDNSKSQVF FKMNSLQADDTAIYYCARNWVDQA WFAYWGQGTLVTVSA	101	HCDR1	GFSLTIY	93	HCDR1	IYDVH	99
				HCDR2	WSDGS	94	HCDR2	VIWSDGSTDYN AAFIS	100
				HCDR3	NWVDQAWFAY	95	HCDR3	NWVDQAWFAY	95
	VL	DIQMTQSPASLSASVGETITITCRASK NIYSYLAWYQQKQGKSPQLLVYNAK TLPEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQ PEDFGSYYCQHHYGTPLTFGAGTKLE LK	102	LCDR1	RASKNIYSYLA	96	LCDR1	RASKNIYSYLA	96
				LCDR2	NAKTLPE	97	LCDR2	NAKTLPE	97
				LCDR3	QHHYGTPLT	98	LCDR3	QHHYGTPLT	98

[0927]

4035-062	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG FSLTIYDVHWVRQPPGKGLEWIGVIW SDGSTDYNPSLKSRVTISKDTSKNQV SLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQA WFAYWGQGTLVTVSS	225	HCDR1	GFSLTIY	93	HCDR1	IYDVH	99
				HCDR2	WSDGS	94	HCDR2	VIWSDGSTDYN PSLKS	273
				HCDR3	NWVDQAWFAY	95	HCDR3	NWVDQAWFAY	95
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASK NIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNAK TLPEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQHHYGTPLTFGQGTKLEI K	229	LCDR1	RASKNIYSYLA	96	LCDR1	RASKNIYSYLA	96
				LCDR2	NAKTLPE	97	LCDR2	NAKTLPE	97
				LCDR3	QHHYGTPLT	98	LCDR3	QHHYGTPLT	98
3934	VH	QVQLQQSGPELVKPGASVKLSCKAA GYIFTDYTINWVKQSPGQGLEWIGWI YPGSGNRKYNDKFKGKATMTADKSS STAYMQLSSLTSEDSAVYFCARESNY VGYYAMDYWGQGTSVTVSS	111	HCDR1	GYIFTDY	103	HCDR1	DYTIN	109
				HCDR2	YPGSGN	104	HCDR2	WIYPGSGNRKY NDKFKG	110
				HCDR3	ESNYVGYYAMD Y	105	HCDR3	ESNYVGYYAMD Y	105
	VL	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSS QSVVNSNGNTYLEWYLQKPGQSPNL LIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDLGVYYCFQGSHVPWTF GGGTKLEIK	112	LCDR1	RSSQSVVNSNG NTYLE	106	LCDR1	RSSQSVVNSNG NTYLE	106
				LCDR2	KVSNRFS	107	LCDR2	KVSNRFS	107
				LCDR3	FQGSHVPWT	108	LCDR3	FQGSHVPWT	108
3833	VH	QVQLQQSGAELVRPGTSVKMSCKAA GYTFTNYWIGWVKQRPGHGLEWIGD IYPGGIGGGYTKYNEKFKGKATLTAD TSSSTAYMQLGSLTSEDSAIYFCSRSE TGRAMDYWGQGTSVTVSS	121	HCDR1	GYTFTNY	113	HCDR1	NYWIG	119
				HCDR2	YPGGIGGGY	114	HCDR2	DIYPGGIGGGYT KYNEKFKG	120
				HCDR3	SETGRAMDY	115	HCDR3	SETGRAMDY	115
	VL	DIQMTQSPSSLSASLGGKVTITCKAS QDINKYIAWYQHKPGKGPRLLIHYTS TLKPGIPSRFSGSGSGRDYSFSISDLEP EDIATYYCLQYDNLNTFGGGTKLEIK	122	LCDR1	KASQDINKYIA	116	LCDR1	KASQDINKYIA	116
				LCDR2	YTSTLKP	117	LCDR2	YTSTLKP	117
				LCDR3	LQYDNLNT	118	LCDR3	LQYDNLNT	118

[0928]

3631	VH	EIQLQQSGPELVKPGASVKVSCKASG YSFTDYNIYWVKQSHGKSLEWIGYID PSNGGPGYNQKFRGKATLTVDKSSST AFLHLNSLTSEDSAVYYCARRDNYGS GTMDYWGQGTSVTVSS	131	HCDR1	GYSFTDY	123	HCDR1	DYNIY	129
				HCDR2	DPSNGG	124	HCDR2	YIDPSNGGPGY NQKFRG	130
				HCDR3	RDNYGSGTMD Y	125	HCDR3	RDNYGSGTMD Y	125
	VL	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSITCKAS QNVGTDVSWYQQKPGKSPKPLIYWA SNRFTGVPDRFIGSGSGTDFTLTISNV QSEDLADYFCEQYSIYPLTFGAGTKL ELK	132	LCDR1	KASQNVGTDVS	126	LCDR1	KASQNVGTDVS	126
				LCDR2	WASNRFT	127	LCDR2	WASNRFT	127
				LCDR3	EQYSIYPLT	128	LCDR3	EQYSIYPLT	128
3732	VH	EIQLQQSGPELVKPGASVKVSCKASG YSFTDDNMYWVKQSHGKSLEWIGYI DPLNGGTGYNQKFKGKATLTVDKSS STAFLHLNSLTSEDSAVYYCARRDNY ATGTMDYWGQGTSVTVSS	140	HCDR1	GYSFTDD	133	HCDR1	DDNMY	138
				HCDR2	DPLNGG	134	HCDR2	YIDPLNGGTGY NQKFKG	139
				HCDR3	RDNYATGTMDY	135	HCDR3	RDNYATGTMDY	135
	VL	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSITCKAS KNVGTDVSWYQQKPGKSPKPLIYWA SNRFTGVPDRFTGSGSGTDFTLTINN VQSEDLADYFCEQYSSYPLTFGAGTK LELK	141	LCDR1	KASKNVGTDVS	136	LCDR1	KASKNVGTDVS	136
				LCDR2	WASNRFT	127	LCDR2	WASNRFT	127
				LCDR3	EQYSSYPLT	137	LCDR3	EQYSSYPLT	137
4338	VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASG YTFTDYNMDWVKQSHGKSLEWIGNI YPINGYTGYNQRFKNKATLTVDKSSS TAYMELHSLTSEDSAVYYCARDSNY VGWYFDVWGAGTTVTVSS	151	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYNMD	149
				HCDR2	YPINGY	142	HCDR2	NIYPINGYTGYN QRFKN	150
				HCDR3	DSNYVGWYFD V	143	HCDR3	DSNYVGWYFD V	143
	VL	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSS QSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKL LIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTF KISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFG GGTKLEIK	152	LCDR1	RSSQSLVHSNG NTYLH	144	LCDR1	RSSQSLVHSNG NTYLH	144
				LCDR2	KVSNRFS	107	LCDR2	KVSNRFS	107
				LCDR3	SQSTHVPRT	145	LCDR3	SQSTHVPRT	145

[0929]

			153	LCDR1	RASKSVSTSGYSYMH	146	LCDR1	RASKSVSTSGYSYMH	146
	VL	DIVLTQSPASLTVSLGQRATFSCRASKSVSTSGYSYMHWYQQKPGQPPKLLIYFTSDLEPGVPARFTGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPYPFGGGTKLEIK		LCDR2	FTSDLEP	147	LCDR2	FTSDLEP	147
				LCDR3	QHSRELPYP	148	LCDR3	QHSRELPYP	148
4540	VH	QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFADYYINWVKQRPGQGLEWIGWIFPGSGSTYYNEKFKGKATLTVDKSSSTAYMLLSSLTSEDSAVYFCARGDSGRAMDYWGQGTSVTVSS	161	HCDR1	GYTFADY	154	HCDR1	GYTFADY	159
				HCDR2	FPGSGS	155	HCDR2	WIFPGSGSTYYNEKFKG	160
				HCDR3	GDSGRAMDY	156	HCDR3	GDSGRAMDY	156
	VL	DIQMTQSPSSLSASLGGKVTITCKASQDINKYIAWYQHKPGKGPRLLIHYTSTLQSGIPSRFSGSGSGRDYSFSISNLEPEDNATYYCLQYDNLLTFGAGTKLELK	162	LCDR1	KASQDINKYIA	116	LCDR1	KASQDINKYIA	116
				LCDR2	YTSTLQS	157	LCDR2	YTSTLQS	157
				LCDR3	LQYDNLLT	158	LCDR3	LQYDNLLT	158
4540-063	VH	QVQLVQSGAELKKPGASVKVSCKASGYTFADYYMNWVRQAPGQGLEWMGWIFPGSGSTYYNQKFQGRVTMTVDKSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGDSGRAMDYWGQGTLVTVSS	258	HCDR1	GYTFADY	154	HCDR1	DYYMN	276
				HCDR2	FPGSGS	155	HCDR2	WIFPGSGSTYYNQKFQG	277
				HCDR3	GDSGRAMDY	156	HCDR3	GDSGRAMDY	156
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINKYLAWYQHKPGKAPKLLIHYTSTLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCLQYDNLLTFGGGTKVEIK	261	LCDR1	QASQDINKYLA	274	LCDR1	QASQDINKYLA	274
				LCDR2	YTSTLET	275	LCDR2	YTSTLET	275
				LCDR3	LQYDNLLT	158	LCDR3	LQYDNLLT	158
4540-033	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFADYYINWVRQAPGQGLEWMGWIFPGSGSTYYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGDSGRAMDYWGQGTLVTVSS	256	HCDR1	GYTFADY	154	HCDR1	DYYIN	159
				HCDR2	FPGSGS	155	HCDR2	WIFPGSGSTYYAQKLQG	278
				HCDR3	GDSGRAMDY	156	HCDR3	GDSGRAMDY	156

[0930]

	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS QDINKYLAWYQHKPGKAPKLLIHYT STLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL QPEDIATYYCLQYDNLLTFGGGTKVE IK	261	LCDR1	QASQDINKYLA	274	LCDR1	QASQDINKYLA	274
				LCDR2	YTSTLET	275	LCDR2	YTSTLET	275
				LCDR3	LQYDNLLT	158	LCDR3	LQYDNLLT	158
4237	VH	QAHLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGF SLTDYDVHWVRQSPGKGLEWLGVI WNDGSTDYNTAFISRLTISKDNSKSQ VFFKMNSLQADDTAIYYCARNWYG GYWFAYWGQGTLVTVSA	171	HCDR1	GFSLTDY	163	HCDR1	DYDVH	169
				HCDR2	WNDGS	164	HCDR2	VIWNDGSTDYN TAFIS	170
				HCDR3	NWYGGYWFAY	165	HCDR3	NWYGGYWFAY	165
	VL	DIQMTQSPASLSASAGETVTITCRSSE NIYSYLAWYQQKQGKSPQLLVYNAN ALAEGVPSRFSGSGSVTQFSLKINSLQ PEDFGSYYCQHHYGTPFTFGSGTKLE IK	172	LCDR1	RSSENIYSYLA	166	LCDR1	RSSENIYSYLA	166
				LCDR2	NANALAE	167	LCDR2	NANALAE	167
				LCDR3	QHHYGTPFT	168	LCDR3	QHHYGTPFT	168
4439	VH	EIQLQQSGAELVKPGASVKISCKASD YSFTGYNMNWVMQSHGKSLEWIGNI HPYYGGTSFNQKFMGKATLTADKSSS TAYMQLNSLTSEDSAVYYCARERSNF HALDYWGQGTSVTVSS	271	HCDR1	DYSFTGY	266	HCDR1	GYNMN	269
				HCDR2	HPYYGG	267	HCDR2	NIHPYYGGTSFN QKFMG	270
				HCDR3	ERSNFHALDY	268	HCDR3	ERSNFHALDY	268
	VL	DIVLTQSPASLTVSLGQRATFSCRASK SVSTSGYSYMHWYQQKPGQPPKLLI YFTSDLEPGVPARFTGSGSGTDFTLNI HPVEEEDAATYYCQHSRELPYPFGGG TKLEIK	272	LCDR1	RASKSVSTSGYS YMH	146	LCDR1	RASKSVSTSGYS YMH	146
				LCDR2	FTSDLEP	147	LCDR2	FTSDLEP	147
				LCDR3	QHSRELPYP	148	LCDR3	QHSRELPYP	148

[0931]

表 2. 示例性的抗体分子的重链可变区域（VH）和轻链可变区域（VL）的核苷酸序列表

抗体	链	核苷酸序列	SEQ ID NO
2218	VH	GATGTACAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGGCCTCGTGAAACCTTCTCAGTCTCTGTCTC TCACCTGCTCTGTCACTGGCTACTCCATCACCAGTGGTTATTACTGGAACTGGATCCGG CAGTTTCCAGGAAACAAACTGGAATGGATGGGCTACATAAGCTACGATGGTTACAATA ACTACAACCCATCTCTCAAAAATCGAATCTCCATCACTCGTGACACATCTAAGAACCA GTTTTTCCTGAAGTTGAATTCTGTGACTACTGAGGACACAGCCACATATTACTGTGCA AACTACTATGATTACGAAGACTGGTACTTCGGTGTCTGGGGCACAGGGACCACGGTCA CCGTCTCCTCA	71
	VL	GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTATGTCTCTAGGGAAGAGGGCCA CCATCTCCTGCAGAGCCAGCGAAAGTGTCAGTATTATTGGTACTAATTCAATACACTGG TACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATCTATCATGCATCCAACCTAG AAACTGGAGTCCCTGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTAGAACAGACTTCACCCTCA CCATTGATCCTGTGGAGGAAGATGATGTTGCAATCTATTACTGTCTGCAAAGTAGGAA GATTCCGTACACGTTCGGAGGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA	72
2419	VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAGGCTGGTGAAACCCGGGGCATCAGTGAGG CTGTCCTGCGAGGCTTCTGGCTACACCTTCACGGACTATACTATACACTGGGTAAAGC AGAGGTCTGGACAGGGTCTTGAGTGGATTGGATGGATTTACCCTCTAAGAGGTAGTAT AAACTACAATGAGAAATTCAAGGACAAGGCCACACATTGACTGCGGACAAATCCTCCAG CACAGTCTATTTGGAGCTTGGTAGATTGACATCTAAGGACTCTGCGGTCTATTTCTGTG CAAGACACGGAGCCTACTATAGTAACGCCTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCT CACAGTCTCCTCA	73
	VL	AACATTGTAATGACCCAATCTCCAGCTTCATTGGCTGTGTCTCTAGGTCAGAGGGCCA CCATCTCCTGCAGAGCCAGCGAGAGTGTTGATAATGATGGCATTAGATTTATGCACTGG TACCAGCAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATCTATCGTGCATCCAACCTAG AATCTGGGATCCCTGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTAGGACAGACTTCACCCTCAC TATTAATCCTGTGGAGACTGATGATGTTGCAACCTATTACTGTCAGCAAAGTAATAAGG ATCCGTACACGTTCGGAGGGGGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA	74

[0932]

2419-1305	VH	CAAGTTCAGTTGGTGCAAAGCGGGGGCAGAAGTGAAGAAACCTGGTGCTTCTGTGAA AGTTTCCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACTGATTACACAATACACTGGGTACGG CAGGCAACTGGGCAAGGATTGGAATGGATGGGGTGGATATACCCATTGCGAGGGTCTA TAAACTACGCACAGAAATTTCAAGGTCGAGTAACAATGACAGCCAACAAATCAATAA GCACCGTTTATATGGAACTCTCATCTCTCAGGAGTGAGGATACCGCCGTGTATTTCTGC GCACGACACGGTGCATATTACTCAAACGCTTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTTG TGACTGTTAGTAGC	304
	VL	GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGCGAGCA ACCCTCAGTTGCAGAGCATCTGAGAGTGTTGATAATGATGGAATACGTTTTCTCCATTG GTATCAACAAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGATTGCTGATCTACCGTGCTTCCAATCGC GAGACTGGCATTCCTGCACGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACACTTA CTATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAACAAG GACCCATACACTTTCGGAGGCCGGCACTAAGGTTGAGATCAAA	305
2419-1306	VH	CAAGTTCAGTTGGTGCAAAGCGGGGGCAGAAGTGAAGAAACCTGGTGCTTCTGTGAA AGTTTCCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACTGATTACACAATACACTGGGTACGG CAGGCAACTGGGCAAGGATTGGAATGGATGGGGTGGATATACCCATTGCGAGGGTCTA TAAACTACGCACAGAAATTTCAAGGTCGAGTAACAATGACAGCCAACAAATCAATAA GCACCGTTTATATGGAACTCTCATCTCTCAGGAGTGAGGATACCGCCGTGTATTTCTGC GCACGACACGGTGCATATTACTCAAACGCTTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTTG TGACTGTTAGTAGC	304
	VL	GAGATAGTTATGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGTGAACGCGCCA CCCTGTCCTGCCGTGCTTCCGAATCAGTGGATAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACTGG TACCAACAAAAGCCCGGACAGGCCCCCCCGCCTGCTGATATATCGTGCATCAACACGAG CAACAGGGATCCCCCGCTCGATTTAGTGGATCCGGAAGCAGGACCGAATTTACACTTAC CATTTCCTCACTTCAGTCAGAAGATTTCGCCGTTTACTACTGTCAGCAGTCAAATAAGG ATCCTTACACATTTGGGGGCGGTACAAAAAGTCGAGATCAAA	306
2419-1310	VH	CAAGTTCAGTTGGTGCAAAGCGGGGGCAGAAGTGAAGAAACCTGGTGCTTCTGTGAA AGTTTCCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACTGATTACACAATACACTGGGTACGG CAGGCAACTGGGCAAGGATTGGAATGGATGGGGTGGATATACCCATTGCGAGGGTCTA TAAACTACGCACAGAAATTTCAAGGTCGAGTAACAATGACAGCCAACAAATCAATAA GCACCGTTTATATGGAACTCTCATCTCTCAGGAGTGAGGATACCGCCGTGTATTTCTGC GCACGACACGGTGCATATTACTCAAACGCTTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTTG TGACTGTTAGTAGC	304

[0933]

	VL	GACATTGTAATGACCCAGTCTCCCGATAGCCTCGCTGTCTCACTCGGAGAACGCGCAA CCATCAACTGCAAGTCCTCCCAAAGCGTTGACAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACTG GTACCAGCAGAAACCCGGTCAACCTCCTAAGTTGCTCATTTACCGAGCATCTACCCGC GAGTCAGGAGTACCTGATCGCTTTTCCGGTAGCGGTAGTGGAACAGATTTTACTCTGA CCATTAGTTCACTCCAGGCAGAAGATGTGGCTGTCTACTACTGCCAACAGTCAAATAA AGACCCTTATACCTTCGGTGGGGGTACCAAAGTAGAGATCAAA	318
2419-0806	VH	GAGGTCCAGTTGGTCCAGTCAGGAGCCGAAGTCAAGAAGCCTGGGGAAAGCCTGAA AATAAGTTGCAAAGCTAGTGGATATACATTTACAGATTATACCATTCATTGGGTCCGGC AAATGCCAGGAAAAGGCTTGGAGTGGATGGGGTGGATTTATCCCCTCCGAGGCTCAAT AAATTATAGTCCTAGTTTTCAGGGGCAGGTAACTATTAGCGCTGATAAAAGTATTTCTA CAGTTTATTTGCAGTGGAGTTCATTGAAGGCTAGTGACACCGCTATGTATTTCTGCGCT AGACATGGTGCATATTATTCAAATGCCTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTCGTCAC TGTGAGTTCC	307
	VL	GAGATAGTTATGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGTGAACGCGCCA CCCTGTCCTGCCGTGCTTCCGAATCAGTGGATAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACTGG TACCAACAAAAGCCCCGGACAGGCCCCCCCGCCTGCTGATATATCGTGCATCAACACGAG CAACAGGGATCCCCGCTCGATTTAGTGGATCCGGAAGCAGGACCGAATTTACACTTAC CATTTCCTCACTTCAGTCAGAAGATTTCGCCGTTTACTACTGTCAGCAGTCAAATAAGG ATCCTTACACATTTGGGGGCGGTACAAAAGTCGAGATCAAA	306
2419-0205	VH	CAGGTGCAACTTGTTCAGTCAGGGGCTGAAGTAAAGAAGCCAGGCTCATCAGTCAAG GTATCATGCAAAGCATCTGGCTATACATTTACAGATTACACCATTCACTGGGTGAGGCA AGCTCCCGGTCAAGGTCTCGAGTGGATGGGGTGGATATACCCTCTCAGAGGCTCTATA AATTACGCTCAGAAATTTCAAGGGAGAGTTACAATTACTGCTGATAAAAGTACCAGCA CTGCTTATATGGAGCTTTCCTCACTTCGTTCAGAGGACACCGCCGTTTACTTTTGTGCC CGGCATGGTGCCTATTATTCAAATGCCTTCGATTATTGGGGGCAGGGAACTTTGGTCAC AGTTTCATCT	308
	VL	GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGCGAGCA ACCCTCAGTTGCAGAGCATCTGAGAGTGTTGATAATGATGGAATACGTTTTCTCCATTG GTATCAACAAAAAACCAGGGCAGGCCCCCCAGATTGCTGATCTACCGTGCTTCCAATCGC GAGACTGGCATTCCTGCACGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACACTTA CTATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAACAAG GACCCATACACTTTCGGAGGCGGCACTAAGGTTGAGATCAAA	305

[0934]

2419-0406	VH	CAAGTTCAACTTGTCCAAAGTGGGGCTGAAGTTAAAAAACCTGGATCATCAGTCAAG GTTTCATGCAAAGCCAGCGGTTACACATTTACAGACTATACAATACATTGGGTTCGACA GGCTCCCGGGCAAGGGCTCGAATGGGATGGGATTTATCCCCTCAGGGGCTCAATT AACTATGCTGAGAAATTTAAGGGTCGTGTAACACTCACCGCCGATAAATCCACCTCAA CCGTATATATGGAGCTTTCTTCTCTTCGCTCTCTGAAGATACCGCCGTCTATTTCTGCGCAC GACACGGGGCATACTACTATTCTAATGCTTTTGACTACTGGGGACAAGGGACACTTGTGAC CGTTAGTAGC	309
	VL	GAGATAGTTATGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGTGAACGCGCCA CCCTGTCCTGCCGTGCTTCCGAATCAGTGGATAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACTGG TACCAACAAAAGCCCGGACAGGCCCCCCGCCTGCTGATATATCGTGCATCAACACGAG CAACAGGGATCCCCGCTCGATTTAGTGGATCCGGAAGCAGGACCGAATTTACACTTAC CATTTCCTCACTTCAGTCAGAAGATTTCGCCGTTTACTACTGTCAGCAGTCAAATAAGG ATCCTTACACATTTGGGGGCGGTACAAAAAGTCGAGATCAAA	306
2419-0605	VH	CAGGTGCAGTTGGTCCAGAGCGGGGGCAGAGGTTAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTAAA GGTATCCTGCAAGGCTTCTGGGTACACCTTCACAGATTACACTATTCATTGGGTGCGCC AAGCACCTGGTCAAGGCCTTGAATGGATGGGATTTACCCCTTGCGAGGGAGTAT TAATTATGCACAGAAGTTCCAGGGAAGGGTTACTCTTACCGCCGACAAGTCCACATCA ACCGTTTACATGGAGCTTTCCTCTCTCAGGTCCGAAGACACTGCTGTATATTTCTGCGC TCGGCATGGGGGCTTATTACAGCAACGCCTTCGATTACTGGGGTCAGGGTACATTGGTC ACAGTGTCCAGT	319
	VL	GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGCGAGCA ACCCTCAGTTGCAGAGCATCTGAGAGTGTTGATAATGATGGAATACGTTTTCTCCATTG GTATCAACAAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGATTGCTGATCTACCGTGCTTCCAATCGC GAGACTGGCATTCCTGCACGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACACTTA CTATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAACAAG GACCCATACACTTTCGGAGGCGGCACTAAGGTTGAGATCAAA	305
2419-0805	VH	GAGGTCCAGTTGGTCCAGTCAGGAGCCGAAGTCAAGAAGCCTGGGGAAAGCCTGAA AATAAGTTGCAAAGCTAGTGGATATACATTTACAGATTATACCATTCATTGGGTCCGGC AAATGCCAGGAAAAGGCTTGGAGTGGATGGGGTGGATTTATCCCCTCCGAGGCTCAAT AAATTATAGTCCTAGTTTTCAGGGGCAGGTAACTATTAGCGCTGATAAAAGTATTTCTA CAGTTTATTTGCAGTGGAGTTCATTGAAGGCTAGTGACACCGCTATGTATTTCTGCGCT AGACATGGTGCATATTATTCAAATGCCTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTCGTCAC TGTGAGTTCC	307

[0935]

	VL	GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGCGAGCA ACCCTCAGTTGCAGAGCATCTGAGAGTGTTGATAATGATGGAATACGTTTTCTCCATTG GTATCAACAAAAAACCAGGGCAGGCCCCCCAGATTGCTGATCTACCGTGCTTCCAATCGC GAGACTGGCATTCCTGCACGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACACTTA CTATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAACAAG GACCCATACACTTTCGGAGGCGGCACTAAGGTTGAGATCAAA	305
2419-0105	VH	CAAGTGCAGTTGGTCCAGAGTGGAGCAGAGGTGAAGAAGCCTGGTGCTTCCGTCAA GGTGAGTTGCAAGGCATCTGGTTATACTTTCACTGACTACACAATTCATTGGGTCAGG CAGGCCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATGGGATCTATCCACTTAGAGGATCAA TCAACTATGCTCAAAAGTTCCAGGGTCGTGTAACAATGACCGCAGACAAAAGTATCTC AACTGTATACATGGAATTGTCCCGATTGAGGAGCGACGACACAGCCGTATATTATTGTG CCAGGCACGGAGCCTACTACAGTAATGCCTTCGACTACTGGGGGCAGGGCACCCTTGT TACCGTGTCCAGC	310
	VL	GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGCGAGCA ACCCTCAGTTGCAGAGCATCTGAGAGTGTTGATAATGATGGAATACGTTTTCTCCATTG GTATCAACAAAAAACCAGGGCAGGCCCCCCAGATTGCTGATCTACCGTGCTTCCAATCGC GAGACTGGCATTCCTGCACGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACACTTA CTATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAACAAG GACCCATACACTTTCGGAGGCGGCACTAAGGTTGAGATCAAA	305
2419-1204	VH	CAAGTGCAGCTCGTTCAGTCTGGCGCAGAAGTGAAGAAGCCAGGAGCTTCCGTTAAA GTGTCCTGTAAAGCCTCTGGATATACATTCACAGATTATACAATTCACTGGGTGAGACA AGCAACCGGTCAAGGTCTCGAATGGATGGGCTGGATATACCCCCTCCGAGGTTCCATC AACTACGCTCAAAAATTCCAAGGACGAGTCACTATGACAGCAAACAAGAGTTCCTCC ACTGTATATATGGAACTCTCTAGTTTGCGCTCTGAAGACACCGCCGTGTACTTCTGTGC CAGGCACGGCGCATACTATTCTAATGCATTTGACTATTGGGGGCAGGGCACATTGGTAA CAGTTAGTTCC	311
	VL	GAAATTGTAATGACCCAGAGCCCCGCCACCCTTAGTGTGTCCCCAGGCGAGAGGGCC ACTCTTTCTTGCCGCGCAAGCGAATCCGTAGACAACGATGGTATAAGATTTTTGCATTG GTATCAGCAAAAGCCAGGCCAGGCACCCCGGCTTCTCATCTACAGAGCTAGCACCCTC GAAACTGGAATCCCCGCTCGTTTTTCAGGATCTGGTAGCGGAACAGAATTTACTTTGA CAATTAGTAGTTTGCAGTCAGAGGACTTTGCTGTCTATTATTGCCAGCAGTCTAATAAA GATCCATACACCTTCGGCGGAGGGACCAAAGTAGAGATTAAA	312

[0936]

2419-1210	VH	CAAGTGCAGCTCGTTCAGTCTGGCGCAGAAGTGAAGAAGCCAGGAGCTTCCGTTAAA GTGTCCTGTAAAGCCTCTGGATATACATTCACAGATTATACAATTCACTGGGTGAGACA AGCAACCGGTCAAGGTCTCGAATGGATGGGCTGGATATACCCCCTCCGAGGTTCCATC AACTACGCTCAAAAATTCCAAGGACGAGTCACTATGACAGCAAACAAGAGTTCCTCC ACTGTATATATGGAACTCTCTAGTTTGCGCTCTGAAGACACCGCCGTGTACTTCTGTGC CAGGCACGGCGCATACTATTCTAATGCATTTGACTATTGGGGGCAGGGCACATTGGTAA CAGTTAGTTCC	311
	VL	GACATTGTAATGACCCAGTCTCCCGATAGCCTCGCTGTCTCACTCGGAGAAACGCGCAA CCATCAACTGCAAGTCCTCCCAAAGCGTTGACAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACTG GTACCAGCAGAAACCCGGTCAACCTCCTAAGTTGCTCATTTACCGAGCATCTACCCGC GAGTCAGGAGTACCTGATCGCTTTTCCGGTAGCGGTAGTGGAACAGATTTTACTCTGA CCATTAGTTCACTCCAGGCAGAAGATGTGGCTGTCTACTACTGCCAACAGTCAAATAA AGACCCTTATACCTTCGGTGGGGGTACCAAAGTAGAGATCAAA	318
2419-1406	VH	CAAGTTCAGTTGGTGCAAAGCGGGGGCAGAAGTGAAGAAACCTGGTGCTTCTGTGAA AGTTTCCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACTGATTACACAATACACTGGGTACGG CAGGCAACTGGGCAAGGATTGGAATGGAGTGGGTGGATATACCCATTGCGAGGGTCTA TAAACTACGCACAGAAATTTCAAGGTCGAGTAACAATGACAGCCGACAAATCAATAA GCACCGTTTATATGGAACTCTCATCTCTCAGGAGTGAGGATACCGCCGTGTATTTCTGC GCACGACACGGTGCATATTACTCAAACGCTTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTTG TGACTGTTAGTAGC	313
	VL	GAGATAGTTATGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGTGAACGCGCCA CCCTGTCCTGCCGTGCTTCCGAATCAGTGGATAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACTGG TACCAACAAAAGCCCGGACAGGCCCCCCGCCTGCTGATATATCGTGCATCAACACGAG CAACAGGGATCCCCCGCTCGATTTAGTGGATCCGGAAGCAGGACCGAATTTACACTTAC CATTTCCTCACTTCAGTCAGAAGATTTCGCCGTTTACTACTGTCAGCAGTCAAATAAGG ATCCTTACACATTTGGGGGCGGTACAAAAGTCGAGATCAAA	306
2419-1205	VH	CAAGTGCAGCTCGTTCAGTCTGGCGCAGAAGTGAAGAAGCCAGGAGCTTCCGTTAAA GTGTCCTGTAAAGCCTCTGGATATACATTCACAGATTATACAATTCACTGGGTGAGACA AGCAACCGGTCAAGGTCTCGAATGGATGGGCTGGATATACCCCCTCCGAGGTTCCATC AACTACGCTCAAAAATTCCAAGGACGAGTCACTATGACAGCAAACAAGAGTTCCTCC ACTGTATATATGGAACTCTCTAGTTTGCGCTCTGAAGACACCGCCGTGTACTTCTGTGC CAGGCACGGCGCATACTATTCTAATGCATTTGACTATTGGGGGCAGGGCACATTGGTAA CAGTTAGTTCC	311

[0937]

	VL	GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGCGAGCA ACCCTCAGTTGCAGAGCATCTGAGAGTGTTGATAATGATGGAATACGTTTTCTCCATTG GTATCAACAAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGATTGCTGATCTACCGTGCTTCCAATCGC GAGACTGGCATTCCTGCACGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACACTTA CTATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAACAAG GACCCATACACTTTCGGAGGCGGCACTAAGGTTGAGATCAAA	305
2419-0206	VH	CAGGTGCAACTTGTTCAGTCAGGGGCTGAAGTAAAGAAGCCAGGCTCATCAGTCAAG GTATCATGCAAAGCATCTGGCTATACATTTACAGATTACACCATTCACTGGGTGAGGCA AGCTCCCGGTCAAGGTCTCGAGTGGATGGGGTGGATATACCCTCTCAGAGGCTCTATA AATTACGCTCAGAAATTTCAAGGGAGAGTTACAATTACTGCTGATAAAAGTACCAGCA CTGCTTATATGGAGCTTTCCTCACTTCGTTCAGAGGACACCGCCGTTTACTTTTGTGCC CGGCATGGTGCCTATTATTCAAATGCCTTCGATTATTGGGGGGCAGGGAACTTTGGTCAC AGTTTCATCT	308
	VL	GAGATAGTTATGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGTGAACGCGCCA CCCTGTCCTGCCGTGCTTCCGAATCAGTGGATAAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACTGG TACCAACAAAAGCCCGGACAGGCCCCCCGCCTGCTGATATATCGTGCATCAACACGAG CAACAGGGATCCCCGCTCGATTTAGTGGATCCGGAAGCAGGACCGAATTTACACTTAC CATTTCCTCACTTCAGTCAGAAGATTTCGCCGTTTACTACTGTCAGCAGTCAAATAAGG ATCCTTACACATTTGGGGGCGGTACAAAAGTCGAGATCAAA	306
2621	VH	GAGGTCCAGCTTCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGTCCTCAGTGAAG ATGTCCTGCAAGACTTCTGGATATACTTTCACAAGCTACGGTATAAAACTGGGTGAAGC AGAGGCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGGATATATTTATATTGGAAATGGTTATGCT GAGTACAATGAGAGGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTTCAGACACATCCTCCAGC ACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAATCTATTTCTGTG CACTATACTATCCCTGGTTTACTTACTGGGGCCAGGGGACTCTCTGGTCACTGTCTCTGCA	75
	VL	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTTTCTGCATCTGTGGGAGATTCTGTCA CCATCACATGTCGAGCAAGTGAGAATATTTACAGTTATTTAGCATGGTATCAGCAGAAA CAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTGGTCTATAATGCAAAAACCTTAGCTGAAGGTGTGC CATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACACAGTTTTCTCTGAAGATCAACAGCCT GCAGCCTGAAGATTTTGGGAATTATTACTGTCAACATCATTATGATACTCCGTTCACGT TCGGAGGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA	76

[0938]

2922	VH	CAGGTTCAGCTGCACCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAG TTGTCCTGCAAGACTTCTGGCTACACCTTCACAAGCTACGATGTCTTCTGGGTGAAGC AGAGGCCTGGACAGGGACTTGAGTGGATTGGATGGATTTATCCTAGAGATAGTAGTAC TAAATACAATGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACACATCCTCCAGC ACAGCATACATGGAGCTCCACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTTCTGTG CAAAAGAGGGGTATGATTATGACAAGAGGGGCTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCA CTCTCACAGTCTCCTCA	77
	VL	GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCA TCATCTCCTGCAAGGCCAGCAAAGTGTCAGTTTTGCTGGTACTAATTTAATGCACTG GTACCAACAGAGACCAGGGCAGCAACCCAAACTCCTCATCTATCGTGCATCCAACCTA GAACCTGGGGTTCCTACCAGGTTTAGTGGCAGTGGGTCTAGGACAGACTTCACCCTC AATATCCATCCTGTGGAGGAAGATGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCAAAGTAGGG AATATCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA	78
3125	VH	CAGGTTCAACTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGACG CTGTCCTGCAAGGCTTCGGGCTACACTTTTACTGACTATGAAATGCACTGGGTGAAGC AGACACCTGTGCATGGCCTGGAATGGATTGGAGCTATTGATCCTGAAACTGGTGGTAC TGCCTACAATCAGAGGTTCAAGGGCAAGGCCATACTGACTACAGACAAATCCTCCATC ACAGCCTACATGGAGCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTATTACTGTA CAAGATGGAATGATGGCGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA	79
	VL	GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTGTCTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCAGCCT CCATTTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATACAGTAATGGAAAGACATATTTGAAT TGGTTTCAACAGAGGCCTGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTAATGTATCAGGTGTCCAAAC TGGACCCTGGCATCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGAAACAGATTTTACACT TAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATTTGGGACTTTATTACTGCTTGCAAGGTACA TATTATCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA	80
3327	VH	GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAG ATGTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACTCCTTTACTGGCTACTTTATGAACTGGGGTGAAGCA GAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGACGTATTAATCCTTACAATGGTGATACT TTCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACAAATCCTCTAGC ACAGCCCACATGGAGCTCCGGAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCACTCTATTATTGTG CAAGCGAAGGTGATGGTTACTACTGGTACTTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACCACGG TCACCGTCTCCTCA	81

[0939]

	VL	GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCA CCATCTCCTGCAGAGCCAGCGAAAGTGTTGATAATTATGGCATTAGTTTTATGAACTGG TTCCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATCTATGCTGCATCCAACCAA GGATCCGGGGGTCCCTGCCAGGTTTAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAGCCTC AACATCCATCCTATGGAGGAGGATGATACTGCAATGTATTTCTGTCAGCAAAGTAAGG AGGTTCCTCGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA	82
3525	VH	CAGGTTCAACTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAG CTGTCCTGCAAGGCTTCGGGGCTACACATTTACTGACCATGAAATGCACTGGGTGAGAC AGACACCTGTGCATGGCCTGGAATGGATTGGAGTTATTGATCCTGACACTGGTGATACT ACCTACAATCAGAAATTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACAAATCCTCCAGC ACAGCCTACATGGACCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTTTTACTGTA CACGGTGGACTGGGGGGGGACTACTGGGGCCATGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA	83
	VL	GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTGTCTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCAGCCT CCATTTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATACAGTAATGGAAAGACATATTTGAAT TGGTTTCAACAGAGGCCTGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTAATGTATCAGGTGTCCAAAC TGGACCCTGGCATCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGAAACAGATTTTACACT TAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATTTGGGACTTTATTACTGCTTGCAAGGTACA TATTATCCGTACACGTTCGGAGGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA	80
3530	VH	CAGGTTCAACTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAG CTGTCCTGCAAGGCTTCGGGGCTACACATTTACTGACCATGAAATGCACTGGGTGAGAC AGACACCTGTGCATGGCCTGGAATGGATTGGAGTTATTGATCCTGACACTGGTGATACT ACCTACAATCAGAAATTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACAAATCCTCCAGC ACAGCCTACATGGACCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTTTTACTGTA CACGGTGGACTGGGGGGGGACTACTGGGGCCATGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA	83
	VL	GATGCTGTGATGACCCAGACTCCACTGTCTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCAGCCT CTATCTCTTGCAAGTCGAGTCAGAGCCTCTTATATAGTGATGGAAAGACATATTTGAAT TGGTTCCAACAGAGGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTAATGTATCAGGTGTCCAAA CTGGACCCTGGCATCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGAGACAGATTTTACAC TTAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTTATTACTGCTTGCAAGGTAC ATATTATCCGTATACGTTCGGATCGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA	84

[0940]

4035	VH	CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCC ATCACCTGCACAGTCTCTGGTTTCTCATTAACCATCTATGATGTACACTGGGTTCGCCA GTCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTGATATGGAGTGATGGAAGCACAGA CTATAATGCAGCTTTCATATCTAGACTGAGCATCAGCAAGGACAACTCCAAGAGCCAA GTTTTCTTTAAAATGAACAGTCTGCAAGCTGATGACACAGCCATATACTACTGTGCCA GAAATTGGGTCGACCAGGCCTGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTG TCTCTGCA	173
	VL	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTATCTGCATCTGTGGGAGAAACTATCA CCATCACATGTCGAGCAAGTAAGAATATTTACAGTTATTTAGCATGGTATCAGCAGAAA CAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTGGTCTATAATGCAAAAACCTTACCAGAAGGTGTGC CATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACACAGTTTTCTCTGAAGATCAACAGCCT GCAGCCTGAAGATTTTGGGAGTTATTACTGTCAACATCATTATGGTACTCCGCTCACGT TCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA	174
4035-062	VH	CAGGTACAACTCCAGGAATCCGGGCCTGGGCTCGTCAAACCAAGCGAAACACTCTCT CTCACCTGCACCGTTTCTGGGTTTTCTCTTACTATCTATGACGTACATTGGGTAAGGCA ACCACCCGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGTGTAATCTGGTCAGATGGATCTACAGA CTACAACCCATCCCTTAAAAGCAGGGTGACCATTTCTAAGGACACTTCCAAGAACCAA GTATCCCTTAAATTGTCCTCTGTAACCGCAGCAGACACCGCAGTTTACTACTGCGCAC GAAATTGGGTTGACCAAGCATGGTTTGCATATTGGGGACAGGGAACTCTTGTCACTGT GTCTTCA	299
	VL	GATATTCAAATGACCCAATCCCCCTCATCACTTTCAGCATCTGTCGGTGATCGGGTCAC CATTACTTGCAGAGCCAGTAAGAATATCTACAGCTACCTGGCTTGGTATCAGCAAAAA CCTGGTAAGGCCCCTAAACTTCTCGTTTACAATGCTAAGACCCTTCCCGAGGGAGTTC CTTCCAGGTTTTCCGGTAGCGGGAGTGGAACAGATTTCACCTTGACTATTTCTAGCTTG CAGCCCGAGGATTTCGCTACATACTACTGCCAGCATCACTATGGAACCCCCCTGACCTT CGGTCAGGGAACCAAGCTCGAGATCAAA	300
3934	VH	CAGGTCCAACTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGAGCTTCAGTGAAG CTGTCCTGCAAGGCTGCTGGCTACATCTTCACTGACTATATAAACTGGGTGAAGC AGAGTCCTGGACAGGGACTTGAGTGGATTGGATGGATTTATCCTGGAAGTGGTAATCG TAAATACAATGACAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACAATGACTGCAGACAAATCCTCCAG CACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACCTCTGAGGATTCTGCGGTCTATTTCTGT GCAAGAGAGAGTAACTACGTGGGGTACTATGCTATGGACTATTGGGGTCAAGGAACCT CAGTCACCGTCTCCTCA	175

[0941]

	VL	GATGTTTTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCT CCATCTCTTGCAGATCTAGTCAGAGCGTTGTAAATAGTAATGGAAACACCTATTTAGAA TGGTACCTGCAGAAACCAGGCCAGTCTCCAAATCTCCTGATCTACAAAGTTTCCAATC GATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCGGGGACAGATTTCACACT CAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACTGTTTTCAAGGTTCA CATGTTCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA	176
3833	VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTAAGGCCTGGGACTTCAGTGAAG ATGTCCTGCAAGGCTGCTGGATACACCTTCACAAACTACTGGATAGGTTGGGTAAAGC AGAGGCCTGGACATGGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTTACCCTGGAGGTATAGGAGG TGGTTATACTAAGTACAATGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACAC ATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCGGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCATC TATTTCTGTTCAAGATCGGAAACTGGACGGGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCT CAGTCACCGTCTCCTCA	177
	VL	GACATCCAGATGACACAGTCTCCATCCTCACTGTCTGCATCTCTGGGAGGCAAAGTCA CCATCACTTGCAAGGCAAGCCAAGACATTAATAAGTATATAGCTTGGTACCAACACAA GCCTGGAAAAAGGTCCTAGGCTGCTCCATACATTACACATCTACATTAAAGCCAGGCATC CCATCAAGGTTCAGTGGGAAGTGGGTCTGGGAGAGATTATTCCTTCAGCATCAGTGACC TGGAGCCTGAAGATATTGCAACTTATTATTGTCTACAGTATGATAATCTGAACACGTTC GGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA	178
3631	VH	GAGATCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAG GTGTCCTGCAAGGCTTCTGGTTATTCATTCACTGACTACAACATCTACTGGGTGAAGC AGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGATATATTGATCCTTCCAATGGTGGTCCT GGCTACAACCAGAAGTTCAGGGGCAAGGCCACACTTGACTGTTGACAAGTCCTCCAGC ACAGCCTTCCTGCATCTCAACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTG CAAGAAGGGACAACTACGGCTCGGGGACTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAG TCACCGTCTCCTCA	179
	VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTCA GCATCACCTGTAAGGCCAGTCAGAATGTGGGTACTGATGTATCCTGGTATCAACAGAA ACCAGGGAAATCTCCTAAACCACTGATTTACTGGGCATCAAACCGGTTCACTGGAGTC CCTGATCGCTTCATAGGTAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAATGT GCAGTCTGAAGACTTGGCAGATTATTTCTGTGAGCAATATAGCATCTATCCGCTCACGT TCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA	180

[0942]

3732	VH	GAGATCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCGTCAGTGAAG GTATCCTGCAAGGCTTCTGGTTACTCATTCACTGACGACAACATGTACTGGGTGAAGC AGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGATATATTGATCCTCTCTCAATGGTGGTACT GGCTACAACCAGAAATTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGTTGACAAGTCCTCCAGC ACAGCCTTCCTGCATCTCAACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTG CAAGAAGGGACAACTACGCCACGGGGGACTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAG TCACCGTCTCCTCA	181
	VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTCA GCATCACCTGCAAGGCCAGTAAGAATGTGGGTACTGATGTATCCTGGTATCAACAGAA ACCAGGGAAATCTCCTAAACCACTGATTTACTGGGCATCAAACCGGTTCACTGGAGTC CCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAACAATG TGCAGTCTGAAGACTTGGCAGATTATTTCTGTGAGCAATATAGCAGCTATCCGCTCACG TTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA	182
4338	VH	GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGCCCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAG ATATCCTGCAAGGCTTCTGGATACACATTCACTGACTACAACATGGACTGGGTGAAGC AGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTATCAATGGTTATACT GGCTACAACCAGAGGTTCAAGAACAAGGCCACACATTGACTGTAGACAAGTCCTCCAGC ACAGCCTACATGGAACTCCACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGCG CAAGAGATAGTAACTACGTTGGCTGGTACTTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACCACGGT CACCGTCTCCTCA	183
	VL	GATGTTGTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCT CCATCTCTTGCAGATCTAGTCAGAGCCTTGTACACAGTAATGGAAACACCTATTTACAT TGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACC GATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACATT CAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTTCTGCTCTCAAAGTACA CATGTTCCTCGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA	184
	VL	GACATTGTGCTGACACAGTCTCCTGCTTCCTTAACTGTATCTCTGGGGCAGAGGGCCA CCTTCTCATGCAGGGCCAGCAAAAGTGTCAGTACATCTGGCTATAGTTATATGCACTGG TACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATCTATTTTACATCCGACCTAG AACCTGGGGGTCCCTGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACCCTCA ACATCCATCCTGTGGAGGAGGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCACAGTAGGGA GCTTCCGTACCCCTTCGGAGGGGGGACCAAGTTGGAAATAAAA	185

[0943]

4540	VH	caggtccagctacagcagtctggacctgagctggtgaagcctgggggcttcagtgaagatatcctgcaaggcttctggctacaccttcgct gactactatataaactgggtgaagcagaggcctggacagggacttgagtggattggatttttcctggaagtggtagtactttactacaa tgagaagttcaagggcaaggccacacttactgtagacaaatcctccagcacagcctacatgttgctcagcagcctgacctctgaggactct gcggtctatttctgtgcaagaggggactccggtagggctatggactactggggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctca	186
	VL	gacatccagatgacacagtctccatcctcactgtctgcatctctgggaggcaaagtcaccatcacttgcaaggcaagccaagacattaaca aatatatagcttggtaccaacacaaagcctggaaaaggtcctaggctgctctatacattacacatctacattacagtcaggcatcccatcaagg ttcagtggaagtgggtctgggagagattatttccttcagcatcagcaacctggagcctgaagataatgcaacttattattgtctacagtatgat aatcttctcacgttccggtgctgggaccaagctggagctgaaa	187
4540-063	VH	CAAGTCCAGCTCGTACAGAGCGGGGGCAGAGCTGAAGAAGCCTGGGGCCTCCGTCAA GGTCTCCTGTAAGGCTTCTGGTTACACATTTGCCGACTACTACATGAACTGGGTACGG CAAGCCCCAGGTCAAGGGCTGGAATGGATGGGATGGATTTTTCCAGGGAGCGGCAGC ACTTACTACAACCAGAAATTTCAAGGTCGTGTGACAATGACCGTGGATAAAAGCAGCT CTACAGCTTACATGGAGCTTTCCCGCTTGAGGTCCGATGATACTGCCGTATATTATTGTG CCCGTGGTGACTCAGGTAGGGCCATGGACTATTGGGGACAGGGCACCCTCGTGACCG TGTCCAGC	301
	VL	GATATCCAGATGACACAATCCCCTTCATCCTTGAGCGCATCAGTTGGCGACAGGGTCA CCATAACTTGTCAGGCTAGTCAGGATATTAACAAGTACCTGGCTTGGTATCAACACAA GCCTGGAAAGGCCCCCAAATTGCTGATTCACTACACCTCTACATTGGAAACTGGCGTA CCCAGTCGCTTTTCTGGGAGTGGAAGCGGAACTGATTTCACTTTCACTATATCCAGTCT TCAGCCAGAAGATATCGCAACTTACTATTGTCTTCAGTATGATAACTTGCTTACTTTCG GAGGAGGGACCAAAGTTGAAATCAAG	302
4540-033	VH	CAGGTGCAGTTGGTCCAATCCGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCTGTTAAA GTTAGTTGCAAGGCATCAGGCTACACCTTCGCTGACTACTACATCAACTGGGTTAGAC AGGCCCCCGGGCAGGGGTTGGAGTGGGTTGGATTTTTCCAGGATCAGGTTCAA CATATTACGCACAAAAAACTGCAAGGTAGAGTAACCATGACAACTGATACTAGCACCTC CACAGCCTATATGGAACTCCGCTCTCTCAGGAGTGACGATACAGCCGTTTATTACTGCG CCCGTGGGGATTCAGGCCGTGCAATGGATTACTGGGGTCAAGGGACCCTCGTGACCGT AAGTTCA	303
	VL	GATATCCAGATGACACAATCCCCTTCATCCTTGAGCGCATCAGTTGGCGACAGGGTCA CCATAACTTGTCAGGCTAGTCAGGATATTAACAAGTACCTGGCTTGGTATCAACACAA GCCTGGAAAGGCCCCCAAATTGCTGATTCACTACACCTCTACATTGGAAACTGGCGTA CCCAGTCGCTTTTCTGGGAGTGGAAGCGGAACTGATTTCACTTTCACTATATCCAGTCT	302

[0944]

		TCAGCCAGAAGATATCGCAACTTACTATTGTCTTCAGTATGATAACTTGCTTACTTTCG GAGGAGGGACCAAAGTTGAAATCAAG	
4237	VH	CAGGCGCACCTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCC ATCACCTGCACAGTCTCTGGTTTCTCATTAACCGACTATGATGTACACTGGGTTCGCCA GTCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTGATATGGAATGATGGAAGCACAGA CTATAATACAGCTTTCATATCTAGACTGACCATCAGCAAGGACAACTCCAAGAGCCAA GTTTTCTTTAAAATGAACAGTCTGCAAGCTGATGACACAGCCATATACTACTGTGCCA GAAATTGGTATGGTGGCTACTGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGT CTCTGCA	188
	VL	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTATCTGCATCTGCGGGAGAAACTGTCA CCATCACATGTCGATCAAGTGAGAATATTTACAGTTATTTAGCATGGTATCAGCAGAAA CAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTAGTCTATAATGCAAATGCCTTAGCAGAAGGTGTGC CATCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGTCACACAGTTTTCTCTGAAGATCAACAGCCT GCAGCCTGAAGATTTTGGGAGTTATTACTGTCAACATCATTATGGTACTCCATTCACGT TCGGCTCGGGGACAAAGTTGGAAATAAAA	189
4439	VH	GAGATCCAGCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAACTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAG ATATCCTGCAAGGCTTCTGATTACTCATTCACTGGCTACAACATGAACTGGGTGATGCA GAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTCATCCTTACTATGGTGGTACTA GCTTCAATCAGAAGTTCATGGGCAAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCTTCCAGCAC AGCCTACATGCAGCTCAACAGCCTGACATCTGAAGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCA AGAGAGAAGTAACTTCCATGCTCTGGACTACTGGGGTCAGGGAACCTCAGTCACC GTCTCCTCA	297
	VL	GACATTGTGCTGACACAGTCTCCTGCTTCCTTAACTGTATCTCTGGGGCAGAGGGCCA CCTTCTCATGCAGGGCCAGCAAAAGTGTCAGTACATCTGGCTATAGTTATATGCACTGG TACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATCTATTTTACATCCGACCTAG AACCTGGGGTCCCTGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACCCTCA ACATCCATCCTGTGGAGGAGGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCACAGTAGGGA GCTTCCGTACCCCTTCGGAGGGGGGACCAAGTTGGAAATAAAA	298

[0945]

表 5. 示例性的人源化抗 APRIL 抗体的重链可变区域（VH）和轻链可变区域（VL）的氨基酸序列如下所示

抗体链	氨基酸序列	SEQ ID NO
>Hu_2218_VH01	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGYYWNWIRQHPGKGLEWIGYISYDGYNNY NPSLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARYYDYEDWYFDVWGQGTMVTVS S	190
>Hu_2218_VH02	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYISYDGYTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARYYDYEDWYFDVWGQGTMVTVS S	191
>Hu_2218_VH03	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGYYWNWIRQHPGKGLEWIGYISYDGYNNY NPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARYYDYEDWYFGVWGQGTMVTVS S	192
>Hu_2218_VH04	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYISYDGYNN YNPSLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTTVTV SS	193
>Hu_2218_VH05	QVQLQQWGAGLVKPSETLSLTCAVYGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYISYDGYNN YNPSLKNRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTTVTV SS	194
>Hu_2218_VH06	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYISYDGYNNY NPSLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTTVTVS S	195
>Hu_2218_VH07	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYISYDGYNNY NPSLKNRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTTVTVS S	196
>Hu_2218_VH08	QVQLQESGPGLMKPSETLSLTCSVSGYSITSGYYWSWIRKPPGKGLEYIGYVSYDGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNRFSLKLNSVTAADTAVYYCANYYDYEDWYFGYWGQGILVTVSS	197
>Hu_2218_VH09	QVQLQESGPGLMKPSETLSLTCSVSGYSITSGYYWNWIRKPPGKGLEWIGYISYDGYNNY NPSLKSRVTISRDTSKNRFSLKLNSVTAADTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGILVTVSS	198
>Hu_2218_VH10	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSGYYWNWIRQAPGKGLEWVASISYDGYNNY NPSVKGRITISRDDSKNTFYLQMNSLRAEDTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTLVTVS S	199
>Hu_2218_VH11	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSGYYWNWIRQAPGKGLEWVAYISYDGYNN YNPSVKGRITISRDTSKNTFYLQMNSLRAEDTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTLVTV	200

[0946]

	SS	
>Hu_2218_VH12	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGYSITSGYYWNWVRQAPGKGLEWVAYISYDGYN NYNPSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTMV TVSS	201
>Hu_2218_VL01	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVSIIGTNSIHWYQQKPGQAPRLLIYHASNLETGIPA RFSGSGPGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCLQSRKIPYTFGQGTKLEIK	202
>Hu_2218_VL02	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSIIGTNSIHWYQQKPGQPPKLLIYHASNLETGVP ARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCLQSRKIPYTFGGGTKLEIK	203
>Hu_2218_VL03	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSIIGTNSLHWYQQKPGQAPRLLIYHASQSISGIP ARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSRKIPYTFGGGTKVEIK	204
>Hu_2218_VL04	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSIIGTNSIHWYQQKPGQAPRLLIYHASNLETGIP ARFSGSGSRTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQSRKIPYTFGGGTKVEIK	205
>Hu_2218_VL05	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVSIIGTNSMNWYQQKPGKAPKLLIYHASYLESGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQSRKIPYTFGQGTKVEIK	206
>Hu_2218_VL06	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVSIIGTNSMHWYQQKPGKAPKLLIYHASNLESGV PSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQSRKIPYTFGQGTKVEIK	207
>Hu_2218_VL07	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVSIIGTNSMHWYQQKPGKAPKLLIYHASNLESG VPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCLQSRKIPYTFGQGTKVEIK	208
>Hu_2419_VH01	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTIHWVRQAPGQGLEWMGWIYPLRGSI NYNEKFKDRVTSTRDTSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVT VSS	209
>Hu_2419_VH02	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGRIYPLRGST NYAQKFQGRVTSTRDTSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVT VSS	210
>Hu_2419_VH03	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTIHWVRQAPGQGLEWMGWIYPLRGSI NYNEKFKDRVTMTADTSSSTAYMELSRLRSDDTVVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLV TVSS	211
>Hu_2419_VH04	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCEASGYTFTDYTIHWVRQAPGKGLEWMGWIYPLRGSIN YNEKFKDRVTMTADTSTDTAYMELSSLRSKDTAVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTV SS	212
>Hu_2419_VH05	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTDYTMYWVKQAPGQGLEWIGEIYPLRGSIN FNEKFKSKATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVS S	213
>Hu_2419_VH06	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTDYTMHWVKQAPGQGLEWIGEIYPLRGSIN FNEKFKSKATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVS S	214
>Hu_2419_VL01	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQAPRLLIYRASNLESGI PARFSGSGSGPGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSNKDPYTFGQGTKLEIK	215

[0947]

>Hu_2419_VL02	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQAPRLLIYRASNLESGI PARFSGSGPGTDFTLTISSLEPEDVAVYYCQQSNKDPYTFGQGTKLEIK	216
>Hu_2419_VL03	DIVMTQSPASLAVSLGERATINCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLESG VPDRFSGSGSRTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSNKDPYTFGGGTKVEIK	217
>Hu_2419_VL04	DIVMTQSPASLAVSLGERATINCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLESG VPDRFSGSGSRTDFTLTINSLQAEDVAVYYCQQSNKDPYTFGGGTKVELK	218
>Hu_2419_VL05	DIVLTQSPATLSVSPGERATISCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLESGV PARFSGSGSRTDFTLTISSVEPEDFATYYCQHSWEIPPTFGGGTKLEIK	219
>hu_4035_VH01	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLTIYDVHWVRQAPGKGLEWVAVIWSDGSTDY NAAFISRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	220
>hu_4035_VH02	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLTIYDVHWVRQAPGKGLEWVGVIWSDGSTDY NAAFISRFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	221
>hu_4035_VH03	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLTIYDVHWVRQAPGKGLEWVAVIWSDGSTDY ADSVKGRFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVS S	222
>hu_4035_VH04	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAVSGFSLTIYDVHWVRQAPGKGLEWVGVIWSDGSTDY ADSVKGRFTISKDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVS S	223
>hu_4035_VH05	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTIYDVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNA AFISRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	224
>hu_4035_VH06	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTIYDVHWVRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNP SLKSRVTISKDTSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	225
>hu_4035_VH07	QVQLQESGPGLMKPSETLSLTCSVSGDSITIYDWHWIRQPPGKGLEWIGVVWSDGSTDYN PSLKSRVTISVDTSKNRFSLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	226
>hu_4035_VH07	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTIYDVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNP SLKSRVTISKDNSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	227
>hu_4035_VH09	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTIYDVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNP SLKSRVTISKDTSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	262
>hu_4035_VH10	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITIYDWHWVRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYN PSLKSRVTISKDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	263
>hu_4035_VH11	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITIYDWHWVRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	264
>hu_4035_VH12	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITIYDWHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	265
>hu_4035_VL01	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKNIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKTLPEGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPLTFGQGTKLEIK	228
>hu_4035_VL02	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKNIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNAKTLPEGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPLTFGQGTKLEIK	229

[0948]

>hu_4035_VL03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKNIYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYNAKTRATGIPARFS GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHHYGTPLTFGQGTKLEIK	230
>hu_4035_VL04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKNIYSYLAWYQQKPGQAPRLLVYNAKTLPEGIPARF SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHHYGTPLTFGQGTKLEIK	231
>hu_4035_VL05	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKNIYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYNAKTRATGIPARF SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQHHYGTPLTFGGGTKVEIK	232
>hu_4035_VL06	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKNIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKSLQSGVPSRF SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPLTFGGGTKLEIK	233
>hu_4035_VL07	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKNIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKSLQSGVPSRF SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPLTFGGGTKLEIK	234
>hu_4237_VH01	QLQLQESGSGLVKPSQTLSLTCAVSGFSLTDYDVHWVRQPPGKGLEWIGVIWNDGSTDYN PSLISRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARNWYGGYWFAYWGQGTLVTVSS	235
>hu_4237_VH02	QLQLQESGSGLVKPSQTLSLTCAVSGGSITDYDWHWVRQPPGKGLEWIGVIWNDGSTDY NPSLISRVTISVDNSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNWYGGYWFAYWGQGTLVTVSS	236
>hu_4237_VH03	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFTDYDMHWVRQAPGKGLEWVAVIWNDGSTD YATSVIGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNWYGGYWFAYWGQGTLVTVS S	237
>hu_4237_VH04	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFTDYDMHWVRQAPGKGLEWVGVIWNDGSTD YATSVIGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNWYGGYWFAYWGQGTLVTVS S	238
>hu_4237_VH05	QVQLQESGPGLMKPSETLSLTCSVSGGSITDYDWHWIRQPPGKGLEWIGVVWNDGSTDY NPSLKSRVTISVDTSKNRFSLKLNSVTAADTAVYYCARNWYGGYWFAYWGQGILVTVSS	239
>hu_4237_VH06	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLTDYDVHWIRQPPGKALEWLAVIWNDGSTDYSP SLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARNWYGGYWFAYWGQGTLVTVSS	240
>hu_4237_VL01	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNANALAEGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPFTFGQGTKLEIK	241
>hu_4237_VL02	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRSSENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNANALAEGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQHHYGTPFTFGQGTKLEIK	242
>hu_4237_VL03	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASENIYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYNANASAEGIPARF SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQHYGTPFTFGGGTKVEIK	243
>hu_4237_VL04	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLLYNANRLESGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFASYYCQHHYGTPFTFGSGTKLEIK	244
>hu_4237_VL05	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLLYNANRLESGVPSR FSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFASYYCQHHYGTPFTFGSGTKLEIK	245
>hu_3833_VH01	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGIGG GYTKYNEKFKGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCSRSETGRAMDYWGQGTLV TVSS	246
>hu_3833_VH02	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGIGG	247

[0949]

	GYTKYAQKLQGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCSRSETGRAMDYWGQGTLV TVSS	
>hu_3833_VH03	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGIGG GYTKYAQKFQGRVTMTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCSRSETGRAMDYWGQGTLV TVSS	248
>hu_3833_VH04	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGIGG GYTKYNEKFKGRVTMTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCSRSETGRAMDYWGQGTLV TVSS	249
>hu_3833_VH05	QVQLVQSGAELKRPGASVKVSCKASGYTFTNYWMGWVKQAPGQGLEWMGDIYPGGIG GGYTNYAQKFKGKATMTADTSSSTAYMQLSRLRSEDTAVYYCSRSETGRAMDYWGQGTL VTVSS	250
>hu_3833_VL01	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINKYLAWYQQKPGKAPKLLIHYTSTLKPGVPSR FSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCLQYDNLNTFGGGTKLEIK	251
>hu_3833_VL02	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINKYIAWYQQKPGKAPKLLIHYTSTLKPGVPSR FSGSGSGRDYTFTISSLQPEDIATYYCLQYDNLNTFGGGTKLEIK	252
>hu_3833_VL03	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINKYLAWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLETGVPSR FSGSGSGTDFTFSISSLQPEDIATYYCLQYDNLNTFGGGTKLEIK	253
>hu_4540_VH01	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFADYYINWVRQAPGKGLEWMGWIFPGSGST YYNEKFKGRVTMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARGDSGRAMDYWGQGTLVTVS S	254
>hu_4540_VH02	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFADYYMNWVRQAPGQGLEWMGWIFPGSGS TYYAEKFKGRVTSTRDTSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCARGDSGRAMDYWGQGTLVTV SS	255
>hu_4540_VH03	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFADYYINWVRQAPGQGLEWMGWIFPGSGST YYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGDSGRAMDYWGQGTLVTV SS	256
>hu_4540_VH04	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFADYYINWVRQAPGQGLEWMGWIFPGSGST YYAQKLQGRVTMTVDKSSSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGDSGRAMDYWGQGTLVTV SS	257
>hu_4540_VH05	QVQLVQSGAELKKPGASVKVSCKASGYTFADYYMNWVRQAPGQGLEWMGWIFPGSGST YYNQKFQGRVTMTVDKSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGDSGRAMDYWGQGTLVTV SS	258
>hu_4540_VL01	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINKYIAWYQQKPGKAPKLLIHYTSTLQSGVPSR FSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCLQYDNLLTFGQGTKLEIK	259
>hu_4540_VL02	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINKYIAWYQHKPGKAPKLLIHYTSTLQSGVPSR FSGSGSGRDYTFTISSLQPEDIATYYCLQYDNLLTFGQGTKLEIK	260
>hu_4540_VL03	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINKYLAWYQHKPGKAPKLLIHYTSTLETGVPSR FSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCLQYDNLLTFGGGTKVEIK	261

[0950] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含例如表1或5中所述的抗体分子的VH区域的一个、两个或者三个CDR(例如,单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439、4439或者4237),使用

Kabat或者Chothia定义的CDR。在一个实施方案中,所述抗体分子包含例如表1或5中所述的抗体分子的VL区域的一个、两个或者三个CDR(例如,单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439、4439或者4237),使用Kabat或者Chothia定义的CDR。在一个实施方案中,所述抗体分子包含本发明所述抗体分子的VL区域的一个或多个(例如,两个或者三个)CDR和/或VH区域一个或多个(例如,两个或者三个)CDR,例如在表1或5中(例如,单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062),使用CDR的Kabat或Chothia定义。

[0951] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含表1或5中所述的一种、两种或三种VH CDR。在一个实施方案中,所述抗体分子包含表1或5中所述的一种、两种或三种VL CDR。在一个实施方案中,所述抗体分子包含表1或5中所述的一个或多个(例如,两个或者三个)VH CDR和/或一个或多个(例如,两个或者三个)VL CDR。

[0952] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含表1或5中描述的抗体分子的VH区域的一个、两个、三个或四个构架(例如,任意的单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439、4439或者4237)。在一个实施方案中,所述抗体分子包含表1或5中所述的抗体分子的VL区域的一个、两个、三个或四个构架(例如,任意的单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439、4439、or 4237)的氨基酸序列。在一个实施方案中,所述抗体分子包含在表1或表5中描述的分子抗体的VL区域的一个或多个(例如,两个、三个或四个)VH区域的框架和/或一个或多个(例如,两个、三个或四个)框架(例如,任意的单克隆抗体的2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或者4237)。

[0953] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含本发明所述的,例如在表1或5中的所述抗体分子的重链可变区域(例如任意的单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或者4237)。在一个实施方案中,所述抗体分子包含本发明描述的例如表1或5中的所述抗体分子的轻链可变区域(例如任意的单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-

1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或者4237)。在一个实施方案中,所述抗体分子包含例如表1或5中所述的抗体分子的重链可变区域和轻链可变区域(例如,任意的单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或者4237)。

[0954] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含具有在表1或5中所述的氨基酸序列或与其基本相同的氨基酸序列的重链可变区域。在一个实施方案中,所述抗体分子包含具有在表1或5中所述的氨基酸序列或与其基本相同的氨基酸序列的轻链可变区域。在一个实施方案中,所述抗体分子包含具有在表1或5中描述的氨基酸序列(或与其基本相同的氨基酸序列)的重链可变区域和具有在表1中所述的氨基酸序列(或与其基本相同的氨基酸序列)的轻链可变区域。

[0955] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含由表2中所述的核苷酸序列或者与其基本相同核苷酸序列编码的重链可变区域。在一个实施方案中,所述抗体分子包含由表2中所述的核苷酸序列或与其基本相同的氨基酸序列编码的轻链可变区域。在一个实施方案中,所述抗体分子包含由表2中描述的核苷酸序列(或与其基本相同的氨基酸序列)编码的重链可变区域和由表2中描述的核苷酸序列(或与其基本相同的氨基酸序列)编码的轻链可变区域。

[0956] 在一个实施方案中,所述抗体分子还包含重链恒定区域。在一个实施方案中,所述重链恒定区域是IgG1恒定区域,例如任意的SEQ ID NO:320-322或其功能部分。在另一个实施方案中,所述重链恒定区域是IgG2恒定区域,例如任意的SEQ ID NOS:323-326或其功能部分。在一个实施方案中,所述抗体分子还包含轻链恒定区域。在一个实施方案中,所述抗体分子还包含重链恒定区域和轻链恒定区域。在一个实施方案中,所述抗体分子包含表1或5中所述抗体分子的重链恒定区域、轻链恒定区域和重链和轻链可变区域。在某些实施方案中,所述抗体分子包含重链恒定区域、轻链恒定区域和包含表1或5中所述的抗体分子的1、2、3、4、5或6个CDR的可变区域。

[0957] 下面描述示例性的重链恒定区域。

[0958] 示例性的IgG1恒定区域

[0959] >IGHG1*01

[0960] STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW

NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 320)

[0961] >IGHG1*03

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH

[0962] NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 321)

[0963] >IGHG1*04

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH

[0964] NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNIFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 322)

[0965] 示例性的IgG2恒定区域

[0966] >IGHG2*01

[0967] STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNV
DHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPI
EKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 323)

[0968] ＞IGHG2*02

[0969] STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCN
VDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHNAKT
KPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP
IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 324)

[0970] ＞IGHG2*04

[0971] STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNV
DHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPI
EKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 325)

[0972] ＞IGHG2*06

[0973] STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNV
DHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPI
EKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DISVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 326)

[0974] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含以下一种或两种:

[0975] (i)一种重链可变区域(VH),其中所述重链可变区域包含三个重链互补决定区域(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中所述重链可变区域包含以下一个、两个或者全部:HCDR1,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:11的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:11的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;HCDR2,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:12的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:12的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;HCDR3,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:13的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:13的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;或者

[0976] (ii)一种轻链可变区域(VL),其中所述轻链可变区域包含三个轻链互补决定区域(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中所述轻链可变区域包含以下一种、两种或者全部:LCDR1,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:280的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:280的LCDR1的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;LCDR2,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:285的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:285的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;或者,LCDR3,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:16的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:16的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性。

[0977] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0978] (i)一种重链可变区域(VH),其中所述重链可变区域包含三个重链互补决定区域(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中所述重链可变区域包含:HCDR1,其包含SEQ ID NO:11氨基酸序列;HCDR2,其包含SEQ ID NO:12氨基酸序列;以及HCDR3,其包含SEQ ID NO:13氨基酸序列;和

[0979] (ii)一种轻链可变区域(VL),其中所述轻链可变区域包含三个轻链互补决定区域(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中所述轻链可变区域包含:LCDR1,其包含SEQ ID NO:280氨基酸序列;LCDR2,其包含SEQ ID NO:285氨基酸序列;或者,LCDR3,其包含SEQ ID NO:16氨基酸序列。

[0980] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含以下一种或两种:

[0981] (i)一种重链可变区域(VH),其中所述重链可变区域包含三个重链互补决定区域(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中所述重链可变区域包含以下一个、两个或者全部:HCDR1,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:17的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:17的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;HCDR2,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:282的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:282的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;HCDR3,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:13的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:13的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;或者

[0982] (ii)一种轻链可变区域(VL),其中所述轻链可变区域包含三个轻链互补决定区域(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中所述轻链可变区域包含以下一种、两种或者全部:LCDR1,其包

含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:280的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:280的LCDR1的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;LCDR2,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:285的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:285的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;或者,LCDR3,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:16的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:16的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性。

[0983] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0984] (i)一种重链可变区域(VH),其中所述重链可变区域包含三个重链互补决定区域(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中所述重链可变区域包含:HCDR1,其包含SEQ ID NO:17氨基酸序列;HCDR2,其包含SEQ ID NO:282氨基酸序列;以及HCDR3,其包含SEQ ID NO:13氨基酸序列;和

[0985] (ii)一种轻链可变区域(VL),其中所述轻链可变区域包含三个轻链互补决定区域(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中所述轻链可变区域包含:LCDR1,其包含SEQ ID NO:280氨基酸序列;LCDR2,其包含SEQ ID NO:285氨基酸序列;或者,LCDR3,其包含SEQ ID NO:16氨基酸序列。

[0986] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含含有SEQ ID NO:296的氨基酸序列的VH。在一个实施方案中,所述抗体分子包含含有SEQ ID NO:286的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,抗体分子包含含有SEQ ID NO:296的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:286的氨基酸序列的VL。

[0987] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含由具有SEQ ID NO:313的核苷酸序列的核酸编码的VH。在一个实施方案中,所述抗体分子包含由具有SEQ ID NO:306的核苷酸序列的核酸编码的VL。在一个实施方案中,所述抗体分子包含由具有SEQ ID NO:313的核苷酸序列的核酸编码的VH和具有SEQ ID NO:306的核苷酸序列的核酸编码的VL。

[0988] 在一个实施方案中,所述抗体分子还包含IgG2的重恒定区域,例如SEQ ID NOS:323-326中的任一个。

[0989] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含以下一种或两种:

[0990] (i)一种重链可变区域(VH),其中所述重链可变区域包含三个重链互补决定区域(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中所述重链可变区域包含以下一个、两个或者全部:HCDR1,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:11的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:11的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;HCDR2,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:12的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:12的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;HCDR3,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:13的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:13的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;或者

[0991] (ii)一种轻链可变区域(VL),其中所述轻链可变区域包含三个轻链互补决定区域(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中所述轻链可变区域包含以下一种、两种或者全部:LCDR1,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:280的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、

2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:280的LCDR1的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;LCDR2,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:285的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:285的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;或者,LCDR3,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:16的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:16的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性。

[0992] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0993] (i)一种重链可变区域(VH),其中所述重链可变区域包含三个重链互补决定区域(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中所述重链可变区域包含:HCDR1,其包含SEQ ID NO:11氨基酸序列;HCDR2,其包含SEQ ID NO:12氨基酸序列;以及HCDR3,其包含SEQ ID NO:13氨基酸序列;和

[0994] (ii)一种轻链可变区域(VL),其中所述轻链可变区域包含三个轻链互补决定区域(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中所述轻链可变区域包含:LCDR1,其包含SEQ ID NO:280氨基酸序列;LCDR2,其包含SEQ ID NO:285氨基酸序列;或者,LCDR3,其包含SEQ ID NO:16氨基酸序列。

[0995] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含以下一种或两种:

[0996] (i)一种重链可变区域(VH),其中所述重链可变区域包含三个重链互补决定区域(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中所述重链可变区域包含以下一个、两个或者全部:HCDR1,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:17的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:17的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;HCDR2,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:282的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:282的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;HCDR3,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:13的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:13的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;或者

[0997] (ii)一种轻链可变区域(VL),其中所述轻链可变区域包含三个轻链互补决定区域(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中所述轻链可变区域包含以下一种、两种或者全部:LCDR1,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:280的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:280的LCDR1的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;LCDR2,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:285的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:285的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;或者,LCDR3,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:16的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:16的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性。

[0998] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[0999] (i)一种重链可变区域(VH),其中所述重链可变区域包含三个重链互补决定区域(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中所述重链可变区域包含:HCDR1,其包含SEQ ID NO:17氨基酸序列;HCDR2,其包含SEQ ID NO:282氨基酸序列;以及HCDR3,其包含SEQ ID NO:13氨基酸序列;和

[1000] (ii)一种轻链可变区域(VL),其中所述轻链可变区域包含三个轻链互补决定区域(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中所述轻链可变区域包含:LCDR1,其包含SEQ ID NO:280氨基酸序列;LCDR2,其包含SEQ ID NO:285氨基酸序列;或者,LCDR3,其包含SEQ ID NO:16氨基酸序列。

[1001] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含含有SEQ ID NO:289的氨基酸序列的VH。在一个实施方案中,所述抗体分子包含含有SEQ ID NO:286的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,抗体分子包含含有SEQ ID NO:289的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:286的氨基酸序列的VL。

[1002] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含由具有SEQ ID NO:308的核苷酸序列的核酸编码的VH。在一个实施方案中,所述抗体分子包含由具有SEQ ID NO:305的核苷酸序列的核酸编码的VL。在一个实施方案中,所述抗体分子包含由具有SEQ ID NO:308的核苷酸序列的核酸编码的VH和由具有SEQ ID NO:305的核苷酸序列的核酸编码的VL。

[1003] 在一个实施方案中,所述抗体分子还包含IgG2的重恒定区域,例如SEQ ID NOS:323-326中的任一个。

[1004] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含以下一种或两种:

[1005] (i)一种重链可变区域(VH),其中所述重链可变区域包含三个重链互补决定区域(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中所述重链可变区域包含以下一个、两个或者全部:HCDR1,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:11的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:11的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;HCDR2,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:12的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:12的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;HCDR3,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:13的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:13的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;或者

[1006] (ii)一种轻链可变区域(VL),其中所述轻链可变区域包含三个轻链互补决定区域(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中所述轻链可变区域包含以下一种、两种或者全部:LCDR1,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:280的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:280的LCDR1的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;LCDR2,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:281的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:281的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;或者,LCDR3,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:16的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:16的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性。

[1007] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[1008] (i)一种重链可变区域(VH),其中所述重链可变区域包含三个重链互补决定区域(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中所述重链可变区域包含:HCDR1,其包含SEQ ID NO:17氨基酸序列;HCDR2,其包含SEQ ID NO:12氨基酸序列;以及HCDR3,其包含SEQ ID NO:13氨基酸序列;和

[1009] (ii)一种轻链可变区域(VL),其中所述轻链可变区域包含三个轻链互补决定区域

(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中所述轻链可变区域包含:LCDR1,其包含SEQ ID NO:280氨基酸序列;LCDR2,其包含SEQ ID NO:281氨基酸序列;或者,LCDR3,其包含SEQ ID NO:16氨基酸序列。

[1010] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含以下一种或两种:

[1011] (i)一种重链可变区域(VH),其中所述重链可变区域包含三个重链互补决定区域(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中所述重链可变区域包含以下一个、两个或者全部:HCDR1,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:17的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:17的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;HCDR2,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:282的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:282的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;HCDR3,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:13的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:13的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;或者

[1012] (ii)一种轻链可变区域(VL),其中所述轻链可变区域包含三个轻链互补决定区域(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中所述轻链可变区域包含以下一种、两种或者全部:LCDR1,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:280的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:280的LCDR1的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;LCDR2,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:281的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:281的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;或者,LCDR3,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:16的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:16的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性。

[1013] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[1014] (i)一种重链可变区域(VH),其中所述重链可变区域包含三个重链互补决定区域(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中所述重链可变区域包含:HCDR1,其包含SEQ ID NO:17氨基酸序列;HCDR2,其包含SEQ ID NO:282氨基酸序列;以及HCDR3,其包含SEQ ID NO:13氨基酸序列;和

[1015] (ii)一种轻链可变区域(VL),其中所述轻链可变区域包含三个轻链互补决定区域(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中所述轻链可变区域包含:LCDR1,其包含SEQ ID NO:280氨基酸序列;LCDR2,其包含SEQ ID NO:281氨基酸序列;或者,LCDR3,其包含SEQ ID NO:16氨基酸序列。

[1016] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含含有SEQ ID NO:289的氨基酸序列的VH。在一个实施方案中,所述抗体分子包含含有SEQ ID NO:284的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,抗体分子包含含有SEQ ID NO:289的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:284的氨基酸序列的VL。

[1017] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含由具有SEQ ID NO:308的核苷酸序列的核酸编码的VH。在一个实施方案中,所述抗体分子包含由具有SEQ ID NO:305的核苷酸序列的核酸编码的VL。在一个实施方案中,所述抗体分子包含由包含SEQ ID NO:308的核苷酸序列的核酸编码的VH和由具有SEQ ID NO:305的核苷酸序列的核酸编码的VL。

[1018] 在一个实施方案中,所述抗体分子还包含IgG2的重恒定区域,例如SEQ ID NOS:323-326中的任一个。

[1019] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含以下一种或两种:

[1020] (i)一种重链可变区域(VH),其中所述重链可变区域包含三个重链互补决定区域(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中所述重链可变区域包含以下一个、两个或者全部:HCDR1,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:93的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:93的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;HCDR2,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:94的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:94的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;HCDR3,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:95的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:95的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;或者

[1021] (ii)一种轻链可变区域(VL),其中所述轻链可变区域包含三个轻链互补决定区域(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中所述轻链可变区域包含以下一种、两种或者全部:LCDR1,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:96的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:96的LCDR1的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;LCDR2,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:97的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:97的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;或者,LCDR3,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:98的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:98的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性。

[1022] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[1023] (i)一种重链可变区域(VH),其中所述重链可变区域包含三个重链互补决定区域(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中所述重链可变区域包含:HCDR1,其包含SEQ ID NO:93氨基酸序列;HCDR2,其包含SEQ ID NO:94氨基酸序列;以及HCDR3,其包含SEQ ID NO:95氨基酸序列;和

[1024] (ii)一种轻链可变区域(VL),其中所述轻链可变区域包含三个轻链互补决定区域(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中所述轻链可变区域包含:LCDR1,其包含SEQ ID NO:96氨基酸序列;LCDR2,其包含SEQ ID NO:97氨基酸序列;或者,LCDR3,其包含SEQ ID NO:98氨基酸序列。

[1025] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含以下一种或两种:

[1026] (i)一种重链可变区域(VH),其中所述重链可变区域包含三个重链互补决定区域(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中所述重链可变区域包含以下一个、两个或者全部:HCDR1,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:99的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:99的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;HCDR2,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:273的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:273的氨基酸序列具有至少85%、90%、95%、99%或100%的同源性;HCDR3,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:95的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:95的氨基酸序列

具有至少85％、90％、95％、99％或100％的同源性;或者

[1027] (ii)一种轻链可变区域(VL),其中所述轻链可变区域包含三个轻链互补决定区域(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中所述轻链可变区域包含以下一种、两种或者全部:LCDR1,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:96的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:96的LCDR1的氨基酸序列具有至少85％、90％、95％、99％或100％的同源性;LCDR2,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:97的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:97的氨基酸序列具有至少85％、90％、95％、99％或100％的同源性;或者,LCDR3,其包含一种氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:98的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或者与SEQ ID NO:98的氨基酸序列具有至少85％、90％、95％、99％或100％的同源性。

[1028] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含:

[1029] (i)一种重链可变区域(VH),其中所述重链可变区域包含三个重链互补决定区域(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中所述重链可变区域包含:HCDR1,其包含SEQ ID NO:99氨基酸序列;HCDR2,其包含SEQ ID NO:273氨基酸序列;以及HCDR3,其包含SEQ ID NO:95氨基酸序列;和

[1030] (ii)一种轻链可变区域(VL),其中所述轻链可变区域包含三个轻链互补决定区域(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中所述轻链可变区域包含:LCDR1,其包含SEQ ID NO:96氨基酸序列;LCDR2,其包含SEQ ID NO:97氨基酸序列;或者,LCDR3,其包含SEQ ID NO:98氨基酸序列。

[1031] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含含有SEQ ID NO:225的氨基酸序列的VH。在一个实施方案中,所述抗体分子包含含有SEQ ID NO:229的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,抗体分子包含含有SEQ ID NO:225的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:229的氨基酸序列的VL。

[1032] 在一个实施方案中,所述抗体分子包含由具有SEQ ID NO:299的核苷酸序列的核酸编码的VH。在一个实施方案中,所述抗体分子包含由具有SEQ ID NO:300的核苷酸序列的核酸编码的VL。在一个实施方案中,所述抗体分子包含由包含SEQ ID NO:299的核苷酸序列的核酸编码的VH和具有SEQ ID NO:300的核苷酸序列的核酸编码的VL。

[1033] 在一个实施方案中,所述抗体分子还包含IgG1的重链恒定区域,例如SEQ ID NO:320-322中的任一个。

[1034] 在一个实施方案中,本发明所述的抗体分子具有一个或多个(例如,2、3、4、5或者全部)下述性质:(a)是一种人源化抗体分子;(b)以60pM或者更少的EC_{50}结合人APRIL,如通过ELISA测定的;(c)以0.5nM或更低的IC_{50}抑制人APRIL与TACI的结合,例如体外抑制;(d)以0.6nM或更低的IC_{50}抑制人APRIL与BCMI的结合,例如体外抑制;(e)是一种IgG2κ;或(f)具有Fc区域,所述区域被工程化以减少补体激活。在一个实施方案中,所述抗体分子包含抗体分子2419-1406、2419-0205或者2419-0206的任意其中之一的一个或多个(例如,2、3、4、5或者全部)CDR、重链可变区域或轻链可变区域其中之一或者它们二者、或者重链或轻链其中之一或者它们二者。在一个实施方案中,所述抗体分子适用于在治疗肾脏中病症的应用,例如IgA肾病。在另一个实施方案中,所述抗体分子适用于在治疗癌症中应用,例如多发性骨髓瘤。

[1035] 在一个实施方案中,本发明所述的抗体分子具有一个或多个(例如,2、3、4、5或者全部)下述性质:(a)是一种人源化抗体分子;(b)以50pM或者更少的EC_{50}结合人APRIL,如通过ELISA测定的;(c)以0.5nM或更低的IC_{50}抑制人APRIL与TACI的结合,例如体外抑制;(d)以0.3nM或更低的IC_{50}抑制人APRIL与BCMI的结合,例如体外抑制;(e)是一种IgG2κ;或(f)具有较高的BCMA中和活性,例如具有0.1nM或更低的IC_{50}。在一个实施方案中,所述抗体分子包含抗体分子4035-062的的一个或多个(例如,2、3、4、5或者全部)CDR、重链可变区域或轻链可变区域其中之一或者它们二者、或者重链或轻链其中之一或者它们二者。在另一个实施方案中,所述抗体分子适用于在治疗癌症或自身免疫病症中应用。

[1036] 本发明所述的抗体分子可具有一些有利的性质。例如,所述抗体分子可用于有效治疗、预防或诊断与APRIL相关的病症,例如本发明所述的病症,例如IgA肾病。

[1037] 在一个实施方案中,所述抗体分子能够结合或基本结合人APRIL和小鼠APRIL。在一个实施方案中,所述抗体分子能够结合或基本结合人APRIL,但不能结合小鼠APRIL或基本上不能结合小鼠APRIL。在一个实施方案中,所述抗体分子以高亲和力结合APRIL,例如具有小于大约100nM、典型地大约10nM、更典型地大约10-0.001nM、大约10-0.01nM、大约10-0.01nM、大约5-0.01nM、大约3-0.05nM、大约1-0.1nM或者更高,例如小于大约80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005或者0.001nM的解离常数(KD)。在一个实施方案中,所述抗体分子以低于1×10^{-4}、5×10^{-5}或者$1\times10^{-5}s^{-1}$的Koff结合APRIL。在一个实施方案中,所述抗体分子以高于1×10^{4}、5×10^{4}、1×10^{5}、or $5\times10^{5}M^{-1}s^{-1}$的$K_{on}$结合APRIL。

[1038] 在一个实施方案中,所述抗体分子能够抑制或基本上抑制人APRIL与TACI的结合。在一个实施方案中,所述抗体分子能够抑制或基本上抑制人APRIL与TACI的结合。在一个实施方案中,所述抗体分子能够抑制或基本上抑制人APRIL与BCMA的结合。在一个实施方案中,所述抗体分子能够抑制或基本上抑制人APRIL与TACI和BCMA的结合。在一个实施方案中,所述抗体分子能够抑制或基本上抑制人APRIL与TACI的结合,但不能抑制或基本上不能抑制人APRIL与BCMA的结合。在一个实施方案中,所述抗体分子能够抑制或基本上抑制人APRIL与BCMA的结合,但不能抑制或基本上不能抑制人APRIL与TACI的结合。

[1039] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人TACI的结合至50%或更多,例如60%或更多、70%或更多、80%或更多、85%或更多、90%或更多、95%或更多、96%或更多、97%或更多、98%或更多、99%或更多、或100%,正如本发明在这里所描述的方法中测定的(例如,标准化为无抗体对照)。

[1040] 在一个实施方案中,所述抗体分子抑制人APRIL与人BCMA的结合至30%或更多,例如40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、80%或更多、85%或更多、90%或更多、95%或更多、96%或更多、97%或更多、98%或更多、99%或更多或者100%,正如本发明在这里所描述的方法中测定的(例如,标准化为无抗体对照)。

[1041] 在一个实施方案中,所述抗体分子基本上不抑制人APRIL与人BCMA的结合,例如抑制人APRIL与人BCMA的结合至于10%,正如本发明在这里所描述的方法中测定的(例如,标准化为无抗体对照)。

[1042] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合APRIL上的线性或构象表位。在一个实施方案中,所述抗体分子结合人APRIL和小鼠APRIL之间保守的表位。在一个实施方案中,所述抗

体分子结合本发明所述的表位。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合APRIL上的相同、相似或重叠的表位,作为一种第二抗体分子(例如表1或5中所述的单克隆抗体)。在一个实施方案中,所述抗体分子与第二抗体分子(例如,表1或5中所述的单克隆抗体)竞争结合APRIL。

[1043] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合在表3中定义的APRIL的区域中的一个或多个残基,例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或更多残基。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种表位,所表位包含或者由下述一个或多个构成:例如来自表3的人APRIL残基的2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、或者全部。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种表位,所述表位与一种包含来自表3的人APRIL残基的全部的表位重叠,或者与由来自表3的人APRIL残基的全部构成的表位重叠。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种表位,所述表位包含来自两个单体的APRIL残基,例如来自如表3所示单体A和单体B的一个或多个残基。

[1044] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合在表4中定义的APRIL的区域中的一个或多个残基,例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多残基。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种表位,所表位包含或者由下述一个或多个构成:例如来自表4的人APRIL残基的2、3、4、5、6、7、8、9、10或者全部。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种表位,所述表位与一种包含来自表4的人APRIL的全部的表位重叠,或者与由来自表4的人APRIL残基的全部构成的表位重叠。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种表位,所表位包含来自C-D环(例如连接β-折叠片C和D的环)、G-H环(例如,连接β-折叠片G和H的环)或者二者一个或多个APRIL残基。

[1045] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合来自105-114位置的人APRIL的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9或者全部)残基,和/或结合或基本结合来自96-105位的小鼠APRIL的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9或者全部)残基。

[1046] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合在表7中定义的APRIL的区域中的一个或多个残基,例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或更多残基。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种表位,所表位包含或者由下述一个或多个构成:例如来自表7的人APRIL残基的2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或者全部。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种表位,所述表位与一种包含来自表7的人APRIL残基的全部的表位重叠,或者与由来自表7的人APRIL残基的全部构成的表位重叠。

[1047] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合在表8中定义的APRIL的区域中的一个或多个残基,例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或更多残基。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种表位,所表位包含或者由下述一个或多个构成:例如来自表8的人APRIL残基的2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或者全部。在一个实施方案中,所述抗体分子结合或基本结合一种表位,所述表位与一种包含来自表8的人APRIL残基的全部的表位重叠,或者与由来自表7的人APRIL残基的全部构成的表位重叠。

[1048] 在一个实施方案中,所述表位是一种构象表位。

[1049] 在一个实施方案中,所述抗体分子不结合或基本上不结合人APRIL的Asp129、Arg233或His203中的一个、两个或者全部。

[1050] 在一个实施方案中,所述抗体分子与APRIL(例如人APRIL)的结合抑制或基本上抑制TACI的CRD2结构域(例如人TACI)与APRIL(例如人APRIL)的结合。在另一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL的结合抑制或基本上抑制人TACI与来自表3的一个或多个,例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或全部的人APRIL残基的结合。又一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL的结合抑制或基本上抑制人TACI与来自表4的一个或多个,例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10或全部的人APRIL残基的结合。在另一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL的结合抑制或基本上抑制人TACI与来自表7的一个或多个,例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或全部的人APRIL残基的结合。在另一个实施方案中,所述抗体分子与人APRIL的结合抑制或基本上抑制人TACI与来自表8的一个或多个,例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或全部的人APRIL残基的结合。

[1051] 动物模型

[1052] 本发明所述的抗体分子可以在体内进行评估,例如使用多种动物模型。例如,所述动物模型可用于测试本发明所述的抗体分子在抑制APRIL和/或在治疗或预防本发明所述的病症(例如IgA肾病)中的功效。所述动物模型还可以被用来例如研究副作用、测量抗体分子的浓度、证明APRIL功能与本发明所述疾病(例如IgA肾病)之间的相关性。

[1053] 可用于评估本发明所述的抗体分子的IgA肾病的示例性动物模型包括但不限于用于自发性IgA肾炎的ddY小鼠模型(Imai等,Kidney Int.1985;27(5):756-761);利用惰性蛋白或者常见病毒病原体作为煽动抗原的小鼠模型(Emancipator等人,Curr.Protoc.Immunol.2001 May;Chapter 15:Unit 15.11),非感染性蛋白质抗原的小鼠模型(Emancipator等人,Curr.Protoc.Immunol.2001 May;Chapter 15:Unit 15.11);IgA免疫复合物相关性肾病的慢性小鼠模型(Montinaro等人,Nephrol.Dial.Transplant.1995;10(11):2035-2042);GneM712T小鼠作为人类肾小球病的模型(Kakaniet等,Am.J.Pathol.2012;180(4):1431-1440);具有MBP-20肽融合蛋白的小鼠IgA肾病模型(Zhang等人,Anat.Rec.(Hoboken).2010;293(10):1729-1737);以及IgA免疫复合物肾炎的小鼠模型(Rifaiet等,J Exp Med.1979;150(5):1161-1173)。针对其他的IgA肾病动物模型的描述于,例如,在Tominoet al.J.Nephrol.2008;21(4):463-467;Endo Ren.Fail.1997;19(3):347-371;以及RifaiKidney Int.1987;31(1):1-7中。

[1054] 本发明所述的其他病症的示例性动物模型也是本领域已知的。可用于评估本发明所述抗体分子的动物的示例性类型包括但不限于小鼠、大鼠、兔、豚鼠和猴。

[1055] 药物组合物和试剂盒

[1056] 在某些方面,本发明提供了组合物,例如药学上可接受的组合物,其包含与药学上可接受的载体一起配制的本发明所述的抗体分子(例如,本发明所述的人源化抗体分子)。

[1057] 正如在本发明中所使用的,“药学上可接受的载体”包括生理上相容的任意和全部溶剂、分散介质、等渗剂和吸收延迟剂等。所述载体可适用于静脉内、肌肉内、皮下、肠胃外、直肠、脊柱或表皮施用(例如通过注射或输注)。在某些实施方案中,在所述药物组合物中小于大约5%,例如小于大约4%、3%、2%或1%的抗体分子是以聚集物形式存在。在其他实施

方案中,在所述药物组合物中至少大约95%,例如至少大约96%、97%、98%、98.5%、99%、99.5%、99.8%或更多的抗体分子是以单体形式存在。在一些实施方案中,所述聚集体或单体水平是通过色谱法进行测定,例如通过高效尺寸排阻色谱法(HP-SEC)。

[1058] 这里列出的组合物可以有多种形态。包括例如液体、半固体和固体剂型,例如液体溶液(例如可注射和不可溶解的溶液)、分散液或悬浮液、脂质体和栓剂。合适的形态取决于预期的施用模式和治疗应用。典型的合适组合物是可注射或难熔溶液的形态。一种合适的给药方式是胃肠外(例如静脉内,皮下,腹膜内,肌肉内)。在一些实施方案中,所述抗体分子通过静脉内输注或注射施用。在某些实施方案中,所述抗体通过肌内或皮下注射施用。

[1059] 本发明使用的短语"肠胃外施用"和"肠胃外地施用"指的是除肠内和局部施用外的施用模式,通常通过注射,并且包括但不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外和胸骨内注射和输注。

[1060] 治疗组合物在制造和储存条件下通常应该是无菌且稳定的。所述组合物可以配制成适合于高抗体浓度的溶液、微乳液、分散体、脂质体或其他有序结构。无菌注射溶液可以通过将在一种合适溶剂中的所需量的活性化合物(即抗体或抗体部分)参入到上述列举的一种成分或成分的组合(如果需要)中,然后过滤除菌进行制备。通常,通过将活性化合物掺入含有基础分散介质和来自上面列举的那些的所需其他成分的无菌媒介物中来制备分散体。在用于制备无菌注射溶液的无菌粉末的情况下,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥,其产生了所述活性成分加上任意获自先前无菌过滤溶液的其他的成分的粉末。所述溶液的适当流动性可以被保持,例如,通过使用诸如卵磷脂的图层、通过在分散情况下保持所需的力度,以及通过表面活性剂的使用。所述可注册组合物的延长吸收能够实现,通过在组合物中加入延长吸收的试剂,例如单硬脂酸盐和明胶。

[1061] 本发明所描述的抗体分子可以通过多种方法进行施用。本领域已知的并且用于多种治疗、预防或诊断应用的一些方法,一种合适的给药途径/模式是静脉内注射或输注。例如,所述抗体分子可以以小于10mg/min的速率静脉内输注;优选小于或等于5mg/min,以达到大约1至100mg/m^2、优选大约5至50mg/m^2、大约7至25mg/m^2、更优选大约10mg/m^2的剂量。如本领域技术人员所理解的,所述施用的途径和/或模式将依据所期望的结果进行变化。在某些实施方案中,所述活性化合物可以与一种载体一起进行制备,所述载体将保护所述化合物免于快速释放,例如控释制剂,包括植入物、透皮贴剂和微囊化递送系统。可使用可生物降解的生物相容性聚合物,如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。用于制备这种制剂的许多方法是专利的,或者是本领域技术人员通常已知的。参见例如Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems、J.R.Robinson、ed.、Marcel Dekker、Inc.、New York、1978。

[1062] 在某些实施方案中,所述抗体分子可以进行口服使用,例如使用惰性稀释剂或可吸收的可食用载体。所述抗体分子(和其他成分,如果需要的话)也可以封装在硬或软壳得明胶胶囊中,压制成片剂或直接掺入受试者的饮食中。对于口服治疗施用,所述抗体分子可以与赋形剂掺合并以可摄取片剂、口腔片剂、锭剂、胶囊、酏剂、混悬剂、糖浆剂、糯米纸囊剂等的形式使用。为了通过除肠胃外施用以外的方式施用所述抗体分子,可能有必要用一种材料涂覆所述化合物、或用所述材料与化合物共同施用,以防止其失活。治疗性、预防性或

诊断性的组合物也可以与医疗装置一起施用,并且在本领域已知几种。

[1063] 调整剂量方案以提供期望的应答(例如,治疗、预防或诊断反应)。例如,可以施用单次推注,可以随着时间推移施用几次分开的剂量,或者可以根据治疗情况的紧急程度指示按比例减少或增加施用剂量。为了便于给药和剂量的均匀性,配置以剂量单位形式的肠胃外组合物是特别有利的。本发明所用的剂量单位形式指的是适合用于待受试者作为单位剂量的物理上离散的单位;每个单位含有预定量的活性化合物,其是经计算用于与所需的药物载体一起产生与所需的治疗效果。剂量单位形式的说明书取决于(a)所述抗体分子的独特特征和待实现的特定治疗、预防或诊断效果,以及(b)符合这种抗体分子用于治疗个体敏感性的技术中所固有的局限性。

[1064] 一种治疗、预防或诊断有效量的抗体分子的示例性、非限制性的范围是大约0.1-50mg/kg体重的受试者,例如大约0.1-30mg/kg,大约1-30、1-15、1-10、1-5、5-10或者1-3mg/kg,例如大约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40或者50mg/kg。所述抗体分子可以通过静脉内输注来施用,以小于10mg/min(例如,小于或等于5mg/min)的速率进行静脉内输注,以达到大约1至100mg/m^2的剂量,例如大约5至50mg/m^2、大约7至25mg/m^2、例如大约10mg/m^2。值得注意的是,所述剂量值可能随待缓解病症的类型和严重程度的变化而改变。应当进一步理解的是,对于任何特定的受试者,应当根据个体需要和施用或监督组合物施用的人员的专业判断而随具体时间来调整具体的剂量的施用方案,并且本发明中所阐述的剂量范围是示例性的,仅是用于且并非旨在限制所要求保护的组合物的范围或实践。

[1065] 发发明所述的药物组合物可包含“治疗有效量的”、“预防有效量的”或“诊断有效量的”本发明所述抗体分子。

[1066] “治疗有效量”指的是用于达到理想的治疗效果所必要的剂量以及在一个时间段内有效的量。所述抗体分子的治疗有效量可以根据诸如个体的疾病状态、年龄、性别和体重等因素以及抗体或抗体部分在个体中引起期望的应答的能力而变化。治疗有效量也是其中所述抗体分子的任何毒性或有害作用超过治疗有益效果的量。相对于未治疗的受试者,“治疗有效量”通常将可测量的参数抑制至少大约20%,例如至少大约40%、至少大约60%或至少大约80%。可测量的参数可以是例如血尿、有色尿泡沫尿、疼痛、手和脚的肿胀(水肿)或高血压。可以在预测治疗或预防IgA肾病疗效的动物模型系统中评估所述抗体分子抑制可测量参数的能力。或者,组合物的这种性质可以通过检测所述抗体分子抑制APRIL的能力来评估,例如通过体外测定。

[1067] “预防有效量”指的是在必要的剂量和时间段内有效达到所需预防结果的量。通常,由于预防剂量在疾病之前或疾病的较早阶段用于受试者,所以预防有效量将小于治疗有效量。

[1068] “诊断有效量”指的是在必要的剂量和时间段内有效达到所需诊断结果的量。典型地,诊断有效量是可以在体外、离体或体内诊断病症例如本发明所述的病症例如IgA肾病的量。

[1069] 同样在本发明公开的内容中,一种试剂盒,其包含本发明所述的抗体分子。所述试剂盒可以包括一个或多个其他元件,包括:使用说明;其他试剂,例如标签、治疗剂或者一种用于或将所述抗体分子螯合或以其他方式偶联至标记或治疗剂或辐射防护组合物的试剂;用于制备所施用的所述抗体分子的装置或其他材料;药学可接受载体;以及用于施用于受

试者的装置或其他材料。

[1070] 核酸

[1071] 本发明公开的内容还表征了包含编码所述抗体分子的核苷酸序列(例如,所述抗体分子的重链和轻链可变区域和CDR)的核酸,正如本发明在这里所描述的那样。

[1072] 例如,本发明内容的特则在于分别编码抗体分子的重链和轻链可变区域的第一和第二核酸,所述抗体分子选自本发明所述得的抗体分子,例如表1或者表5的抗体分子,或者抗体分子的一部分,例如表2中的可变区域。所述核酸可以一种编码本发明表中所述的任意一种氨基酸序列的核苷酸序列,或者与其基本上相同的序列(例如,与本发明表中所示的序列至少大约85%、90%、95%、99%或者更多同一性的序列,或者与本发明表中所示的序列相差不超过3、6、15、30或者45个核苷酸的序列)。

[1073] 在某些实施方案中,所述核苷酸可包含编码来自具有本发明的表中所列氨基酸序列的重链可变区域或与其基本上同源的序列的至少一个、两个或者三个CDR的核苷酸序列(例如,与其至少大约85%、90%、95%、99%或更多的一致性的序列,和/或具有一个或多个取代的序列,例如保守取代的序列)。在一些实施方案中,所述核苷酸可包含编码来自轻链可变区域的至少一个、两个或者三个CDR的核苷酸序列,所述轻链可变区域具有本发明所列表中给出的氨基酸序列,或与其基本上同源的序列(例如,与其至少大约85%,90%,95%,99%或更多一致性的序列,和/或具有一个或多个取代的序列,例如保守取代的序列)。在一些实施方案中,所述核苷酸可以包含编码来自具有本发明所列表中给出的氨基酸序列的重链和轻链可变区域的至少一个,两个,三个,四个,五个或六个CDR的核苷酸序列,或与其基本上同源的序列(例如与其至少大约85%,90%,95%,99%或更多一致性的序列,和/或具有一个或多个取代的序列,例如保守取代的序列)。

[1074] 在某些实施方案中,所述核苷酸可以包含编码来自具有表2中所列的核苷酸序列的重链可变区域的至少一个、两个或者三个CDR的核苷酸序列,或者与其基本上同源的序列(例如,与其至少大约85%,90%,95%,99%或更多一致性的序列,和/或能够在本发明所述的严格条件下杂交的序列)。在一些实施方案中,所述核苷酸可以包含编码来自具有表2中列出的核苷酸序列的轻链可变区域的至少一个、两个或者三个CDR的核苷酸序列,或与其基本上同源的序列(例如,与其至少大约85%,90%,95%,99%或更多一致性的序列,和/或能够在本发明所述的严格条件下杂交的序列)。在某些实施方案中,所述核苷酸可以包含编码来自具有表2所列核苷酸序列的重链和轻链可变区域的至少1、2、3、4、5、或者6个CDR的核苷酸序列,或与其基本上同源的序列(例如,与其至少大约85%,90%,95%,99%或更多一致性的序列,和/或能够在本发明所述的严格条件下杂交的序列)。

[1075] 在某些实施方案中,所述核苷酸包含表2中列出的核苷酸序列或与其基本上同源的序列(例如,与其至少大约85%,90%,95%,99%或更多一致性的序列,和/或能够在本发明所述的严格条件下杂交的序列)。在一些实施方案中,所述核苷酸包含表2中列出的核苷酸序列的一部分或与其基本上同源的序列(例如,与其至少大约85%,90%,95%,99%或更多一致性的序列,和/或能够在本发明所述的严格条件下杂交的序列)。所述部分可以编码例如一种可变区域(例如VH或VL);一个、两个或者三个或更多的CDR;或者,一个、两个、三个或四个或更多个框架区域。

[1076] 本发明公开的核酸包括脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸,或其类似物。所述多核苷

酸可以是单链或双链,并且如果单链可以是编码链或非编码(反义)链。所述多核苷酸可以包含修饰的核苷酸,例如甲基化的核苷酸和核苷酸类似物。所述核苷酸序列可以被非核苷酸组分阻断。一种多核苷酸在聚合后可以进一步进行修饰,例如通过与标记组分缀合。所述核苷酸可以是重组多核苷酸、或者基因组多核苷酸、cDNA、半合成或合成来源的多核苷酸,其或者不是天然存在的或者是以非天然排列方式与另一个多核苷酸连接。

[1077] 在一些方面,本发明的特征在于所述宿主细胞和载体包含本发明所述的核苷酸。所述核苷酸可以存在于如下文更详细描述的,核酸可以存在于与其相同的宿主细胞或者分离的宿主细胞的单个载体或者分离的载体中,其在下文中进行更详细的描述。

[1078] 载体

[1079] 本发明进一步提供了一种载体,所述载体包含编码本发明所述的抗体分子的核苷酸序列。

[1080] 在一个实施方案中,所述载体包含编码本发明所述抗体分子的核苷酸,例如表1或5中所述的核苷酸。在另一个实施方案中,所述载体包含本发明所述的核苷酸序列,例如表2中所述的核苷酸序列。所述载体包括但不限于病毒、质粒、粘粒、λ噬菌体或酵母人工染色体(YAC)。

[1081] 可以使用多种载体系统。例如,一种类型的载体利用源自动物病毒的DNA元件,例如牛乳头瘤病毒、多瘤病毒、腺病毒、痘苗病毒杆状病毒,、逆转录病毒(劳斯肉瘤病毒、MMTV或者MOMLV)或者SV40病毒。另一种类型的载体利用源自RNA病毒的RNA元件,如塞姆利基森林病毒、东方马脑炎病毒和黄病毒。

[1082] 另外,具有CAN稳定整合至其染色体中的细胞可以通过引入一个或多个标记来选择,所述标记允许转染的宿主细胞的选择。所述标记可以提供,例如,对营养缺陷型宿主的原生性、抗生物剂抗性(例如抗生素)或者对重金属如铜的抗性等。所述选择性标记基因可以直接连接至DNA序列用于被表达,或者通过共转化引入至相同的细胞。其他的元件也可能需要最佳的mRNA合成。这些元件可能包括剪接信号,以及转录启动子、增强子和终止信号。

[1083] 一旦表达载体或含有构建体的DNA序列已经被制备用于表达,那么所述表达载体可以被转染或导入到合适的宿主细胞中。可以使用各种技术来实现此目的,例如原生质体融合、磷酸钙沉淀、电穿孔、逆转录病毒转导、病毒转染、基因枪、基于脂质的转染或其他常规技术。在原生质体融合的情况下,所述细胞在培养基中生长并筛选适当的活性。

[1084] 用于培养所产生的转染细胞的方法和用于回收所产生的抗体分子的方法和条件是本领域技术人员已知的,并且可以基于本说明书所使用的特定表达载体和哺乳动物宿主细胞进行变化或优化。

[1085] 细胞

[1086] 本发明公开的内容还提供了细胞(例如宿主细胞),所述细胞包含编码如本发明所述的抗体分子的核苷酸。例如,所述宿主细胞可以包含一种核苷酸分子,所述核苷酸分子具有表2中所述的核苷酸序列,与其基本上同源的序列(例如,与其至少大约85%、90%、95%、99%或更多一致性的序列,和/或能够在本发明所述的严格条件下杂交的序列),或所述核苷酸其中之一的一部分。另外,所述宿主细胞可以包含一种核苷酸分子,所述核苷酸分子编码表1或者表5的氨基酸序列,与其基本上同源的序列(例如,与其至少大约85%、90%、95%、99%或更多一致性的序列),或者所述序列其中之一的一部分。

[1087] 在一些实施方案中,所述宿主细胞被遗传工程化从而包含了编码本发明所述的抗体分子的核酸。

[1088] 在某些实施方案中,所述宿主细胞通过使用表达盒对宿主细胞进行基因工程改造。所述短语“表达盒”指的是核苷酸序列,其能够影响与这些序列相容的宿主中基因的表达。所述表达盒可以包括启动子、具有或不具有内含子的开放阅读框,以及终止信号。也可以使用对表达有必要或有帮助的其他因子,例如诱导型启动子。

[1089] 本发明还提供了包含本发明所述载体的宿主细胞。

[1090] 所述细胞可以是但不限于真核细胞、细菌细胞、昆虫细胞或人类细胞。合适的真核细胞包括但不限于Vero细胞、HeLa细胞、COS细胞、CHO细胞、HEK293细胞、BHK细胞和MDCKII细胞。合适的昆虫细胞包括但不限于Sf9细胞。在一个实施方案中,所述细胞(例如宿主细胞)是分离的细胞。

[1091] 抗体分子的用途

[1092] 本发明在这里公开的抗体分子以及本发明在这里公开的药物组合物具有体外、离体和体内治疗、预防和/或诊断用途。

[1093] 在一个实施方案中,所述抗体分子降低(例如,抑制、阻断或中和)APRIL的一种或多种生物学活性。例如,这些抗体分子可以体外或离体施用于在培养中的细胞,或者施用于受试者例如人受试者,例如体内,从而降低(例如,抑制、阻断或中和)APRIL的一种或更多的生物活动。在一个实施方案中,所述抗体分子抑制或基本抑制APRIL(例如人APRIL)与TACI、BCMA或者它们二者的结合。因此,一方面,本发明提供了一种治疗、预防或诊断受试者中疾病的方法,例如,本发明所述的病症(例如,IgA肾病),其包括向受试者施用本发明所述的抗体分子,从而治疗、预防或诊断所述病症。例如,本发明公开提供了一种方法,其包括使本发明所述的抗体分子与培养中的细胞进行接触,例如体外或离体,或将本发明所述的抗体分子例如在体内施用于受试者以治疗、预防或诊断例如与APRIL相关的病症(例如,IgA肾病)。

[1094] 正如在本发明中所使用的,术语“受试者”旨在包括人类和非人类动物。在一些实施方案中,所述受试者是人类受试者,例如患有本发明所述疾病(例如IgA肾病)或处于患有本发明所述疾病(例如IgA肾病)的风险中的人类患者。术语“非人类动物”包括哺乳动物和非哺乳动物,例如非人灵长类动物。在一些实施例中,所述受试者是人。本发明所述的方法和组合物适用于治疗本发明所述的人类患者的病症(例如,IgA肾病)。患有本发明所述疾病(例如IgA肾病)的患者包括已经患有本发明所述疾病(例如,IgA肾病)但是(至少暂时)无症状的的患者,已经表现出本发明所述疾病症状(例如,IgA肾病)的患者,或者患有与本发明所述的病症有关或与之相关的病症(例如IgA肾病)的患者。

[1095] 治疗或预防疾病的方法

[1096] 本发明所述的抗体分子可用于治疗或预防与APRIL或其症状相关的病症。

[1097] 与APRIL相关的示例性病症或疾患包括但不限于IgA肾病、糖尿病性肾病、癌症(例如血液癌症(例如B细胞非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、(Waldenstrom)巨球蛋白血症和淋巴浆细胞性淋巴瘤)或者实体瘤(例如结肠直肠癌乳腺癌(例如乳腺癌)、食管癌(例如食道腺癌)、脑癌(例如成胶质细胞瘤)和肾癌(例如肾细胞癌))、免疫增殖性疾病(例如单克隆IgA高球蛋白血症)、血管炎(例如肾血管炎、过敏性紫癜(IgA相关性血管炎)和链球菌后肾小球肾炎)、自身免疫性疾病(例如类风湿性关节炎、系

统性红斑狼疮、IgA大疱性疾病/线性免疫球蛋白A(IgA)皮肤病和IgA介导的大疱性表皮松解症)、IgA天疱疮、乳糜泻和酒精性肝硬化。在一个实施方案中,所述病症与IgA的异常表达相关。在一个实施方案中,所述抗体分子被用于治疗患有本发明所述疾病或有发生本发明所述疾病风险的受试者。

[1098] 本发明所述的抗体分子通常以保持患者系统中所述抗体分子的治疗有效水平的、直到患者恢复频率进行施用。例如,所述抗体分子可以以一定频率进行使用,其可以达到足以使至少大约1、2、5、10、20、30或40个所述抗体分子结合每个APRIL分子的血清浓度的频率施用所述抗体分子。在一个实施方案中,所述抗体分子的施用以每1、2、3、4、5、6或者7天,每1、2、3、4、5或者6周或每1、2、3、4、5或者6个月进行。

[1099] 用于施用多种抗体分子的方法在本领域中是已知的,并在下文中会进一步描述。所使用抗体分子的合适剂量将取决于受试者的年龄和体重以及其所用的具体药物。

[1100] 在一个实施方案中,所述抗体分子静脉内施用于受试者(例如人类受试者)。在一个实施方案中,所述抗体分子以0.1mg/kg至50mg/kg之间的剂量施用于所述受试者,例如0.2mg/kg和25mg/kg之间、0.5mg/kg和10mg/kg之间、0.5mg/kg和5mg/kg之间、0.5mg/kg和3mg/kg之间、0.5mg/kg和2.5mg/kg之间、0.5mg/kg和2mg/kg之间、0.5mg/kg和1.5mg/kg之间、0.5mg/kg和1mg/kg之间、1mg/kg和1.5mg/kg之间、11mg/kg和2mg/kg之间、1mg/kg和2.5mg/kg之间、1mg/kg和3mg/kg之间、1mg/kg和2.5mg/kg之间、或1mg/kg和5mg/kg之间。在一个实施方案中,所述抗体分子以10mg到1000mg之间的固定剂量施用于所述受试者,例如10mg和500mg之间、10mg和250mg之间、10mg和150mg之间、10mg和100mg之间,10mg和50mg之间、250mg和500mg之间、150mg和500mg之间、100mg和500mg之间、50mg和500mg之间、25mg和250mg之间、50mg和150mg之间、50mg和100mg之间、100mg和150mg之间、100mg和200mg之间、或者在150mg与250mg之间。在一个实施方案中,所述抗体分子以每周一次、每周两次、每两周一次、每三周一次、每四周一次、每八周一次、每月一次、每两个月一次或每三个月一次进行施用。在一个实施方案中,所述抗体分子以0.5mg/kg至3mg/kg之间或者50mg至150mg之间、每周一次、每周两次、每两周一次或每四周一次进行施用。

[1101] 所述抗体分子可以单独使用或与第二种试剂例如细菌剂、毒素或蛋白质例如第二种抗APRIL所述抗体分子缀合施用。所述方法包括:将所述抗体分子单独或与第二种试剂缀合施用于需要这种治疗的受试者。所述抗体分子可用于递送多种治疗剂,例如毒素或其混合物。

[1102] IgA肾病

[1103] IgA肾病(也称为伯杰氏病、伯杰病、伯杰氏综合征、伯杰综合征、IgA肾炎、IgAN或脑脊髓炎性肾小球肾炎)是全世界最普遍的慢性肾小球疾病。保守的流行病学估计表明,全球发病率大约为5-50例/百万(儿童)和10-40例/百万(成人)。这种疾病的发病率呈现出亚洲和美洲地区域偏高的流行趋势,日本和中国各地区域的疾病负担特别高。活检证实日本IgA肾病病例大约为35万。在美国,这一预测大约为10万,因此它是成人中最常诊断为1°肾小球疾病。尽管是相对惰性的疾病,但IgA肾病可导致终末期肾病(ESRD),即在20-30年的范围内20-50%的患者出现肾衰竭。考虑到需要通过肾活检来确认疾病,因此这些数据可很能被严重低报,这是一种在各种临床环境中可变地实施的方案。该疾病的发病机制与疾病病因学,病理学和进展的遗传,流行病学和潜在环境成分相关。它同样具有从无症状到终末期

肾衰竭(ESRD)的可变临床表现。到目前为止还没有针对原发疾病或进展的疾病特异性治疗。

[1104] 顾名思义,这种疾病的病因已经确立。简而言之,该疾病是由IgA沉积引起的,通常以肾脏系膜中的免疫复合物形式存在。已经进行了这些特定免疫球蛋白的分子表征。这些IgA属于A1亚类(IgA1相对于IgA2),主要是聚合的(具有J链介导的连接),并且在介于CH1和CH2结构域之间的铰链区域中明显差异地O-糖基化。特别地,这些O-聚糖不均匀地缺乏β1,3半乳糖键,因此通常称为半乳糖缺陷型IgA1(或gdIgA1)。由于该疾病的发病机制可能涉及诱导肾脏病理学和异常生理学的多基因、多击中机制,所以IgA1可被视为所谓的自体抗原,其表示在IgA的多重命中模型中该第一关键"命中"肾病。同样定义了一组针对该疾病的自身抗体,其涉及特异性识别所述差异糖基化表位并促进免疫复合物形成(代表所谓的"命中2")的免疫球蛋白(主要为IgG)。还应该注意的是,由于错误折叠、构象变化以及CH2/CH3聚糖的N-糖基化状态的潜在变化,IgA本身会发生聚集。

[1105] 不希望受理论束缚,据信在一个实施方案中,异常的糖基化IgA1水平与IgA肾病中的疾病和临床结果相关。已经直接从肾活组织检查中鉴定出糖基化IgA1的异常,并且在IgA肾病患者的B细胞(扁桃体,PBMC)中观察到增加的异常糖基化IgA1的产生。所述额IgA肾病患者血清中半乳糖缺乏型IgA1的水平与疾病进展有关(Zhao等人,Kidney Int.2012;82(7):790-6)。差异凝集素染色显示出相对于健康对照,IgA肾病患者的血清和肾小球中异常糖基化的IgA1水平升高(Allen等人,Kidney Int.2001;60(3):969-73)。

[1106] 基于这种不断演变的疾病模型,IgA肾病可能被认为是一种自身免疫性疾病,并且伴有强烈的肾脏外关系。在疾病发病机制中发挥关键作用的选择性基于免疫的靶标的鉴定和验证的提出,即IgA的产生和随后产生针对该靶标的自身反应性抗体,代表了治疗的合理治疗策略。APRIL(TNFSF13)代表了针对该原因的特定的焦点领域。针对APRIL的其他基本原理包括基于多个全面全基因组关联(GWAS)以及IgA相关遗传疾病研究,例如IgA低丙种球蛋白血症相关常见变异免疫球蛋白缺陷症(CVID),其基因座位于TNFRSF13B(TACI)中的缺陷,其直接影响APRIL-TACI相互作用在调节IgA合成中的作用。

[1107] IgA肾病通常不会在早期阶段引起症状。这种疾病多年来可能未被注意到,并且当在常规检查中显示尿液中的蛋白质和红细胞有时首先被诊断出来,其在没有显微镜(显微镜血尿)中就无法发现。肾功能受损时,IgA肾病的体征和症状包括,例如可乐或茶色尿(由尿液中的红细胞引起);通常在上呼吸道感染或其他类型的感染期间或之后重复发作可乐或茶色尿液,有时在尿中甚至可见血液;肋骨(侧翼)下面背侧的疼痛;尿液中的蛋白质在厕所水中发泡;手和脚肿胀(水肿);和高血压。在一个实施方案中,所述体征或症状包括,例如血尿、蛋白尿、白蛋白尿、高血压或早期肾病(例如需要透析或移植)中的一种或多种。在一个实施方案中,所述体征或症状与例如异常糖基化IgA1、自身抗体形成、肾中肾造血免疫复合物的沉积或炎症和肾功能丧失中的一种或多种相关。

[1108] IgA肾病的典型表现(大约40-50%的病例,在年轻成人中更常见)是发作性血尿,通常在非特异性上呼吸道感染的一两天内发生(因此为脑脊髓炎)。不太常见的胃肠道或泌尿感染可能是煽动因素。所有这些感染的共同点在于粘膜防御的激活以及IgA抗体的产生。这些发作可能每隔几个月发生一次,并且大多数患者最终会消退。肾功能通常保持正常,但在很少情况下会发生急性肾衰竭。

[1109] 较小比例的IgA肾病患者(大约20-30％的病例,通常是老年人群)具有在镜下血尿和蛋白尿(小于2克/天)。这些患者可能没有任何症状,并且只有在医生决定采取尿样时才会在临床中被发现。因此,所述疾病通常在需要筛查尿液的情况下被诊断出,例如日本的学童。

[1110] 某些(每个大约5％)IgA肾病患者具有以下疾病表现:肾病综合症(例如3-3.5克尿中蛋白质损失,与预后较差有关);急性肾功能衰竭(例如,作为坦率血尿的并发症,通常当其恢复时,或由于快速进展性肾小球肾炎,其经常导致慢性肾衰竭);慢性肾功能衰竭(例如,没有先前的症状,存在贫血、高血压和其他肾衰竭症状,可能有长期未检测到的显微镜血尿和/或蛋白尿的人)。

[1111] 多种全身性疾病可能是与IgA肾病如肝衰竭、乳糜泻、类风湿性关节炎、反应性关节炎、、强直性脊柱炎和HIV有关。IgA肾病的诊断和任何相关疾病的查证有时也会发现这种潜在严重的全身性疾病。偶尔,过敏性紫癜也会同时出现这些症状。一些HLA等位基因也被怀疑与补体表型一起被认为是遗传因素。

[1112] IgA肾病可以通过各种测试来诊断,例如尿液测试、血液测试(例如,显示废物产品肌酸酐的血液水平增加)、碘酞酸酯清除率测试、肾脏成像(例如超声波、X射线或膀胱镜检查)、肾活组织检查或其组合。

[1113] 对于孤立性血尿的成人患者,通常先进行诸如肾脏超声波检查和膀胱镜检查等检查以查明出血来源。这些测试将排除肾结石和膀胱癌,因为他们二者是另外两种泌尿系统血尿的原因。在儿童和年轻人中,有呼吸道感染的病史和相关性疾病可引起IgA肾病的怀疑。通常需要进行肾活检以确认诊断。活检标本显示系膜增生、在免疫荧光和电子显微镜下IgA沉积。然而,患有孤立性镜下血尿(即无相关蛋白尿并且肾功能正常)的患者通常不会进行活检,因为这与良好的预后相关。尿分析会显示红细胞,通常是红细胞尿流。也可能存在蛋白尿,通常每天少于2克。孤立血尿的其他肾病包括,例如薄基底膜疾病和Alport综合征,后者是与听力障碍和眼睛问题相关的遗传性疾病。其他血液检查有助于疾病的诊断,包括CRP或ESR、补体水平、ANA和LDH。在50％的全部患者中,蛋白电泳和免疫球蛋白水平可显示增加的IgA。

[1114] 用多种药物治疗可以减缓疾病的进展,并有助于治疗诸如高血压、尿中蛋白质(蛋白尿)和手脚肿胀(浮肿)等症状。用于IgA肾病的示例性治疗包括,例如高血压药物(例如血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂或血管紧张素受体阻断剂(ARB))、ω-3脂肪酸、免疫抑制剂(例如皮质类固醇药物,如泼尼松)、他汀治疗、霉酚酸酯、环孢素、咪唑立宾、环磷酰胺(例如,与抗血小板/抗凝血剂联合,或与类固醇和硫唑嘌呤联合)、肾透析或者肾移植。用于IgA肾病的示例性疗法还于Floege和EitnerJ,J.Am.Soc.Nephrol.22:1785-1794、2011中进行描述。本发明所述的“联合疗法”部分中描述了IgA肾病的其它示例性疗法。

[1115] 不希望受理论束缚,能够认为,在一个实施方案中,靶向APRIL选择性地降了低IgA。APRIL-/-小鼠具有正常的T和B淋巴细胞发育,体外正常的T和B细胞增殖,但血清IgA水平降低(Castigliet al.Proc Natl Acad Sci USA.2004;101(11):3903-8)。发现IgA肾病的新的风险基因座涉及与肠道病原体免疫有关的基因(Kiryluket al.Nat Genet。2014;46(11):1187-96)。血清水平和APRIL的B细胞产生在IgA肾病患者中升高并与异常糖基化IgA水平相关(Zhaiet al.Medicine(Baltimore).2016;95(11):e3099)。APRIL(TNFSF13)的血

浆水平与IgA肾病中慢性肾病的进展相关(Han等,J Am SocNephrol。2016;27(2):439-53)。用抗APRIL抗体治疗导致小鼠中血清IgA降低、肾脏肾小球膜的清除和炎性细胞浸润以及肾小球损伤的降低(Kim et al.PLoS One.2015;10(9):e0137044)。抗APRIL抗体保留了骨髓和脾脏中的免疫细胞稳态(Kim et al.PLoS One.2015;10(9):e0137044)。

[1116] APRIL(TNFSF13)代表了治疗IgA肾病的合理生物和治疗目标。不希望受理论束缚,可以相信的是,在一个实施方案中,针对APRIL介导的免疫生物学机制的靶向调节,本发明所述的抗体分子是与IgA肾病的治疗直接相关。本发明所述的抗APRIL抗体分子(例如,人源化抗APRIL所述抗体分子),例如具有高生物学效力和/或低补体激活,可用于治疗IgA肾病。在一个实施方案中,所述抗体分子对TACI和BCMA具有皮摩尔APRIL结合亲和力和亚纳摩尔受体阻断活性,例如在体外。在另一个实施方案中,所述抗体分子在功能上干扰APRIL介导的下游细胞的信号传导,例如通过规范的NFκB激活途径。在一个实施方案中,所述抗体分子是一种工程化的,例如作为IgG2亚型,用于临床减轻补体募集的抗体依赖性恶化的目的,例如在IgA肾病患者的肾脏中。在一个实施方案中,与更耗尽的基于B细胞的治疗方法相比,本发明所述的抗体分子能够具有一种改善的安全性,例如,如鼠模型中所示的B和T细胞稳态的较小干扰(Kim et al.PLoS One.2015;10(9):e0137044)。

[1117] 本发明所述的抗体分子可用于治疗或预防不同阶段的IgA肾病。在一个实施方案中,所述抗体分子用于治疗与IgA肾病相关的症状,例如血尿、蛋白尿、白蛋白尿、高血压、早期肾病(例如需要透析或移植)或其组合。在一个实施方案中,所述抗体分子降低异常糖基化IgA1,自身抗体形成、肾中肾结核免疫复合物的沉积、炎症和肾功能丧失或其组合。在一个实施方案中,受试者处于低风险中,例如具有较小的尿异常(例如微血尿)、正常肾小球滤过率(GFR)和/或无高血压。在另一个实施方案中,所述受试者处于中等至高风险,例如,蛋白尿大于0.5-1g/d和/或GFR降低的(例如低于30-50ml/min)和/或高血压。在又一个实施方案中,所述受试者患有急性或快速GFR损失,例如由于巨血尿或其他常见疾病因而患有肾病综合征或急进性肾小球肾炎(RPGN)或急性肾损伤(AKI)。在一个实施方案中,受试者患有蛋白尿大于0.5g/天,例如0.5-1g/天之间或大于1g/天。在一个实施方案中,治疗IgA肾病的受试者具有小于50ml/min的肾小球滤过率(GFR),例如小于30ml/min。在一个实施方案中,所述抗体分子不显着改变(例如,能够保留)免疫细胞的稳态。在另一个实施方案中,所述抗体分子导致IgA减少而非IgA的总消融。

[1118] 糖尿病肾病

[1119] 本发明所述的抗体分子可用于治疗或预防糖尿病肾病。所述糖尿病肾病(或称为糖尿病肾病)是由肾脏肾小球中的毛细血管损伤引起的进行性肾脏疾病。它通常以肾病综合征和肾小球弥漫性疤痕为特征。这通常是由于长期存在的糖尿病,并且是透析的主要原因。它被归类为糖尿病的小血管并发症。

[1120] 糖尿病肾病的示例性症状包括但不限于严重疲劳、头痛、一般疾病感觉恶心、呕吐、频繁排尿食欲不振、皮肤发痒或腿部肿胀。所述糖尿病肾病的原因可能包括例如高血糖、晚期糖基化终产物形成。细胞因子可能参与糖尿病肾病的发展。

[1121] 糖尿病可以引起身体新陈代谢和血液循环的多种变化,这可能结合从而产生过量的活性氧物质。这些变化会损害肾脏的肾小球,从而导致蛋白尿的标志性特征(Cao and Cooper J Diabetes Investig.2011;2(4):243-247)。随着糖尿病肾病的发展,由开窗内

皮,肾小球基底膜和上皮足细胞组成的肾小球滤过屏障(GFB)越来越受到破坏(Mora-Fernández et al.J.Physiol.(Lond.)2014;592(Pt 18):3997-4012)。对肾小球基底膜的损伤使得血液中的蛋白质能够透过,导致在Bowman's空间中积聚为不同的周期性酸性Schiff阳性结节(Kimmelstiel-Wilson结节)。

[1122] 糖尿病肾病的诊断可基于尿中高水平白蛋白的测量或肾功能降低的证据(Lewis and Maxwell Practitioner.2014;258(1768):13-7、2)。白蛋白测量可定义如下:正常白蛋白尿:尿白蛋白排泄<30mg/24h;微量白蛋白尿:尿白蛋白排泄量在30-299mg/24h范围内;临床(明显)蛋白尿:尿白蛋白排泄≥300mg/24h。为了测试肾功能,从血液样本测量该人的估计的肾小球滤过率(eGFR)。正常eGFR的范围在90到120120ml/min/1.73m^{2}之间。

[1123] 可以与本发明所述的抗体分子组合用于治疗糖尿病肾病的其它治疗包括,例如血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂(例如,卡托普利,依那普利,赖诺普利或雷米普利)、血管紧张素II受体阻断剂(ARB)(例如,坎地沙坦西酯,厄贝沙坦,氯沙坦或替米沙坦)、钙通道阻滞剂(例如,氨氯地平,地尔硫卓或维拉帕米)、利尿剂(例如,氯噻酮,氢氯噻嗪或螺内酯)、β-阻断剂、阿替洛尔,卡维地洛或美托洛尔)和糖尿病管理(例如,控制高血压或血糖水平,或减少膳食盐摄入)。

[1124] 癌症

[1125] 本发明所述的抗体分子可用于治疗或预防癌症。可由本发明所述的抗体分子治疗或预防的示例性癌症包括但不限于急性淋巴细胞白血病(ALL),急性骨髓性白血病(AML),肾上腺皮质癌,卡波西肉瘤,艾滋病相关淋巴瘤,原发中心神经系统(CNS)淋巴瘤,肛门癌,阑尾癌,星形细胞瘤,非典型畸胎瘤/横纹肌样瘤,基底细胞癌,胆管癌,膀胱癌,骨癌(例如尤因肉瘤或骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤)中枢神经系统胚胎肿瘤,中枢神经系统生殖细胞肿瘤,颅咽管瘤或室管膜瘤),乳腺癌,支气管肿瘤,伯基特淋巴瘤,类癌肿瘤(例如,类癌,神经胶质瘤,胃肠类癌),心脏(心脏)肿瘤,胚胎肿瘤,生殖细胞肿瘤,淋巴瘤,宫颈癌,胆管癌,脊索瘤,慢性淋巴细胞性白血病慢性粒细胞白血病(CML),慢性骨髓增殖性肿瘤,结肠癌,结直肠癌,颅咽管瘤,皮肤T细胞淋巴瘤,原位导管癌(DCIS),子宫内膜癌,室管膜瘤,食管癌,成神经管细胞瘤,尤因肉瘤,颅内生殖细胞肿瘤,外生殖细胞肿瘤,眼癌(例如眼内黑素瘤或视网膜母细胞瘤),输卵管癌,骨纤维组织细胞瘤,骨肉瘤,胆囊癌,胃(胃)癌,胃肠类癌,胃肠道间质瘤),生殖细胞肿瘤(例如中枢神经系统肿瘤,颅外肿瘤,性腺外肿瘤,卵巢癌或睾丸癌),妊娠滋养细胞疾病,神经胶质瘤,多毛细胞白血病,头颈癌,肝细胞(肝)癌,霍奇金淋巴瘤,下咽癌,眼内黑色素瘤,胰岛细胞瘤,胰腺神经内分泌瘤,卡波西肉瘤,肾癌(例如肾细胞癌(LCH),喉癌,白血病(例如急性淋巴细胞白血病(ALL),急性髓性白血病(AML),慢性淋巴细胞性白血病(CLL),慢性粒细胞性白血病(CML)或毛细胞性淋巴细胞性白血病细胞白血病),唇癌和口腔癌,肝癌,肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC)或小细胞肺癌),淋巴瘤(例如与艾滋病有关的Burkitt淋巴瘤,皮肤T细胞淋巴瘤霍奇金淋巴瘤,非霍奇金淋巴瘤或原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤),瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症,男性乳腺癌,骨和骨肉瘤恶性纤维组织细胞瘤,黑素瘤(例如眼内(眼)黑素瘤),默克尔细胞癌,中间道癌,口腔癌,多发性内分泌瘤形成综合征,多发性骨髓瘤/浆细胞瘤,蕈样霉菌病,骨髓增生异常综合征,骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤,慢性骨髓增生性疾病鼻腔癌和鼻腔鼻窦癌,鼻咽癌,成神经细胞瘤,口腔癌,唇和口腔癌,口咽癌,骨肉瘤和骨恶性纤维组织细胞瘤,卵巢癌(例如上皮性

卵巢癌或生殖细胞卵巢肿瘤),胰腺癌胰腺神经内分泌肿瘤(胰岛细胞瘤),乳头状瘤病,副神经节瘤,鼻旁窦和鼻腔癌,甲状旁腺癌,阴茎癌,咽癌,嗜铬细胞瘤,垂体瘤,胸膜肺母细胞瘤,腹膜癌,前列腺癌,直肠癌,成视网膜细胞瘤,横纹肌肉瘤,唾液腺癌,肉瘤(例如尤因肉瘤,卡波西肉瘤,骨肉瘤,横纹肌肉瘤,软组织肉瘤或子宫肉瘤),Sézary综合征,皮肤癌(例如黑素瘤,梅克尔细胞癌或非黑素瘤皮肤癌)肠癌,鳞状细胞癌,睾丸癌,喉癌,胸腺瘤和胸腺癌,甲状腺癌,肾盂和输尿管的移行细胞癌,尿道癌,子宫内膜癌,阴道癌,外阴癌或其转移性病灶。

[1126] 在一个实施方案中,所述癌症是血液癌症,例如选自B细胞非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症或淋巴浆细胞性淋巴瘤的淋巴瘤或白血病。在一个实施方案中,所述癌症是多发性骨髓瘤。在另一个实施方案中,所述癌症是实体瘤,例如选自结肠直肠癌、乳腺癌(例如乳腺癌)、食管癌(例如食管腺癌)、脑癌(例如成胶质细胞瘤)或肾癌(例如,肾细胞癌)。

[1127] 在一个实施方案中,所述抗体分子用于治疗淋巴瘤。可与本发明所描述的抗体分子组合用于治疗淋巴瘤的其他治疗包括例如化学疗法、免疫疗法靶向药物疗法、放射疗法和干细胞移植。示例性的靶向药物疗法包括CD20抑制剂(例如利妥昔单抗(RITUXAN或者ibritumomabtiuxetan(ZEVALIN®))。

[1128] 在一个实施方案中,所述抗体分子用于治疗白血病。可以与本发明所描述的抗体分子组合用于治疗白血病的其他治疗包括例如化学疗法、免疫疗法、靶向药物疗法、放射疗法和干细胞移植。示例性的靶向药物疗法包括酪氨酸激酶抑制剂(例如伊马替尼(GLEEVEC®))。

[1129] 在一个实施方案中,所述抗体分子用于治疗多发性骨髓瘤。可与本发明所述的抗体分子组合用于治疗多发性骨髓瘤的其他治疗包括例如化疗、皮质类固醇、免疫疗法靶向药物疗法,放、射疗法和干细胞移植。示例性的靶向药物疗法包括例如沙利度胺类似物(例如沙利度胺(THALOMID®),来那度胺(REVLIMID®)或泊马立德(POMALYST®))。

[1130] 在一个实施方案中,所述抗体分子用于治疗瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症。可以与本发明所描述的抗体分子组合用于治疗瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症的其他治疗包括例如血浆交换、化学疗法免疫疗法、靶向药物疗法和干细胞移植。

[1131] 在一个实施方案中,所述抗体分子用于治疗结肠直肠癌。可以与本发明所描述的抗体分子组合用于治疗结肠直肠癌的其他治疗包括例如手术,化学疗法,放射疗法,免疫疗法和靶向药物疗法。示例性的靶向药物疗法包括例如VEGF抑制剂(例如贝伐单抗(AVASTIN®)),EGFR抑制剂(例如西妥昔单抗(ERBITUX®)、帕尼单抗(VECTIBIX®))和双重VEGFR2-TIE2酪氨酸激酶抑制剂(例如,regorafenib(STIVARGA®))。

[1132] 在一个实施方案中,所述抗体分子用于治疗乳腺癌,例如乳腺癌。可以与本发明所述的抗体分子组合用于治疗乳腺癌的其他治疗包括例如手术,化学疗法,放射疗法,激素疗法,免疫疗法和靶向药物疗法。示例性的目标药物疗法包括例如HER2抑制剂(例如,曲妥珠单抗(HERCEPTIN®)、帕妥珠单抗(PERJETA®)、帕妥珠单抗(KADCYLA®)、或者拉帕替尼(TYKERB®))或者VEGF抑制剂(例如,贝伐单抗(AVASTIN®))。

[1133] 在一个实施方案中,所述抗体分子用于治疗食管癌,例如食管腺癌。可以与本发明所描述的抗体分子组合用于治疗食管癌的其他治疗包括例如手术,化学疗法,放射疗法和

免疫疗法。

[1134] 在一个实施方案中,所述抗体分子用于治疗脑癌,例如成胶质细胞瘤。可以与本发明所描述的抗体分子组合用于治疗脑癌的其他治疗包括例如手术,化学疗法,放射疗法,放射外科手术,免疫疗法和靶向药物疗法。示例性的靶向药物疗法包括例如VEGF抑制剂(例如,贝伐单抗(AVASTIN®))。

[1135] 在一个实施方案中,所述抗体分子用于治疗肾癌,例如肾细胞癌。可以与本发明所描述的抗体分子组合用于治疗肾癌的其他治疗包括例如手术,冷冻消融,射频消融,放射疗法,免疫疗法和靶向药物疗法。示例性的靶向药物疗法包括例如VEGF抑制剂(例如贝伐单抗(AVASTIN®))、酪氨酸激酶抑制剂(例如,阿昔替尼(INLYTA®),索拉非尼(NEXAVAR®)或舒尼替尼(SUTENT ®))或mTOR抑制剂(例如,替西罗莫司(TORISEL®)或者依维莫司(AFINITOR®))。

[1136] 免疫增殖性疾病

[1137] 本发明所述的抗体分子可用于治疗或预防免疫增殖性疾病。免疫增殖性疾病(也称为免疫增殖性疾病或免疫增生性肿瘤)是以免疫系统的原代细胞(例如B细胞,T细胞和天然杀伤(NK)细胞)的异常增殖为特征的免疫系统疾病或者由免疫球蛋白(例如抗体)的过量产生引起。

[1138] 示例性的免疫增殖性疾病包括但不限于淋巴增生性疾病(LPD),高丙种球蛋白血症和副蛋白血症。淋巴组织增生性疾病包括淋巴细胞过量产生的几种病症。它们通常发生在免疫系统受损的患者身上。高球蛋白血症通常以血清中免疫球蛋白水平增加为特征。血清蛋白血症或单克隆丙种球蛋白病是血液中存在过量的单克隆丙种球蛋白(例如副蛋白)。在一个实施方案中,所述抗体分子用于治疗单克隆IgA高丙种球蛋白血症。

[1139] 血管炎

[1140] 本发明所述的抗体分子可用于治疗或预防血管炎。血管炎是一组通过炎症破坏血管的疾病。血管炎主要是由白细胞迁移和损伤造成的。示例性的血管炎类型包括但不限于显微镜下的多动脉炎(多发性血管炎),韦格纳肉芽肿病,过敏性紫癜和结节性多动脉炎。

[1141] 在一个实施方案中,所述抗体分子用于治疗过敏性紫癜紫癜(IgA相关性血管炎)。

[1142] 过敏性紫癜(HSP,也称为过敏性紫癜,风湿性紫癜或Schönlein-Henoch紫癜)是最常见的影响儿童的皮肤和其他器官疾病。HSP是一种系统性血管炎(血管炎症),其特征是IgA和补体成分3(C3)在小动脉,毛细血管和静脉中沉积免疫复合物。在皮肤中,该疾病引起可触及的紫癜(小出血);经常伴有关节和腹部疼痛。肾脏受累时,尿液中可能会有少量血液和蛋白质的损失;在一小部分病例中,肾脏受累至慢性肾脏疾病甚至不可逆转的肾脏损害。HSP通常在感染之前,例如喉咙感染。

[1143] 过敏性紫癜的症状包括例如皮疹(紫癜),肿胀或疼痛关节(关节炎),胃肠症状(例如腹痛,恶心,呕吐或血便)和肾脏受累(例如,蛋白质或血液中的尿)。HSP患者IgA血清水平高。

[1144] 定义过敏性紫癜的标准包括例如1990年美国风湿病学会(ACR)分类(Mills et al.(1990).Arthritis and Rheumatism 33(8):1114-21)、1994年Chapel Hill共识会议CHCC)(Jennetteet al.(1994)Arthritis and Rheumatism 37(2):187-92)和2006年欧洲

风湿病联盟(EULAR)和儿科风湿病学会(PReS)分类,其包括可触知的紫癜作为强制性标准,以及至少一种以下发现:弥漫性腹痛、主要的IgA沉积(在皮肤活组织检查中得到证实)、任何关节中的急性关节炎和肾脏受累(由尿液中血和/或蛋白质的存在证明)(Ozenet al.(2006)Annals of Rheumatic Diseases 65(7):936-41)。

[1145] 可以与本发明所描述的抗体分子组合用于治疗过敏性紫癜的其他治疗包括例如用于腹部和关节疼痛的镇痛剂,类固醇(例如口服类固醇或静脉内甲基泼尼松龙(类固醇),环磷酰胺和双嘧达莫随后泼尼松)。其他方案还包括例如类固醇/硫唑嘌呤和类固醇/环磷酰胺(有或没有肝素和华法林)或静脉内免疫球蛋白(IVIG)。

[1146] 在另一个实施方案中,所述抗体分子用于治疗急性增生性肾小球肾炎,例如,链球菌后肾小球肾炎。

[1147] 急性增生性肾小球肾炎是肾小球疾病(肾小球肾炎)或肾小血管疾病。它是细菌感染的常见并发症,典型地是由链球菌细菌类型12、4和1(脓疱疮)引起的皮肤感染,而且在链球菌性咽炎之后也被称为感染后或链球菌后肾小球肾炎。所述感染导致肾脏中的血管发生炎症,其妨碍了肾脏器官过滤尿液的能力。

[1148] 这种疾病的病理生理学与免疫复合物介导的机制一致。这种紊乱产生了具有不同抗原决定簇的蛋白质,其对肾小球中的位点具有亲和力。一旦发生与肾小球结合,通过与血清灭菌蛋白的相互作用,补体被激活。补体固定导致产生额外的炎性介质。

[1149] 急性增生性肾小球性肾炎的症状包括例如血尿,少尿,水肿,高血压,发烧,头痛,不适,厌食和恶心。

[1150] 可以与本发明所描述的抗体分子组合用于治疗可爱增生性肾小球性肾炎的其它治疗包括例如血压(BP)控制和少尿急性肾损伤个体中的钾量控制。

[1151] 自身免疫性疾病

[1152] 本发明所述的抗体分子可用于治疗或预防自身免疫性疾病。可由本发明所述抗体分子治疗或预防的示例性自身免疫病症包括但不限于急性弥散性脑脊髓炎(ADEM),急性坏死性出血性脑白质炎,阿狄森氏病,无丙种球蛋白血症,斑秃,淀粉样变性,强直性脊柱炎,抗-GBM/抗-TBM肾炎,抗磷脂综合征(APS),自身免疫性血管性水肿,自身免疫性再生障碍性贫血,自身免疫性自身免疫疾病,自身免疫性肝炎,自身免疫性高脂血症,自身免疫性免疫缺陷,自身免疫性内耳病(AIED),自身免疫性心肌炎,自身免疫性卵巢炎,自身免疫性胰腺炎,视网膜病,自身免疫性血小板减少性紫癜(ATP),自身免疫性甲状腺疾病,自身免疫性荨麻疹,轴突和神经元神经病,Balo病,白塞病,大疱性类天疱疮,心肌病,卡斯尔曼病,乳糜泻,查加斯病,慢性疲劳综合征,慢性复发性多灶性骨髓炎(CRMO),Churg-Strauss综合征,瘢痕性类天疱疮/良性粘膜类天疱疮,克罗恩氏病,Cogans综合征,冷凝集素病,先天性心脏传导阻滞,柯萨奇病毒性心肌炎,CREST疾病,基本混合冷球蛋白血症,脱髓鞘性神经病变,皮炎腱鞘炎,皮肌炎,Devic病(视神经脊髓炎),盘状狼疮,Dressler综合征,子宫内膜异位,嗜酸性粒细胞性食管炎,嗜酸性细胞性筋膜炎,结节性红斑,实验性变态反应性脑脊髓炎,Evans综合征,纤维肌痛,纤维化性泡膜炎,巨细胞动脉炎(巨细胞性心肌炎),肾小球肾炎,古德帕斯彻氏综合征,具有多血管炎(GPA)的肉芽肿病(以前称为韦格纳肉芽肿病),格雷夫斯病,格林-巴利综合征,桥本脑炎,桥本氏甲状腺炎,溶血性贫血,过敏性紫癜,妊娠疱疹,低丙种球蛋白血症,特发性血小板减少性紫癜(ITP),IgA肾病,IgG4相关性硬化症,免疫调

节性脂蛋白,包涵体肌炎,间质性膀胱炎,幼年型关节炎,青少年糖尿病(1型糖尿病),青少年肌炎,川崎综合征,朗伯-伊顿综合征,白细胞碎裂性血管炎,线性IgA疾病(LAD),pupus(SLE),莱姆病,慢性,梅尼埃病,显微镜下多血管炎,混合性结缔组织病(MCTD),Mooren氏溃疡,Mucha-Habermann病,多发性硬化症,重症肌无力,肌炎,嗜睡症,神经性骨髓炎(Devic′s),嗜中性白细胞减少症,眼瘢痕疙瘩类,视神经炎,回文风湿病,PANDAS(小儿自身免疫性神经精神病与链球菌相关),副肿瘤性小脑变性,阵发性夜间血红蛋白尿症(PNH),Parry Romberg综合征,Parsonnage-Turner综合征,Pars planitis(外周葡萄膜炎),天疱疮,周围神经病,周围性脑脊髓炎,恶性贫血,POEMS综合征,结节性多动脉炎,I型,II型和III型自身免疫性多腺性综合征,风湿性多肌痛,多肌炎,心肌梗塞后综合征,心包切开后综合征,孕激素性皮炎,原发性胆汁性肝硬化,牛皮癣,银屑病关节炎,特发性肺纤维化,脓皮热,纯红细胞再生障碍,雷诺氏现象,反应性关节炎,反射性交感神经营养不良,瑞特综合征,复发性多软骨炎,不宁腿综合征,腹膜后纤维化,风湿热,类风湿性关节炎,结节病,Schmidt综合征,硬化症综合征,亚急性细菌性心内膜炎(SBE),苏萨克综合征,交感性眼炎,Takayasu动脉炎,颞动脉炎/巨细胞动脉炎,血小板减少性紫癜(TTP),Tolosa-Hunt综合征,横贯性脊髓炎,1型糖尿病,溃疡性结肠炎,未分化结缔组织病(UCTD),葡萄膜炎,血管炎,膀胱粘液性皮肤病,白癜风,韦格纳肉芽肿病(也称为肉芽肿性血管炎(GPA))。

[1153] 在一个实施方案中,所述自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、性IgA大疱性疾病(例如,线性免疫球蛋白A(IgA)皮肤病)或者IgA介导的大疱性表皮松解症。

[1154] 在一个实施方案中,所述抗体分子被用于治疗类风湿性关节炎。其他能够与本发明所述的抗体分子组合用于治疗类风湿性关节炎的治疗方法,包括例如NSAID、类固醇(例如皮质类固醇)、疾病缓解抗风湿药(DMARD)(例如甲氨蝶呤(TREXALL)、来氟米特(ARAVA)、羟氯喹(PLAQUENIL)或者柳氮磺胺吡啶(AZULFIDINE)、生物反应调节剂(例如,abatacept(ORENCIA®)、阿达木单抗(HUMIRa®)、anakinra(KINERET®)、certolizumab(CIMZIA®)、依那西普(ENBREL®)、golimumab(SIMPONI®)、infliximab(REMICADE®)、利妥昔单抗(RITUXAN®)和tocilizumab(ACTEMRA®)、或者Tofacitinib(XELJANZ®)),或者手术疗法。

[1155] 在一个实施方案中,所述抗体分子用于治疗系统性红斑狼疮。可以与本发明所述的抗体分子组合用于治疗类风湿性关节炎的其它治疗方案包括,例如,NSAID,抗疟药物(例如,羟氯喹(PLAQUENIL)、皮质类固醇(例如,泼尼松)、免疫抑制剂(例如,硫唑嘌呤(IMURAN®, AZASAN®)、霉酚酸酯(CELLCEPT®)、来氟米特(ARAVA®)或者甲氨蝶呤(TREXALL®)),或者BAFF抑制剂(例如,贝利单抗(BENLYSTA®))。

[1156] 在一个实施方案中,所述抗体分子用于治疗线性IgA大疱性疾病(例如线性免疫球蛋白A(IgA)皮肤病)。可以与本发明所描述的抗体分子组合用于治疗线性IgA大疱性疾病(例如线性免疫球蛋白A(IgA)皮肤病)的其它治疗包括例如皮质类固醇(例如泼尼松或泼尼松龙),抗生素(例如,四环素,红霉素,磺胺吡啶),秋水仙碱或麦考酚酸吗乙酯。

[1157] 在一个实施方案中,所述抗体分子用于治疗IgA介导的大疱性表皮松解症。可以与本发明所描述的抗体分子组合用于治疗IgA介导的大疱性表皮松解症的其他治疗包括例如

抗生素,抗炎药(例如皮质类固醇)或手术。

[1158] 其他疾病

[1159] 本发明所述的抗体分子可用于治疗或预防其他病症,例如IgA天疱疮,乳糜泻或酒精性肝硬化。

[1160] 在一个实施方案中,所述抗体分子用于治疗或预防IgA天疱疮。可以与本发明所描述的抗体分子组合用于治疗IgA天疱疮的其它治疗包括例如皮质类固醇、免疫抑制剂(例如硫唑嘌呤(IMURAN®),甲氨蝶呤(TREXALL®)或霉酚酸吗啉乙酯(CELLCEPT®))、CD-20抑制剂(例如,利妥昔单抗(RITUXAN®))、抗生素、抗病毒剂或抗真菌剂。

[1161] 在一个实施方案中,所述抗体分子用于治疗或预防乳糜泻。可与本发明所述的抗体分子组合用于治疗乳糜泻的其他治疗包括例如无麸质饮食、维生素或矿物质补充剂或类固醇。

[1162] 在一个实施方案中,所述抗体分子用于治疗或预防酒精性肝硬化。可以与本发明所描述的抗体分子组合用于治疗酒精性肝硬化的其他治疗包括例如免疫抑制剂(例如硫唑嘌呤,泼尼松,硫唑嘌呤,环孢菌素或甲氨蝶呤)或肝移植。

[1163] 联合疗法

[1164] 所述抗体分子可以与其他疗法联合使用。例如,联合疗法可以包括与一种或多种另外的治疗剂例如本发明所述的一种或多种另外的治疗剂共配制和/或共同施用的所述抗体分子。在其他实施方案中,所述抗体分子与其他治疗性治疗方式(例如本发明所述的其他治疗性治疗方式)联合施用。这样的联合疗法可有利地利用较低剂量的施用治疗剂,从而避免与各种单一治疗相关的可能的毒性或并发症。

[1165] 正如在本发明中所使用的,“联合施用”指的是在受试者患有病症之前或期间将两种(或更多种)不同的治疗递送给受试者。在一个实施方案中,预防性地递送两种或更多种治疗,例如在患者患有疾病或被诊断患有疾病之前。在另一个实施方案中,所述两种或更多种治疗在受试者发展或诊断患有该病症之后递送。在一些实施方案中,当第二次递送开始时,一次治疗的递送仍然发生,从而存在重叠。这在有些时候被称为“同时”或“同时递送”。在其他实施方案中,一种治疗的递送在其他治疗的递送开始之前结束。在任一情况的一些实施方案中,由于联合给药,治疗更有效。例如,第二种治疗更有效,例如,与第二种治疗相比可以看到相同的效果,或者第二种治疗可以更大程度地减轻症状,如果第二种治疗是在没有第一次治疗,或与第一次治疗相似的情况。在一些实施方案中,递送使得症状或与病症相关的其他参数的减少大于在不存在另一种情况下递送的一种治疗时将观察到的情况。两种处理的效果可以部分相加,完全相加或大于相加。当第二次递送时,递送可以使得递送的第一次治疗的效果仍然是可检测的。

[1166] 在某些实施方案中,其他的药剂是第二抗体分子,例如不同于第一抗体分子的所述抗体分子。可以联合使用的示例性得的抗体分子包括但不限于表1或5中所列出的抗体分子的任何组合。

[1167] 在一个实施方案中,所述抗体分子与第二疗法联合施用以治疗或预防IgA肾病。

[1168] 在一个实施方案中,所述抗体分子与血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂或血管紧张素受体阻断剂(ARB)联合施用。

[1169] 在一个实施方案中,所述抗体分子与Fc诱饵受体,例如可溶性Fc受体联合施用。在

一个实施方案中,可溶性Fc受体是可溶性Fc-γ受体IIB。在一个实施方案中,可溶性Fc受体是SM101/BAX1810(Baxalta)。在一个实施方案中,可溶性Fc受体以1mg/kg至50mg/kg之间的剂量进行施用,例如5mg/kg至15mg/kg之间,12mg/kg至24mg/kg之间,或20mg/kg和30mg/kg。

[1170] 在一个实施方案中,所述抗体分子与储库促肾上腺皮质激素(ACTHAR®)联合施用。仓储促肾上腺皮质激素是一种促肾上腺皮质激素(ACTH)类似物。在一个实施方案中,储库促肾上腺皮质素以50U至150U之间的剂量进行施用,例如80U至120U之间的剂量通过皮下注射施用,一周两次或三次。在一个实施方案中,储库促肾上腺皮质素以120U的剂量通过皮下注射施用,例如每周一次,两次或三次。

[1171] I在一个实施方案中,所述抗体分子与霉酚酸吗啉乙酯(MMF)联合给药。麦考酚酸莫酯是麦考酚酸(MPA)的2-吗啉代乙酯,是一种免疫抑制剂和肌苷单磷酸脱氢酶(IMPDH)抑制剂。在一个实施方案中,麦考酚酸莫酯以0.5g至2g之间的剂量进行施用,例如1g至1.5g之间或1.5g至2g之间的剂量口服或静脉内施用,例如一天一次,两次或三次。

[1172] 在一个实施方案中,所述抗体分子与硼替佐米(VELCADE®)联合给药。硼替佐米,也称为[(1R)-3-甲基-1-({(2S-3-苯基-2-[(吡嗪-2-基羰基)氨基]丙酰基}氨基)丁基]硼酸,是蛋白酶体抑制剂。在一个实施方案中,所述硼替佐米以0.5mg/m^2至2.5mg/m^2之间的剂量施用,例如1mg/m^2至1.5mg/m^2之间,例如,每三天或每周。

[1173] 在一个实施方案中,所述抗体分子与别嘌呤醇(ZYLOPRIM®)联合施用。别嘌呤醇,也称为1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4(2H)-酮,是一种嘌呤类似物。在一个实施方案中,所述别嘌呤醇以大约50mg至1000mg之间的剂量进行施用,例如100mg至600mg之间、200至300mg之间的剂量口服施用,例如每天一次或两天一次。

[1174] 在一个实施方案中,所述抗体分子与泼尼松和/或环磷酰胺联合施用。在一个实施方案中,所述泼尼松以0.2mg/kg和2mg/kg之间的剂量进行施用,例如0.5mg/kg和1mg/kg之间,例如每天一次。在一个实施方案中,所述环磷酰胺以0.2g至2g之间的剂量施用,例如0.5g至1g之间,例如每天一次。

[1175] 在一个实施方案中,所述抗体分子与利妥昔单抗(RITUXAN®)联合施用。利妥昔单抗是一种嵌合抗CD20单克隆抗体。在一个实施方案中,所述利妥昔单抗以100mg/m^2至500mg/m^2,例如200mg/m^2至450mg/m^2之间或者300mg/m^2至400mg/m^2之间的剂量静脉内施用,例如每周一次,每两周一次,每四周一次或每八周一次。

[1176] 在一个实施方案中,所述抗体分子与blisibimod联合施用。Blisibimod,也称为A-623或AMG 623,是一种B细胞活化因子(BAFF,也称为B淋巴细胞刺激剂或BLyS)的选择性拮抗剂。

[1177] 在一个实施方案中,所述抗体分子与布地奈德一起施用。在一个实施方案中,布地奈德是NEFECON®,一种释放布地奈德的口服制剂。

[1178] 在一个实施方案中,所述抗体分子与缬沙坦和/或普罗布考一起施用。在一个实施方案中,缬沙坦以50mg/天至200mg/天之间的剂量进行施用,例如80mg/天至160mg/天之间的剂量施用。在一个实施方案中,普罗布考以500mg/天至1000mg/天之间的剂量进行施用,例如700mg/天至800mg/天之间的剂量施用。

[1179] 在一个实施方案中,所述抗体分子与OPL-CCL2-LPM联合施用。OPL-CCL2-LPM是由

与志贺菌痢疾杆菌全毒素(SA1)的酶活性A1结构域的截短形式融合的人CCL2(单核细胞趋化蛋白-1)趋化因子组成的重组融合蛋白。在一个实施方案中,OPL-CCL2-LPM以0.001mg/kg至1mg/kg之间的剂量施用,例如0.01mg/kg至0.5mg/kg之间或0.05mg/kg至0.1mg/kg之间,例如静脉注射。

[1180] 在一个实施方案中,所述抗体分子与甲泼尼龙联合施用。在一个实施方案中,甲泼尼龙以0.1mg/kg至2mg/kg/天之间的剂量进行施用,例如0.2mg/kg/天至1.5mg/kg/天之间或者0.5mg/kg/天至1mg/kg/天之间,例如口服。

[1181] 在一个实施方案中,所述抗体分子与西罗莫司联合施用。西罗莫司也被称为雷帕霉素,可通过对mTOR作用用以抑制IL-2和其他细胞因子受体依赖性信号转导机制,从而阻断T和B细胞的活化。在一个实施方案中,西罗莫司以0.2mg/天和2mg/天之间的剂量施用,例如0.5mg/天和1mg/天之间。

[1182] 在一个实施方案中,所述抗体分子与肾素-血管紧张素系统(RAS)阻断剂联合施用。例如,RAS阻断剂可以是血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂或AT1受体阻断剂(ARB)。可以与本发明所描述的抗体分子联合使用的示例性ACE抑制剂包括例如贝那普利(LOTENSIN®),卡托普利,依那普利(VASOTEC®),福辛普利,赖诺普利(ZESTRIL®),莫西普利(UNIVASC®),培哚普利(ACEON ®),喹那普利(ACCUPRIL®),雷米普利(ALTACE®),奥替洛尔(MAVIK®)。可以与本发明所描述的抗体分子联合使用的示例性AT1受体阻断剂包括例如坎地沙坦(ATACAND®),依普沙坦(TEVETEN®),厄贝沙坦(AVAPRO®),氯沙坦(COZAAR®),奥美沙坦(BENICAR®)、替米沙坦(MICARDIS®)或者缬沙坦(DIOVAN®)。

[1183] 在一个实施方案中,所述抗体分子与fostamatinib联合施用。Fostamatinib是活性化合物tamatinib(R-406)的前体药物,它是脾脏酪氨酸激酶(Syk)的抑制剂。在一个实施方案中,Fostamatinib以大约50mg至200mg之间的剂量进行施用,例如100mg至150mg之间的剂量,例如口服,例如每天给予。

[1184] 在一个实施方案中,所述抗体分子与帕立骨化醇联合施用。在一个实施方案中,帕立骨化醇以大约0.2mg至2mg之间的剂量进行施用,例如0.5mg至1mg之间,例如每天。

[1185] 在一个实施方案中,所述抗体分子与雷米普利联合施用。在一个实施方案中,雷米普利以大约0.5mg至5mg之间的剂量进行施用,例如1mg至4mg或2mg至3mg,例如每天。

[1186] 在一个实施方案中,所述抗体分子与血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂联合施用。在一个实施方案中,ACE抑制剂是依那普利(VASOTEC®)。

[1187] 在一个实施方案中,所述抗体分子与免疫抑制剂联合施用。在一个实施方案中,免疫抑制剂是他克莫司。他克莫司,也称为FK-506或fujimycin,是一种大环内酯钙调磷酸酶抑制剂。

[1188] 在一个实施方案中,所述抗体分子与ω-3脂肪酸联合施用。

[1189] 在一个实施方案中,所述抗体分子与CCX168联合施用。CCX168是一种口服C5aR抑制剂。

[1190] 可以与本发明所述的抗体分子或组合物联合使用以治疗或预防其他病症的示例性疗法也描述于本发明的“治疗或预防病症的方法”部分中。

[1191] 诊断方法

[1192] 在一些方面,本发明公开的内容提供了用于检测体外(例如,在生物样品如活检或血液样品中)或体内(例如,在受试者体内成像)中存在APRIL的诊断方法。该方法包括:(i)使样品与本发明所述的抗体分子接触,或者向受试者施用所述抗体分子;(任选地)(ii)使参考样品例如对照样品(例如对照生物样品,如活组织检查样品或血液样品)或对照受试者与本发明所述的抗体分子接触;和(iii)检测样品或受试者或对照样品或受试者中所述抗体分子和APRIL之间复合物的形成,其中样品或受试者亲属中复合物形成的变化(例如统计学上显着的变化)到对照样品或受试者表明样品中存在APRIL。可以用可检测物质直接或间接标记所述抗体分子以便于检测结合或未结合的抗体。合适的可检测物质包括如上所述和下文更详细描述的各种酶,假体组,荧光材料,发光材料和放射性材料。

[1193] 术语“样品”是指用于检测多肽(例如APRIL)或编码多肽的核酸的样品,包括但不限于细胞,细胞裂解物,细胞的蛋白质或膜提取物,体液比方说血液,或组织样本如活检。

[1194] 所述抗体分子和APRIL之间的复合物形成可以通过测量或可视化与APRIL结合的所述抗体分子或未结合的所述抗体分子来检测。可以使用任何合适的检测分析,并且常规检测分析包括酶联免疫吸附分析(ELISA),放射免疫分析(RIA)或组织免疫组织化学。标记所述抗体分子的替代,APRIL的存在可以通过竞争免疫测定法在样品中进行测定,所述竞争免疫测定法使用标记有可检测物质和未标记所述抗体分子的标准物。在该测定中,组合生物样品,标记的标准品和所述抗体分子,并确定与未标记的结合分子结合的标记标准品的量。样品中APRIL的量与结合所述抗体分子的标记标准量成反比。

[1195] 本发明所述的抗体分子可用于诊断可由本发明所述的抗体分子治疗或预防的病症。本发明所述的检测或诊断方法可以与本发明所述的其他方法联合使用以治疗或预防本发明所述的病症。

[1196] 实施例

[1197] 实施例1:抗APRIL抗体的免疫作用和选择

[1198] 将CD-1IGS(远交种)小鼠(Charles River Laboratories),雌性(20-25g重量),7-8周龄,用10μg重组,寡聚FLAG-ACRP30headlessAPRIL腹膜内(ip)免疫,在此称为FLAG-ACR-APRIL。将FLAG-标记的APRIL免疫原配制在由100μl无菌PBS和100μl乳化RIBI佐剂系统(Sigma Aldrich)组成的200μl体积中,所述乳化RIBI佐剂系统由单磷酰脂质A(MPL,分离自明尼苏达沙门氏菌(Salmonella minnesota))和合成海藻酸杆菌酸基TDM,来自结核杆菌帘线因子的海藻糖酰胺酸盐的类似物)。每组3只小鼠每周免疫两次达四周。随后通过使用FLAG-GCN4APRIL,R&D Systems的间接ELISA检测抗APRIL抗体的血清滴度。简而言之,将PBS中的50ng FLAG-GCN4 hAPRIL(105-250)或FLAG-GCN4 mAPRIL(96-241)涂布在Maxisorp 96孔平底板(NUNC#439454)上,在4℃下过夜。在含有5%BLOTTO TM的PBS和0.05%Tween-20(PBST)的1×封闭缓冲液中,将包被的板在室温下封闭1小时。随后进行所有随后的孵育步骤,在PBST中插入3X洗涤步骤。从最初从1:1000开始的小鼠血清(在PBS中)的倍稀释液中测定抗APRIL抗体滴度,接着温育1:5000 HRP偶联的兔抗小鼠IgG第二抗体(Jackson Immunoresearch Laboratories)1小时。使用100μl/孔的新鲜制备的TMB底物(KPL)显现抗APRIL免疫球蛋白反应性。在室温下进行最多10分钟的比色显影,然后加入100μl1N硫酸淬灭酶促反应,并在450nm处通过吸光度定量。在处死前三天,通过尾静脉注射加强对原免疫

原(人或小鼠APRIL)具有强血清阳性滴度的小鼠,除去脾脏并分离脾切除融合蛋白。注意到血清分析中具有优选物种交叉反应性的小鼠。

[1199] 使用P3X63Ag8.653浆细胞瘤(ATCC#CRL-1580)(本发明称为P3X细胞)作为融合伴侣骨髓瘤的来源。使用公开的方法进行修饰使源自脾脏的B细胞克隆无限增殖化。简而言之,P3X细胞在使用前至少1周培养并维持在对数期以达到在随后进行脾融合前一天达到6x10 5至1.2x10 6个细胞/mL和95%生存力的目标细胞密度。在安乐死和心脏穿刺后,从每只免疫组的2-3只小鼠中分离脾细胞,并收集到DMEM+1%抗生素(青霉素/链霉素)中,随后轻轻洗涤离心(2X)以沉淀组织碎片并澄清悬浮的脾细胞。然后在4℃以400×g离心10分钟使脾细胞沉淀,并在1X红血细胞裂解缓冲液中温和再悬浮细胞沉淀后在室温下裂解红血细胞5分钟。在用冰冷的DMEM稀释后通过离心(2X)收集脾细胞。在融合之前,进一步将P3X细胞在DMEM中洗涤3次。

[1200] 根据已建立的方法,将小鼠脾细胞与融合培养基(50%PEG 1450,Sigma Aldrich)中的P3X细胞以3:1的比例融合。简而言之,将预热的PEG逐渐加入到沉淀的脾细胞和P3X细胞的混合物(37℃,温和重悬)中,然后逐渐加入预热的DMEM。通过低速离心收集融合细胞并重悬于杂交瘤选择性培养基(次黄嘌呤-氨基喋呤-胸苷,Sigma Aldrich)中,然后在37℃温育30分钟。将融合的细胞以大约2.0×10 6脾细胞/板的密度(每孔20,000个细胞)铺在96孔板中。

[1201] 如实施例2所述,在融合后第14天通过ELISA筛选杂交瘤上清液。简而言之,使用AMC抗小鼠IgG定量试剂盒(Pall Biosciences)通过生物干涉测量法对来自条件培养基的上清液的总IgG进行定量。如果可能,将来自杂交瘤条件培养基的上清液标准化至10μg/mL,并如所述测定对FLAG-GCN4-hAPRIL和FLAG GCN4-mAPRIL两者的APRIL反应性。还包括使用非APRIL FLAG标签蛋白(FLAG-ACR30-myc-his)的计数器筛选以排除对FLAG或ACRP30特异性表位(存在于原始免疫原中的非相关表位)具有强免疫反应性的克隆。如实施例3中所述,通过ELISA筛选APRIL阳性杂交瘤(人APRIL或小鼠)的受体阻断活性。简言之,将重组TACI-Fc以100ng/孔涂布于Maxisorp 96孔平底板上,在0.1M碳酸盐碳酸氢盐缓冲液(pH9.6)中,在4℃过夜。用37℃1%BSA的1%BSA封闭板1小时,随后在1X PBST(含0.025%吐温)中洗涤3次。将浓度为50ng/mL的重组FLAG-标记的APRIL(小鼠或人)在结合缓冲液中与来自杂交瘤培养基的上清液在可能时标准化至10μg/mL IgG浓度。在添加至TACI-Fc包被的平板之前,在30℃下混合抗体-APRIL预温育1小时,然后同样在30℃孵育1小时。如实施例3所述,如实施例3中所述,使用以1:10000稀释度使用的与HRP缀合的抗FLAG M2抗体(Sigma Aldrich)定量检测与TACI-Fc结合的FLAG-APRIL。APRIL免疫反应性杂交瘤对人类也呈现至少10%分离APRIL或小鼠APRIL,通过有限稀释亚克隆,并如所述通过ELISA重新评估APRIL结合和阻断活性和IgG滴度。对具有阳性活性但低IgG滴度的杂交瘤进一步进行同型分型以确定潜在的产生IgM的克隆。如实施例2中所述选择阳性杂交瘤用于培养规模放大,抗体纯化和进一步表征。分离出对人APRIL或小鼠APRIL至少10%抑制的APRIL免疫反应性杂交瘤,通过有限稀释亚克隆,并如所述通过ELISA重新评估APRIL结合和阻断活性以及IgG滴度。将具有阳性活性但低滴度的杂交瘤进一步同种型用于测定潜在的产生IgM的克隆。如实施例2中所述,选择阳性杂交瘤用于培养放大,抗体纯化和进一步表征。

[1202] 实施例2:源自小鼠杂交瘤的抗APRIL抗体的纯化和表征

[1203] 将来自实施例1的13个杂交瘤克隆从96孔板依次更高规模地培养至24孔板,随后培养至T150烧瓶(20mL培养体积)。纯化之前,将细胞从HAT选择性培养基转移到预定义的低Ig培养基中。培养基转移后3-5天收获上清液并通过离心澄清,随后通过0.22μmPES膜(Corning)无菌过滤。如所述通过Bioinferometry确认IgG滴度。用2×G蛋白G结合缓冲液(1M甘氨酸,2M NaCl,pH 9.0)将上清液1:1稀释。按照制造商的建议,使用1mL Protein G HiTrap柱(GE Health Care)以1ml/min的流速通过蛋白G亲和层析纯化抗体。通过使用0.1M甘氨酸缓冲液(pH 2.8)降低pH,然后使用2M TRIS(pH8.5)立即中和,从蛋白G柱洗脱IgG。纯化的抗体通过在pH7.4的1xPBS中透析来重新配制,然后使用Ultra-30 AMICON 30kD MWCO过滤装置进行超滤浓缩。使用针对鼠抗体(IgG1)的广义消光系数,通过NanoDrop以分光光度法测定最终抗体浓度。在还原和非还原条件下,通过SDS-PAGE确认抗体纯度和完整性。使用快速ELISA小鼠mAb分型试剂盒(Pierce/Thermofisher Scientific)连同初步序列分析(参见实施例3)确定抗体同种型。确定所有纯化的抗体主要是IgG1和G2a的分布;轻链全部被确定为κ级。来自小鼠B-002/B-003(例如,02-009、02-016、046,图1A-1B)的相对较小的APRIL免疫反应性抗体子集被确定为IgM,并且不用于纯化。

[1204] 使用TACI-Fc进一步表征纯化的抗体的APRIL结合,APRIL物种交叉反应性(人APRIL对小鼠APRIL)和受体阻断活性。对于结合,使用基于APRIL的间接ELISA通过首先近似确定纯化的抗APRIL抗体对人APRIL或小鼠APRIL的相对亲和力。ELISA方法如上所述。简而言之,以50ng/孔的密度包被HA-GCN4 hAPRIL(氨基酸残基105-250)和HA-GCN4 mAPRIL(氨基酸残基96-241)。如所述完成阻塞和洗涤步骤。使用跨越4个对数级的测试抗体的8点稀释来定量抗APRIL抗体与APRIL的结合。使用兔抗小鼠IgG(H+L)-HRP缀合物(Jackson Immuno Research Laboratories)检测与APRIL结合的抗体。使用3参数拟合通过非线性回归分析来分析抗体结合数据以确定最大结合和表观EC 50值。结果示于图3中。人类特异性抗APRIL单克隆抗体h01A(描述于例如Guadagnoli、M.et al.Blood 117、6856-6865(2011))(本发明描述为mAb 1313)和A019C11(描述于例如Jagessar、S.et al.J Neuroimmune Pharmacol 7:557-570(2012))(本发明称为mAb 0201)用作结合人APRIL的阳性对照和用于比较目的。小鼠特异性抗体Apry-1-1(Adipogen)同样用于定量与小鼠APRIL结合的抗体。

[1205] 在基于结合竞争的实验中,使用重组TACI或BCMA(细胞外结构域表达和纯化为Fc融合蛋白)同样通过ELISA测量抗APRIL抗体的受体阻断活性。对于该实验,重组TACI-Fc或BCMA-Fc在使用Fc表达载体pc-tPA-Fc瞬时转染这些细胞后在HEK 293细胞中产生。简言之,该载体由亲本哺乳动物表达载体pcDNA3.1(Life Technologies)使用标准分子克隆技术构建。被设计为包含5′Kozak翻译起始共有序列,随后是N端tRNA信号序列,用于处理和优化将重组蛋白质作为可溶性蛋白质分泌到培养基中。人TACI或人细胞外APRIL结合结构域的c-末端BCMA与CH1中从E98位置开始的人IgG1的Fc部分在框内融合用于哺乳动物表达的密码子优化,并且通常作为Bam H1-Xba盒初始克隆到pcDNA3.1中。取决于设计和克隆策略,受体变体作为Asc1-Bbs1或Asc1-Not1 DNA片段被克隆到所得载体中。TACI-Fc包含人TACI序列29-110,其包括CRD1和CRD2结构域并且通常对应于基于TACI-Fc的受体诱饵atacicept。此序列在本发明中被描述为HuTACI-Fc-001(或除非另有说明,更通常称为TACI-Fc)。同样表达为Fc融合蛋白的TACI变体仅包括CRD2。TACI可以包含紧接在跨膜结构域之前的氨基酸110至大约166的C端区域(或所谓的“茎”)。BCMA-Fc包含细胞外细胞因子结合结构域(氨基

酸残基1-54),并且在本发明中被描述为HuBCMA-Fc-001(或者除非另有说明,更通常称为BCMA-Fc)。

[1206] 将重组TACI-Fc或BCMA-Fc在0.1M碳酸盐-碳酸氢盐缓冲液(pH 9.6)中的96孔板上包被,在4℃过夜。用1×PBST(PBS+0.025%吐温20)将平板洗涤三次,随后用1%BSA的1%BSA在37℃封闭1小时。所有随后的洗涤步骤都用1x PBST进行。为了评估抗体阻断,将15ng/mL或50ng/mLHA-GCN4-huAPRIL与在1X中包含1%BSA和0.025%Tween-20的结合缓冲液中的不同抗体浓度范围为0.03-30μg/mL预温育PBS。预温育在30℃下进行1小时并混合。然后将分别加入50ng/mL APRIL或15ng/mL APRIL的抗体-APRIL预混合物加入到TACI-Fc包被的或BCMA-Fc包被的平板中,并在30℃再温育1小时。使用以1:10000稀释度添加的山羊多克隆抗HA标签-HRP抗体(Abcam)定量HA标记的APRIL与任一受体的结合,然后使用100μl/孔新鲜制备的TMB底物(KPL)进行比色显色在室温下长达30分钟,然后通过加入1N硫酸淬灭酶促反应。ELISA信号通过在450nm处的吸光度进行定量。结果示于图2A-2B和图3中。通过非线性回归分析ELISA数据。基于抗体滴定曲线的4参数拟合来计算IC 50值。在适当的情况下,基于数据归一化至无抗体对照(0%抑制)对背景(无APRIL)计算%抑制,设定为100%抑制。使用抗人mAb 1313和mAb 0201作为阳性对照并用于比较目的。使用非封闭抗体Aprly-1或Aprly-5(Enzo Biosciences)作为阴性对照。在使用小鼠APRIL(HA-GCN4-mAPRIL)的实验中,小鼠特异性阻断抗体aprily-1-1(Adipogen)通常用作阳性对照。

[1207] 还使用基于细胞的受体信号转导测定来评估抗APRIL抗体的功能活性。在该测定中,APRIL与TACI或BCMA的结合导致受体激活,继而导致NF-κB的下游激活,NF-κB是最终介导B细胞基因表达和表型的程序性变化的转录因子。文献中已经描述了为此目的使用已建立的NF-κB报道细胞系。使用缺乏TACI或BCMA表达但其中TACI或BCMA可通过转染外源导入的异源(非淋巴)细胞系允许APRIL信号的受控,受体定义分析和抗APRIL抗体对该信号的抑制。为此目的,选择商业性293TN衍生的NF-κB报告细胞系NF-κB/293/GFP-LucTM(System Biosciences)。这些细胞用在最小CMV启动子(mCMV)和NF-κB识别元件的多个拷贝的转录控制下串联放置的GFP和萤火虫萤光素酶的基因稳定转染。

[1208] 将NF-κB/293/GFP-LucTM细胞保存并在293TN细胞生长培养基(补充有GlutaMAX和FBS的DMEM基础培养基)中生长.cDNA表达质粒pcMV6-XL4/TACI和pcMV6-XL4/BCMA(Origene)被用于转染。这些质粒编码全长人TACI(TNFRSF13B,登录号NM_012452)或BCMA(TNFRSF17,登录号NM_001192)。使用PEI-MAX以大约6×10 5个细胞/mL(>90%存活力)的密度转染293TN报道细胞,如下:对于pcMV6-XL4/TACI,10.4ng/mL(~1ng/孔);对于pcMV6-XL4/BCMA 83ng/mL细胞培养物(~8ng/孔)。根据需要使用空载体pcMV6-XL4使总质粒浓度保持恒定在1.67μg/mL培养物体积(167ng/孔)以保持每次转染的恒定质粒量。根据所需的平板数量适当地调整转印。将100μl转染混合物转移到每个孔中。将平板转移到具有5%CO2的37℃培养箱20-24小时。

[1209] 在第2天,在加入细胞之前,将重组APRIL(HA-GCN4-APRIL)与系列稀释的抗体在完全293TN培养基中预温育。简而言之,对于APRIL介导的TACI信号转导激活,在96孔板中将40ng/mL APRIL(2X靶浓度)与系列稀释的抗体(同样在细胞培养基中稀释)1:1混合;对于APRIL介导的BCMA信号转导激活,将200ng/mL APRIL(2X靶浓度)同样以1:1混合。抗体-APRIL混合物在37℃C振荡孵育1小时。除去用过的细胞培养基后,将40μl的预温育加入到转

染的细胞培养物中。细胞如上所述在37℃温育另外的20-24小时。随后使用ONE-Glo TM荧光素酶试剂盒(Promega)一般根据制造商方案对NF-kB驱动的萤光素酶活性进行定量,但稍作修改。使用光度计读板器在不透明白色96孔板中测量相对荧光单位(RLU)。结果显示在图4中。校正测定信号背景(无APRIL)后,将数据标准化为无Ab对照。IC50值来源于拟合四个拟合参数的抗体滴定曲线的非线性回归分析。通常使用抗体1313和0201作为阳性对照。在使用重组小鼠APRIL的情况下,使用apry1-1作为阳性对照。非中和抗体抗人APRIL抗体Aprily-1或Aprily-5通常用作阴性对照。、

[1210] 实施例3:抗-APRIL免疫球蛋白序列的测定和分子克隆

[1211] 来自杂交瘤筛选的小鼠抗体的VH和VL基因序列最初通过使用一组预先定义的不同简并性的小鼠Ig序列特异性引物池,通过B细胞RNA的逆转录酶PCR来确定。用于VH测序的5′引物设计基于小鼠免疫球蛋白数据库的综合分析,其与可变的前导序列相应比对。根据该分析,VH前导序列被聚类(或基于序列相关性和种系“家族”的表示);设计了一组独特的引物,每个引物都预测更加特异性地与这些装仓的VH序列家族退火,并被设计并用作RT-PCR反应中的混合物。3′引物被设计成在重链的恒定区域中退火。该引物组天然较不复杂,并且对应于CH1中定义四个已知小鼠IgG恒定区域(IgG1、IgG2a、IgG2b和IgG3)的独特序列。如上扩增IgM相关VH序列,但用IgM同种型3′引物的替代。类似地,使用所谓的“合并引物”RT-PCR方法来扩增来自小鼠杂交瘤RNA的相应VL序列。同样进行所有已知的小鼠VL前导序列的系统查询。由于κ和λ轻链不共享恒定区域和可变区域序列,因此设计了单独的引物组(κ和λ特异性)。基于同种型特异性轻链恒定区域序列(κ与λ)以与上述重链序列类似的方式设计3′引物。使用另外建立的方法完成来自B细胞RNA的杂交瘤基因序列的RT-PCR扩增。简而言之,按照制造商的说明,使用RNeasy试剂盒(Life Technologies)从0.5-2x106个细胞中提取RNA。使用Qiashredderor相关方法对初始核酸提取进行细胞溶解。通过紫外吸光度对纯化的RNA进行定量。使用SuperseriptIII One Step RT-PCR试剂盒(Life Technologies)串联完成eDNA合成和随后的PCR扩增(使用上述Platinum Taq聚合酶和引物混合物)。使用Qiaquick PCR净化试剂盒(Life Technologies)纯化PCR扩增子并使用Nanodrop分光光度计在260nm和280nm下通过UV吸收进行定量。还通过琼脂糖凝胶电泳分析PCR产物以确认预测的大小并根据需要进行凝胶纯化。VH和VL基因序列通过使用巢式引物直接测序PCR产物来确定。不明确的序列数据之后是如上所述通过RT PCR重新扩增细胞RNA,但对方案进行了修改并使用了较小的汇集的引物组的子集;如果需要,通过TA克隆将中间载体克隆PCR产物),并根据制造商方案转化到化学感受态TOP10(Life Technologies)或DH5α(New England Biolabs)中。使用公开可用的数据库(例如国际免疫遗传学信息系统(IMGT),VBase或NCBI Ig-Blast)分析DNA序列数据以评估种系使用,鉴定CDR序列并在可能时分配推定的同种型。通常,这种测序策略导致鉴定每种感兴趣的杂交瘤的独特VH序列;几个克隆导致多条轻链认定。

[1212] 通过PCR扩增生产性VH和VL Ig序列,并将其分别克隆到哺乳动物Ig表达载体o-pcMG2和o-pcMK2中,用于在HEK293细胞,成对小鼠IgG2(HC)和kappa(LC)同种型抗体中重组产生。基于如上所述鉴定的VH和VL序列设计基因特异性引物。除了载体互补序列以外,引物设计还包括与可变基因序列的相应框架区域互补的18-23个重叠核苷酸,所述载体互补序列设计成能够通过修饰的吉布森组装通过修饰的Gibson装配通过如下所述的DNA连接与可

变区域序列融合。通过使用NEB Builder(New England Biolabs)或Primer3软件辅助引物设计。额外的引物设计包括在各自的5′末端掺入限制性内切核酸酶识别序列以根据需要进行亚克隆。在模糊可变序列的情况下,引物设计包括使用在原始VH和VL序列分析中鉴定的预测的种系框架的知识引导的适度简并核苷酸序列(1-2位置)或替代(“最佳推测”)密码子。

[1213] 对于通过RT PCR的分子克隆,通常如所述从杂交瘤中提取RNA。使用Superscript III First Strand Synthesis Supermix(Life Technologies)根据制造商的方案合成cDNA第一链。使用Q5高保真DNA聚合酶(New England BioLabs)通过PCR扩增2.5μlcDNA模板DNA。通过“接触式”PCR“扩增包括总共35个循环,最初使用三步扩增进行10个循环,然后进行25个循环,涉及2步扩增(在72℃退火和延伸)。通过琼脂糖凝胶电泳评估PCR扩增子以确认纯度,正确大小和近似量。必要时使用Qiaquick凝胶纯化试剂盒(Qiagen)进行PCR产物的凝胶纯化。将HC和LC Ig表达载体线性化并制备用于通过限制性内切核酸酶双重消化进行克隆。随后用虾碱性磷酸酶将消化的载体的5′末端去磷酸化,然后热灭活酶。使用NEB Builder(New England Biolabs)以2:1摩尔比的插入物:载体将PCR产物连接到50ng线性化载体(凝胶纯化)中。将2μl连接反应物转化到化学感受态大肠杆菌(E.coli)(DH5α,New England Biolabs)中并用抗生素涂布在LB上。通过菌落DNA测序选择重组克隆,接着按照制造商的方案使用低内毒素PurelinkMaxiprep试剂盒(LifeTechnologies)以200mL大肠杆菌(E.coli)规模质粒纯化阳性克隆。

[1214] 为了产生重组抗体,使用各自大约225μg纯化的Ig表达载体(HC和LC)瞬时转染HEK 293F细胞。使用基于PEI-Max的转染试剂转染大约2x10 6个细胞/mL细胞并在Freestyle 293细胞培养基中培养总共5-7天。使用蛋白A-固定化生物传感器(Pall Biosensors)通过生物测量法测量抗体效价。

[1215] 通过低速离心澄清后通过0.22μmPES膜无菌过滤,随后添加蛋白酶抑制剂混合物(Cocktail III,Thermofisher)以缓解蛋白水解,从培养物上清液纯化重组抗体。使用1mL蛋白A Hitrap柱(GE Healthcare)通过蛋白A亲和层析纯化抗体,如所描述的那样进行低pH洗脱,随后通过pH 8.5的TRIS中和。通过串联透析重新制备抗体并在1x PBS中浓缩并使用Amicon-Ultra 30离心浓缩装置超滤

[1216] 实施例4:抗APRIL抗体的体外结合和受体阻断活性

[1217] 使用所述的基于ELISA的和细胞信号传导方法针对APRIL结合和受体阻断活性来表征重组抗APRIL抗体。如图5-6所示,基于从抗体滴定曲线的非线性回归分析外推的EC50值,通过间接ELISA结合人APRIL的首过抗体表明几种对细胞因子靶标具有低和亚纳摩尔结合亲和力的抗体。抗体2218,2419和2621特别结合人APRIL,其具有小于0.2nM的明显靶标结合亲和力;抗体3530和2922以0.2nM和1nM之间的明显靶标结合亲和力结合人APRIL。3125与人类APRIL以明显更低的亲和力(>1nM)结合。与小鼠APRIL同系物结合的单克隆抗体的类似分析表明,仅mAb 3530与目标物具有可察觉的跨物种结合(数据未显示)。抗体阻断活性的功能分析通过竞争性ELISA使用受体-Fc作为APRIL捕获配体所描述的基于96井的格式。该分析包括使用生物学相关的APRIL TNFR相关受体(人TACI和人BCMA)来评估针对抗体介导的APRIL-受体相互作用的拮抗作用的任何选择性。在图9中,抗体IC 50值由抗体滴定曲线的非线性分析计算。使用抗人阻断抗体1313和0201作为阳性对照并用于比较目的。使用

非中和抗体Aprily-5(Enzo Biosciences)作为阴性对照。基于这种体外数据,所有重组抗体均证实人APRIL至少部分阻断人TACI-Fc。如图所示。如图7所示,单克隆抗体2218,2419,2621,3327和3530阻断APRIL-TACI结合,其具有在低或亚纳摩尔范围内的相应IC 50值。单克隆抗体3125和2922似乎阻断效力稍低,IC 50值大于10nM。如图8所示,使用BCMA-Fc的受体阻断的类似评估表明抗体2218、2419和3327同样能够以低或亚纳摩尔效力阻断BCMA结合。与BCMA-Fc相比,MAb 3530对于阻断APRIL与TACI-Fc的结合似乎是相对选择性的;因为这种抗体可被视为是“TACI选择性的”。如本测定中所评估的,MAb 2621似乎不阻断APRIL与BCMA-Fc的结合;因此,mAb 2621可被视为潜在的“TACI特异性”抗体。

[1218] 使用基于细胞的正交NF-κB转录报道基因测定法进一步评估抗APRIL抗体的功能(受体拮抗作用)活性以评估对APRIL介导的受体信号活化的抑制。该测定涉及在具有稳定转染的NF-kB转录活化的萤光素酶报道基因的工程化HEK293细胞系中通过瞬时质粒转染异源表达全长(跨膜)TACI或BCMA。通常按照所述使用重组Hu HuR受体作为受体活化细胞因子的外源来进行测定。在减去信号背景(无APRIL或Ab)后将数据标准化为负号抗体对照。上述结果汇总于图11A-11B中。基于这些数据,以抗体剂量依赖性方式进一步证实了单克隆抗体2218和2419的强效受体阻断活性。这些活动包括阻断BCMA和TACI受体。单克隆抗体2922和3125定性地表现出较低的活性,与它们在受体-Fc阻断ELISA中的相对较低的活性相一致(即,与单克隆抗体2218和2419相比)。这两种测定之间的明显差异可归因于不同的受体表达水平,蛋白质周转率或不太复杂的基于ELISA的结合测定法中存在的其他生物因子。然而,综合考虑这些数据,证明重组抗-APRIL抗体在本发明所述的APRIL活性拮抗方面具有明确的功能活性。

[1219] 其他实验数据包括,例如下文所述内容。示例性抗APRIL抗体与人APRIL的结合显示在图16中。示例性抗APRIL抗体的相对结合亲和力显示于图17中。APRIL介导的受体信号传导的抗体抑制显示于图18A-18B中。APRIL与TNFSF受体TACI和BCMA结合的抗体抑制显示在图19A-19B中。APRIL与人TACI-Fc和人BCMA-Fc结合的抗体抑制总结于图20中的表中。

[1220] 实施例5:抗APRIL抗体的物种交叉反应性

[1221] 除了证明几种抗APRIL抗体的功能活性外,还评估了这些抗体在结合和阻断小鼠和人APRIL方面的交叉反应性。该表征采用与所述相同的一组体外测定法,但是包含类似HA标记的小鼠APRIL(R&D Systems)。为了说明的目的,包括来自基于受体-Fc的阻断ELISA(包括TACI-Fc和BCMA-Fc)的数据子集。在该分析中,将mAb 3530与抗体1313(人类特异性抗APRIL阻断抗体),Apry-1-1(小鼠特异性抗APRIL阻断抗体)和非中和抗体Aprly-5(阴性对照)进行比较。抗体滴定受体阻断活性数据总结于图1和2中。图10A-10B分别用于阻断APRIL与人TACI-Fc和人BCMA-Fc的结合。与其他数据一致,mAb 3530基于其相对中和特征(TACI vs.BCMA)似乎是“TACI选择性”抗体。此外,该抗体能够以相当的效力(表观IC 50值)明显阻断小鼠和APRIL与TACI-Fc的结合。据我们所知,这是物种交叉反应性抗APRIL抗体的第一个例子,其具有涉及表位特异性的两种含义,以及使用疾病相关(同源)啮齿动物模型在该抗体的临床前开发中的用途。

[1222] APRIL物质交叉阻断抗APRIL抗体的活性也显示在图21A-21B中。

[1223] 实施例6:抗APRIL抗体用于减少血清IgA的功能活性

[1224] 除了在促进肿瘤生长中的作用外,细胞因子APRIL在调节适应性和粘膜免疫性相

对于调节B和T细胞功能方面起几个关键作用。这种免疫学活性包括通过受体介导的Ig类转换诱导,B细胞增殖和IgA+相关浆细胞的存活诱导B细胞中的IgA产生。APRIL在IgA生产中的这种中心作用导致其作为涉及IgA产生失调和/或形成含有IgA的免疫复合物的疾病的治疗靶标的潜力。这些疾病包括但不限于IgA肾病,IgA相关性血管炎(例如过敏性紫癜),SLE,IgA相关的单克隆丙种球蛋白病,酒精性肝病等。因此可以评估抗APRIL治疗性抗体的生物效能体内直接基于在实验室啮齿动物模型中施用此类抗体后血清IgA水平的降低。为此目的,如本发明所述使用的小鼠-APRIL特异性阻断抗体Apry-1-1(脂肪细胞生成素)作为用于评估维生素A中的抗APRIL抗体活性的对照也用作测试物品。通过IP注射12每周两次给年龄匹配的雄性B6C3F1小鼠(6-10周龄)给药20mg/kg抗体8,持续8周。使用注射用盐水作为阴性(媒介物)对照。大约每12天通过ELISA单独监测血清同种型特异性免疫球蛋白水平(IgG,IgM和IgA)。每周监测体重3次,血液学和血清化学,并定期监测动物的一般健康状况。给药前抽血(第0天,出血前)。在4周和6周时,在2周结束时(I期结束)发生存活出血。末次出血发生在8周结束时。结果显示在图12A-12B中。

[1225] 在该研究中,长期施用体外验证的阻断活性的功能性抗APRIL抗体导致血清IgA水平降低至低于50%。所述降低在第24天观察到,并且所述降低在抗体治疗过程中持续发生。相对于对照,用小鼠抗APRIL抗体处理对总Ig血清水平没有统计学差异;血液学和血液化学也没有受到影响。

[1226] 实施例7:表位映射

[1227] 人APRIL定点变异体用于表位作图。如图22所示,APRIL被描述为三聚体(青色,绿色和洋红色)。包含CRD2高亲和力受体结合位点的典型表位以深蓝色描绘。氨基酸变化的位置用前面的野生型氨基酸编号和之后的突变(例如,R233G代表233位精氨酸突变为甘氨酸)进行记录。

[1228] 进行示例性抗体4035、2419和3833的表位作图。通过ELISA评估与人和小鼠变体结合的抗体。与参考抗体1313进行比较。使用抗FLAG抗体从细胞培养基捕获FLAG-标记的APRIL。结果显示在图23A-23B、24A-24B和25A-25B中。示例性抗APRIL抗体的差异表位作图通过定点诱变进行。人APRIL结合位点的主要特征通过APRIL内选择的氨基酸位点的定点诱变进行,然后通过ELISA评估抗体与这些变体的结合。三种抗APRIL抗体4035(实心圆形),2419(实心正方形)和1313(空心三角形)的示例性数据显示于图26中,为了说明的目的。

[1229] 示例性抗APRIL抗体的差别结合概况显示在表6中。列出了结合本发明描述的抗APRIL所述抗体分子的示例性氨基酸残基。一个或多个这些残基形成APRIL上至少部分结合区域。通过“X”记录预测对结合具有影响的结合区域内的示例性残基(例如基于本发明所述的定点诱变研究)。为了比较目的,预计对结合具有较小或没有影响的示例性残基(例如,基于本发明所述的定点诱变研究)由“N”表示。

[1230] 表6.示例性抗APRIL抗体的差异结合概况(下表按出现顺序分别公开了SEQ ID NOS:338-341)

[1231]

		1313		4035		3833		2419	
		影响	无影响	影响	无影响	影响	无影响	影响	无影响
AA position	AA								
129	Asp								
130	Asp								
131	Ser								
132	Asp	X							
170	Leu								
174	Val		N	X		X			
175	Thr								
176	Phe	X		X			N	X	
177	Thr								
178	Met								
179	Gly								
180	Gln								
181	Val	X			N		N	X	
190	Gln	X		X			N	X	
192	Thr								
195	Arg	X		X					
196	Cys								
197	Ile								
200	Met								
201	Pro								
202	Ser								
203	His								
205	Asp								
206	Arg		N	X		X			
208	Tyr	X		X		X			N
226	Ser				N				
228	Ile		N		N			X	
230	Pro								
231	Arg								
232	Ala								
233	Arg								
237	Asn	X			N		N		N
241	His								

[1232]

[1233] 实施例8:人源化小鼠衍生的抗APRIL抗体

[1234] 如本发明所述选择抗APRIL抗体来源于小鼠免疫。随后将选择抗体的可变区域,即2419,4035和4540人源化用于潜在治疗用途和减轻免疫原性的目的。简言之,人源化通过鉴定小鼠可变重(VH)和可变轻(VL)附近的人种系进行。一旦鉴定,使用结构指导设计分别将来自mAb2419 VH和VL的互补决定区域(CDR)移植到人VH和VL种系模板上。基于对结构模型的视觉检查,选择性引入额外的突变(包括小鼠mAb中亲本残基的回复突变)。人源化抗体构

建体在瞬时转染用于重链和轻链表达的单独载体后在HEK293细胞中重组产生。使用标准方法通过蛋白A亲和层析纯化重组抗体。随后使用差示扫描荧光蛋白解折叠测定法测试人源化抗体与APRIL的结合,功能性受体阻断(TACI-APRIL和BCMA-APRIL相互作用)和热稳定性。将相对活性和稳定性分布与亲和的人源化所基于的小鼠抗体进行比较。

[1235] 实施例9:人源化抗APRIL抗体的体外结合和受体阻断活性

[1236] 示例性抗APRIL抗体的相对结合通过间接ELISA测量。小鼠抗体4035和2419的人源化变体与人APRIL的结合示于图27A-27B中。人类-小鼠交叉反应性抗体4540-063的人源化变体与人类APRIL和小鼠APRIL的结合示于图28A-28B中。为了比较目的,比较人源化抗APRIL抗体与亲本(非人源化)小鼠抗体。外推的EC 50值总结于图29A-29B中。示例性所述抗体分子以皮摩尔亲和力与APRIL结合。

[1237] 还通过ELISA测量抗体2419-1406和4035-062对三聚体人APRIL的明显结合亲和力。APRIL三聚体通过APRIL与异亮氨酸拉链(GCN4)寡聚化结构域的N-末端融合而稳定化。显示出APRIL与人TACI-Fc的结合用于比较目的.ELISA结合结果示于图29C。从图29C中所示的结合曲线得到的Picomolar EC 50值汇总于图29D中。如通过ELISA所测量的,抗体显示皮摩尔(pM)与三聚体人APRIL的结合。观察到2419-1406和4035-062与APRIL相对于其自身受体(TACI-Fc)的结合的更高亲和力结合。

[1238] 测量亲本鼠来源抗体2419的人源化IgG2κ变体抑制APRIL与TNFSF受体TACI和BCMA的结合。测定基于使用重组人APRIL(R&D Systems)和人TACI-Fc(图30A)或BCMA-Fc(图30B)的受体阻断ELISA。为了比较目的,包括嵌合抗人APRIL抗体4035的亲本嵌合2419(接种到人IgG1κ恒定区域上的小鼠VH-VL)用于比较目的。抑制作用通过非线性回归分析,使用四参数曲线拟合,归一化到100%活性(无抗体对照)。图33中汇总了上述IC_{50}值。

[1239] 测量APRIL与亲本抗体4035的2419(IgG2κ)2419-0205和2419-1406的另外的人源化变体和人源化变体(4035-062)结合TNFSF受体TACI(图31A)和BCMA(图31B)。人源化4035-062属于IgG1κ亚型。为了比较目的,包括嵌合非人源化小鼠来源的抗体4035和2419和1313。mAb1313是对照抗APRIL抗体。使用TACI-Fc和BCMA-Fc。图33中汇总了上述IC_{50}值。

[1240] 测量了小鼠/人APRIL交叉中和抗体4540的人源化变体对APRIL与TNFSF受体TACI(图32A)和BCMA(图32B)的结合的抑制。人源化抗体4540属于IgG1κ亚型。为了比较的目的,包括亲本4540(非人源化嵌合体)和人源化4035-062(图30A-30B)。通过使用四参数曲线拟合的非线性回归来分析抑制作用,如图29A-29B和图30A-30B所示。IC_{50}值也汇总在图33中。对于大多数测试的抗体,观察到亚纳摩尔阻断APRIL-受体结合。

[1241] 这些结果表明人源化和重新格式化(例如,如IgG2)通常(如果不总是)导致受体阻断活性的可比较保留。

[1242] 评估APRIL介导的受体信号传导的抗体抑制。瞬时转染全长人TNF家族受体TACI或BCMA cDNA表达载体后,使用HEK293NFκB报道细胞系评估对APRIL受体介导的NFκB细胞内信号传导的抑制。数据标准化为无抗体对照(100%)。TACI-和BCMA-介导的NFκB信号传导的抑制显示在图34A-34B中。

[1243] 图35描述了APRIL介导的受体信号传导的抗体抑制的近似IC 50值。数据从图34A-34B推断出来,基于使用可变斜率的非线性回归分析,抗体浓度对反应的三参数拟合。在该测定中,阴性抗体对照(无APRIL结合)显示没有活性(数据未显示)。这些结果表明示例性抗

APRIL所述抗体分子对APRIL介导的NFκB下游信号传导途径(具有低或亚-nM IC50)的有效抑制。TACI和BCMA受体都会发生阻断。

[1244] 实施例10:抗APRIL抗体对APRIL结合特异性的评估

[1245] 评估选择的抗APRIL抗体与TNFα超家族(TNFSF)细胞因子家族的其他成员(包括人TNFα(TNFSF2;成脂生成蛋白)),人TRAIL(TNFSF10,Adipogen),人RANKL(TNFSF11;Adipogen),人Tweak(TNFSF12;Abcam),人和小鼠BAFF(TNFSF13B,AB Biosciences和Adipogen)和人LIGHT(TNFSF14,Adipogen)。这些细胞因子具有不同程度的序列以及更高阶的结构同源性。其中,BAFF似乎与APRIL关系最密切,具有29%的同一性和53%的氨基酸序列相似性。

[1246] 使用描述的用于评估APRIL结合的类似方法通过间接ELISA方案评估结合;细胞因子以50ng/孔固定于ELISA平板上,然后暴露于固定浓度为10μg/ml的每种测试抗体的溶液。抗人或抗小鼠Ig-HRP多克隆抗体偶联物(Jackson Laboratories)为用于检测抗体结合。结果显示在图36中,显示了在该测定中测试的十二种抗体中的十一种特异性结合APRIL,其与实质高于测定背景的其他TNFSF成员没有可测量的交叉反应性。抗体4338表现出可检测的与人和小鼠BAFF的结合的并被用作测定对照。

[1247] 单克隆抗体2419-1406和4035-062在4500多种人类膜蛋白(RETROGENIX TM)的广泛阵列中证明极少或没有外源蛋白交叉反应性。蛋白质表达阵列设计的一个例子显示在图37A中。对12种蛋白质进行确认/二级筛选(图37B-37C)。如所预测的的那样,与Fc受体结合的2419-1406和4035-062均被观察到。观察到抗体2419-1406与Fc γ R1的弱结合,与它具有IGg2同种型一致。对于2419-1406也检测到对PDGFR的结合可忽略。除了所描述的那些以外,没有观察到与任何其他膜靶的结合。抗体4035-062

[1248] 实施例11:最大抗-APRIL抗体效力的靶体表位的鉴定

[1249] 使用经验和计算工具和数据的组合来绘制示例性抗APRIL所述抗体分子mAb 2419的表位。这些方法和结果数据包括1)与人APRIL(氨基酸115-250)复合的mAb 2419Fab与2)结构模型(图38A)串联的低分辨率晶体学,和3)在选定位置处的APRIL饱和诱变APRIL的表面与酵母中的APRIL表面展示结合进行(图38B)。如图38A-38B所示,所述抗体分子在更大的三聚体复合物内靶向跨越APRIL的两种不同单体的非线性四元表位。2419的表位与对应于对TACI和BCMA受体阻断都很关键的高亲和力受体结合位点(CRD2位点)的APRIL区域基本重叠(图38B)。第二受体结合位点(CRD1位点)也与2419表位重叠,从而阻断TACI-APRIL相互作用。基于此分析,定义2419表位的APRIL内的位置包括V133,V181,E185,Q187,G188,R189,Q190,E191,T192,R195,H218,L219,H220,S226,I228,P230一个);V121,I123,Q139,P140,A141,L142,N237,S239,P240和H241(位于单体B中)。

[1250] 通过对APRIL的选择表面可及位置进行诱变,该表位的更集中的分析指向对于抗体结合似乎特别关键的2419较大表位(图38A中结构性描绘)内的位置子集。这些所谓的“热点残基”,即那些对APRIL和mAb 2419之间的相互作用至关重要的残基,使用上述方法的组合进行实际定义)作为那些从野生型序列突变为任何其它氨基残留物导致2419与APRIL结合的实质损失。这样的位置的例子包括在一个单体上的V181,Q190,T192和I228以及在相邻单体上的A141和H241。

[1251] 表8.与mAb 2419结合的示例性人APRIL氨基酸残基(基于SEQ ID NO:85的氨基酸

编号)

[1252]

位置 人	单体	热点
V133	A	
V181	A	Y
E185	A	
Q187	A	
G188	A	
R189	A	
Q190	A	Y
E191	A	
T192	A	Y
R195	A	
H218	A	
L219	A	
H220	A	
S226	A	
I228	A	Y
P230	A	
V121	B	

[1253]

I123	B	
Q139	B	
P140	B	
A141	B	Y
L142	B	
N237	B	
S239	B	
P240	B	
H241	B	Y

[1254] 综上所述,表位与最大受体阻断的预测区域重叠,并且靶向跨越APRIL的两种不同单体的非线性四元表位,这是中和生物学上最活跃形式的APRIL(三聚体)的意义。

[1255] 实施例12:抗APRIL抗体的药物特性

[1256] 使用Sypro-Orange®荧光扫描测定法(图39A)测量示例性抗-APRIL分子2419-1406和4035-062的热稳定性。图39B中列出了2419-1406和4035-062的热解链温度(Tm值)。mAb 2419-1406和mAb 4035-062表现出高热稳定性。

[1257] tg32小鼠模型被用作预测人类抗体药代动力学(PK)的PK的替代物。对照抗体(IgG1)的PK大约25天(人类)预先建立的PK也在本研究中用于比较目的进行评估。如图40A-40B所示,观察到人源化FcRn转基因小鼠品系tg32中示例性抗APRIL所述抗体分子2419-1406和4035-062的有利PK谱。

[1258] 实施例13:物种交叉反应性抗APRIL抗体有效地降低小鼠血清IgA水平

[1259] 小鼠mAb 4540是具有受体中和活性的跨物种反应性(小鼠和人)抗APRIL。mAb 4540靶向重叠的APRIL表位至mAb 2419-1406。使用mAb4540作为替代物来评估抗APRIL mAb治疗对C57/BL6小鼠中血清IgA水平降低的影响。将11周龄的小鼠用20mg/kg的mAb 4540、mAb 3833或同种型对照抗体亚慢性给药(每周一次,通过i.p注射)七周。总IgA的基础血清水平通过ELISA定量。如图41所示,mAb 4540或mAb 3833的治疗降低了C57/BL6小鼠中的血清IgA水平。

[1260] 参考引用

[1261] 本发明提到的所有出版物、专利和登记号均通过引用整体并入本发明,就如同每个单独的出版物或专利申请都被具体地和单独地指出以便在此引入作为参考。

[1262] 等同

[1263] 虽然已经讨论了本发明的具体实施例,但上述说明书是说明性的而非限制性的。在阅读本说明书和下面的权利要求后,本发明的许多变化对于本领域技术人员将变得显而易见。本发明的全部范围应该通过参考权利要求以及它们的等同物的全部范围和说明书以及这些变化来确定。

<110> 威特拉公司

<120>APRIL 的抗体分子及其应用

<130> P2029-7004WO

<140>

<141>

<150> 62/422,848

<151> 2016-11-16

<150> 62/399,087

<151> 2016-09-23

<150> 62/313,684

<151> 2016-03-25

<150> 62/259,897

<151> 2015-11-25

<160> 346

<170> PatentIn 版本 3.5

[0001]

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 1

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr

1 5

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成
肽"
<400> 2
Ser Tyr Asp Gly Tyr
1 5
<210> 3
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的描述：合成
肽"
<400> 3
Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val
1 5 10

[0002]

<210> 4
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的描述：合成
肽"
<400> 4
Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile Ile Gly Thr Asn Ser Ile His
1 5 10 15
<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 5

His Ala Ser Asn Leu Glu Thr

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 6

Leu Gln Ser Arg Lys Ile Pro Tyr Thr

1 5

[0003] <210> 7

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 7

Ser Gly Tyr Tyr Trp Asn

1 5

<210> 8

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成
肽"
<400> 8
Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asn
1 5 10 15
<210> 9
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”
<400> 9
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

[0004]

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30
Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
35 40 45
Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80
Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Thr
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 10
<211> 111
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”

<400> 10

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Met Ser Leu Gly
1 5 10 15

Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile Ile
20 25 30

Gly Thr Asn Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65 70 75 80

[0005] Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95

Lys Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成
肽"

<400> 11

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
1 5

<210> 12

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 12

Tyr Pro Leu Arg Gly Ser

1 5

<210> 13

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

[0006]

<400> 13

His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 14

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 14

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp Gly Ile Arg Phe Met His

1 5 10 15

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 15

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

[0007]

<400> 16

Gln Gln Ser Asn Lys Asp Pro Tyr Thr

1 5

<210> 17

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 17

Asp Tyr Thr Ile His

1 5

<210> 18

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 18

Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 19

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

[0008] <223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 19

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

1 5 10 15

Ser Val Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Thr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Ser Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Glu Leu Gly Arg Leu Thr Ser Lys Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 20

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 20

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp

20 25 30

Gly Ile Arg Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

[0009] 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn

65 70 75 80

Pro Val Glu Thr Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

85 90 95

Lys Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105 110

<210> 21

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 21

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

1 5

<210> 22

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 22

Tyr Ile Gly Asn Gly Tyr

1 5

<210> 23

<211> 7

[0010]

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 23

Tyr Tyr Pro Trp Phe Thr Tyr

1 5

<210> 24

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 24

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 25

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 25

Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu

1 5

<210> 26

<211> 9

[0011] <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 26

Gln His His Tyr Asp Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 27

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 27

Ser Tyr Gly Ile Asn

1 5

<210> 28

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 28

Tyr Ile Tyr Ile Gly Asn Gly Tyr Ala Glu Tyr Asn Glu Arg Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 29

[0012] <211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 29

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Gly Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Ile Gly Asn Gly Tyr Ala Glu Tyr Asn Glu Arg Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser 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 Phe Cys

85 90 95

Ala Leu Tyr Tyr Pro Trp Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ala

115

<210> 30

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 30

[0013] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Ser Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val

35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu 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 Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Thr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 31

<400> 31

000

<210> 32

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 32

Tyr Pro Arg Asp Ser Ser

1 5

<210> 33

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

[0014] <223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 33

Glu Gly Tyr Asp Tyr Asp Lys Arg Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 34

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 34

Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Ala Gly Thr Asn Leu Met His

1 5 10 15

<210> 35

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 35

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Pro

1 5

<210> 36

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

[0015] <223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 36

Gln Gln Ser Arg Glu Tyr Pro Trp Thr

1 5

<210> 37

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 37

Ser Tyr Asp Val Phe

1 5

<210> 38

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 38

Trp Ile Tyr Pro Arg Asp Ser Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 39

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0016] <221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 39

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asp Val Phe Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Arg Asp Ser Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Lys Glu Gly Tyr Asp Tyr Asp Lys Arg Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 40

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 40

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Ile Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Ala

20 25 30

[0017] Gly Thr Asn Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Gln Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Pro Gly Val Pro Thr

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg

85 90 95

Glu Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 41

<400> 41

000

<210> 42

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 42

Asp Pro Glu Thr Gly Gly

1 5

<210> 43

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 43

Trp Asn Asp Gly Asp Tyr

[0018] 1 5

<210> 44

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 44

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

1 5 10 15

<210> 45

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 45

Gln Val Ser Lys Leu Asp Pro

1 5

<210> 46

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 46

Leu Gln Gly Thr Tyr Tyr Pro Tyr Thr

[0019] 1 5

<210> 47

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 47

Asp Tyr Glu Met His

1 5

<210> 48

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 48

Ala Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Arg Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 49

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 49

[0020]

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Glu Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Arg Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ile Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Trp Asn Asp Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 50

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 50

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Ile Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

Asn Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Lys Arg Leu Met Tyr Gln Val Ser Lys Leu Asp Pro Gly Ile Pro

50 55 60

[0021] Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Leu Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly

85 90 95

Thr Tyr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 51

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 51

Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

1 5

<210> 52

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 52

Asn Pro Tyr Asn Gly Asp

1 5

<210> 53

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0022] <221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 53

Glu Gly Asp Gly Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 54

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 54

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn

1 5 10 15

<210> 55

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 55

Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser

1 5

<210> 56

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0023] <221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 56

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Arg Thr

1 5

<210> 57

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 57

Gly Tyr Phe Met Asn

1 5

<210> 58

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 58

Arg Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 59

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

[0024] <220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 59

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met 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 Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala His

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ser Glu Gly Asp Gly Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 60
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”
<400> 60
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
[0025] 20 25 30
Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His
65 70 75 80
Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95
Glu Val Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 61
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 61

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His

1 5

<210> 62

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 62

Asp Pro Asp Thr Gly Asp

1 5

[0026] <210> 63

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 63

Trp Thr Gly Gly Asp Tyr

1 5

<210> 64

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成
肽"
<400> 64
Asp His Glu Met His
1 5
<210> 65
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的描述：合成
肽"
<400> 65
Val Ile Asp Pro Asp Thr Gly Asp Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15
[0027] Gly
<210> 66
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”
<400> 66
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His
20 25 30
Glu Met His Trp Val Arg Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Asp Pro Asp Thr Gly Asp Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Asp Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Phe Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Trp Thr Gly Gly Asp Tyr Trp Gly His Gly Thr Thr Leu Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 67

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

[0028] 肽"

<400> 67

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

1 5 10 15

<210> 68

<400> 68

000

<210> 69

<400> 69

000

<210> 70

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 70

Asp Ala Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Ile Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Arg Leu Met Tyr Gln Val Ser Lys Leu Asp Pro Gly Ile Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly
85 90 95

Thr Tyr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 71

[0029]

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 71

gatgtacagc ttcaggagtc aggacctggc ctcgtgaaac cttctcagtc tctgtctctc 60

acctgctctg tcactggcta ctccatcacc agtggttatt actggaactg gatccggcag 120

tttccaggaa acaaactgga atggatgggc tacataagct acgatggtta caataactac 180

aacccatctc tcaaaaatcg aatctccatc actcgtgaca catctaagaa ccagtttttc 240

ctgaagttga attctgtgac tactgaggac acagccacat attactgtgc aaactactat 300

gattacgaag actggtactt cggtgtctgg ggcacaggga ccacggtcac cgtctcctca 360

<210> 72

<211> 333

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 72

gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctatgt ctctagggaa gagggccacc 60

atctcctgca gagccagcga aagtgtcagt attattggta ctaattcaat acactggtac 120

caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatc atgcatccaa cctagaaact 180

ggagtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctagaacag acttcaccct caccattgat 240

cctgtggagg aagatgatgt tgcaatctat tactgtctgc aaagtaggaa gattccgtac 300

acgttcggag gggggaccaa gctggaaata aaa 333

<210> 73

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

[0030] <220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 73

caggtccagc tgcagcagtc tggagctgag ctggtgaaac ccggggcatc agtgaggctg 60

tcctgcgagg cttctggcta caccttcacg gactatacta tacactgggt aaagcagagg 120

tctggacagg gtcttgagtg gattggatgg atttaccctc taagaggtag tataaactac 180

aatgagaaat tcaaggacaa ggccacattg actgcggaca aatcctccag cacagtctat 240

ttggagcttg gtagattgac atctaaggac tctgcggtct atttctgtgc aagacacgga 300

gcctactata gtaacgcctt tgactactgg ggccaaggca ccactctcac agtctcctca 360

<210> 74

<211> 333

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 74

aacattgtaa tgacccaatc tccagcttca ttggctgtgt ctctaggtca gagggccacc 60

atctcctgca gagccagcga gagtgttgat aatgatggca ttagatttat gcactggtac 120

cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatc gtgcatccaa cctagaatct 180

gggatccctg ccaggttcag tggcagtggg tctaggacag acttcaccct cactattaat 240

cctgtggaga ctgatgatgt tgcaacctat tactgtcagc aaagtaataa ggatccgtac 300

acgttcggag gggggaccaa gctggagctg aaa 333

<210> 75

<211> 348

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

[0031] 多核苷酸”

<400> 75

gaggtccagc ttcagcagtc tggagctgag ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatg 60

tcctgcaaga cttctggata tactttcaca agctacggta taaactgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gcctggaatg gattggatat atttatattg gaaatggtta tgctgagtac 180

aatgagaggt tcaagggcaa ggccacactg acttcagaca catcctccag cacagcctac 240

atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcaatct atttctgtgc actatactat 300

ccctggttta cttactgggg ccaggggact ctggtcactg tctctgca 348

<210> 76

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 76

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctttctgcat ctgtgggaga ttctgtcacc 60

atcacatgtc gagcaagtga gaatatttac agttatttag catggtatca gcagaaacag 120

ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct tagctgaagg tgtgccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct 240

gaagattttg ggaattatta ctgtcaacat cattatgata ctccgttcac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa a 321

<210> 77

<211> 363

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 77

caggttcagc tgcaccagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagttg 60

[0032] tcctgcaaga cttctggcta caccttcaca agctacgatg tcttctgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gacttgagtg gattggatgg atttatccta gagatagtag tactaaatac 180

aatgagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca catcctccag cacagcatac 240

atggagctcc acagcctgac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aaaagagggg 300

tatgattatg acaagagggg ctttgactac tggggccaag gcaccactct cacagtctcc 360

tca 363

<210> 78

<211> 333

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 78

gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccatc 60

atctcctgca aggccagcca aagtgtcagt tttgctggta ctaatttaat gcactggtac 120

caacagagac cagggcagca acccaaactc ctcatctatc gtgcatccaa cctagaacct 180

ggggttccta ccaggtttag tggcagtggg tctaggacag acttcaccct caatatccat 240

cctgtggagg aagatgatgc tgcaacctat tactgtcagc aaagtaggga atatccgtgg 300

acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaa 333

<210> 79

<211> 345

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 79

caggttcaac tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctggggcttc agtgacgctg 60

tcctgcaagg cttcgggcta cacttttact gactatgaaa tgcactgggt gaagcagaca 120

cctgtgcatg gcctggaatg gattggagct attgatcctg aaactggtgg tactgcctac 180

[0033] aatcagaggt tcaagggcaa ggccatactg actacagaca aatcctccat cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct attactgtac aagatggaat 300

gatggcgact actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctca 345

<210> 80

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 80

gatgttgtga tgacccagac tccactgtct ttgtcggtta ccattggaca accagcctcc 60

atttcttgca agtcaagtca gagcctctta tacagtaatg gaaagacata tttgaattgg 120

tttcaacaga ggcctggcca gtctccaaag cgcctaatgt atcaggtgtc caaactggac 180

cctggcatcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcagaaa cagattttac acttaaaatc 240

agcagagtgg aggctgaaga tttgggactt tattactgct tgcaaggtac atattatccg 300

tacacgttcg gagggggggac caagctggaa ataaaa 336

<210> 81

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 81

gaggtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggtta ctcctttact ggctacttta tgaactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggacgt attaatcctt acaatggtga tactttctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctctag cacagcccac 240

atggagctcc ggagcctgac atctgaggac tctgcactct attattgtgc aagcgaaggt 300

gatggttact actggtactt cgatgtctgg ggcgcaggga ccacggtcac cgtctcctca 360

[0034] <210> 82

<211> 333

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 82

gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60

atctcctgca gagccagcga aagtgttgat aattatggca ttagttttat gaactggttc 120

caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa ccaaggatcc 180

ggggtccctg ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcagcct caacatccat 240

cctatggagg aggatgatac tgcaatgtat ttctgtcagc aaagtaagga ggttcctcgg 300

acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaa 333

<210> 83

<211> 345

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 83

caggttcaac tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctggggcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cttcgggcta cacatttact gaccatgaaa tgcactgggt gagacagaca 120

cctgtgcatg gcctggaatg gattggagtt attgatcctg acactggtga tactacctac 180

aatcagaaat tcaagggcaa ggccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atggacctcc gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct tttactgtac acggtggact 300

gggggggact actggggcca tggcaccact ctcacagtct cctca 345

<210> 84

<211> 336

<212> DNA

[0035] <213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 84

gatgctgtga tgacccagac tccactgtct ttgtcggtta ccattggaca accagcctct 60

atctcttgca agtcgagtca gagcctctta tatagtgatg gaaagacata tttgaattgg 120

ttccaacaga ggccaggcca gtctccaaag cgcctaatgt atcaggtgtc caaactggac 180

cctggcatcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcagaga cagattttac acttaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tttgggagtt tattactgct tgcaaggtac atattatccg 300

tatacgttcg gatcggggac caagctggaa ataaaa 336

<210> 85

<211> 250

<212> PRT

<213> 智人

<400> 85

Met Pro Ala Ser Ser Pro Phe Leu Leu Ala Pro Lys Gly Pro Pro Gly
1 5 10 15

Asn Met Gly Gly Pro Val Arg Glu Pro Ala Leu Ser Val Ala Leu Trp
20 25 30

Leu Ser Trp Gly Ala Ala Leu Gly Ala Val Ala Cys Ala Met Ala Leu
35 40 45

Leu Thr Gln Gln Thr Glu Leu Gln Ser Leu Arg Arg Glu Val Ser Arg
50 55 60

Leu Gln Gly Thr Gly Gly Pro Ser Gln Asn Gly Glu Gly Tyr Pro Trp
65 70 75 80

Gln Ser Leu Pro Glu Gln Ser Ser Asp Ala Leu Glu Ala Trp Glu Asn
85 90 95

Gly Glu Arg Ser Arg Lys Arg Arg Ala Val Leu Thr Gln Lys Gln Lys
100 105 110

Lys Gln His Ser Val Leu His Leu Val Pro Ile Asn Ala Thr Ser Lys
115 120 125

[0036] Asp Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met Trp Gln Pro Ala Leu Arg Arg
130 135 140

Gly Arg Gly Leu Gln Ala Gln Gly Tyr Gly Val Arg Ile Gln Asp Ala
145 150 155 160

Gly Val Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val Leu Phe Gln Asp Val Thr Phe
165 170 175

Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu Gly Gln Gly Arg Gln Glu Thr
180 185 190

Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro Ser His Pro Asp Arg Ala Tyr
195 200 205

Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe His Leu His Gln Gly Asp Ile
210 215 220

Leu Ser Val Ile Ile Pro Arg Ala Arg Ala Lys Leu Asn Leu Ser Pro
225 230 235 240

His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys Leu
245 250

<210> 86

<211> 234

<212> PRT

<213> 智人

<400> 86

Met Pro Ala Ser Ser Pro Phe Leu Leu Ala Pro Lys Gly Pro Pro Gly
1 5 10 15

Asn Met Gly Gly Pro Val Arg Glu Pro Ala Leu Ser Val Ala Leu Trp
20 25 30

Leu Ser Trp Gly Ala Ala Leu Gly Ala Val Ala Cys Ala Met Ala Leu
35 40 45

Leu Thr Gln Gln Thr Glu Leu Gln Ser Leu Arg Arg Glu Val Ser Arg
50 55 60

Leu Gln Gly Thr Gly Gly Pro Ser Gln Asn Gly Glu Gly Tyr Pro Trp
65 70 75 80

Gln Ser Leu Pro Glu Gln Ser Ser Asp Ala Leu Glu Ala Trp Glu Asn
85 90 95

Gly Glu Arg Ser Arg Lys Arg Arg Ala Val Leu Thr Gln Lys Gln Lys
100 105 110

[0037]

Asn Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met Trp Gln Pro Ala Leu Arg Arg
115 120 125

Gly Arg Gly Leu Gln Ala Gln Gly Tyr Gly Val Arg Ile Gln Asp Ala
130 135 140

Gly Val Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val Leu Phe Gln Asp Val Thr Phe
145 150 155 160

Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu Gly Gln Gly Arg Gln Glu Thr
165 170 175

Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro Ser His Pro Asp Arg Ala Tyr
180 185 190

Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe His Leu His Gln Gly Asp Ile
195 200 205

Leu Ser Val Ile Ile Pro Arg Ala Arg Ala Lys Leu Asn Leu Ser Pro
210 215 220

His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys Leu
225 230

<210> 87

<211> 247

<212> PRT

<213> 智人

<400> 87

Met Pro Ala Ser Ser Pro Phe Leu Leu Ala Pro Lys Gly Pro Pro Gly
1 5 10 15

Asn Met Gly Gly Pro Val Arg Glu Pro Ala Leu Ser Val Ala Leu Trp
20 25 30

Leu Ser Trp Gly Ala Ala Leu Gly Ala Val Ala Cys Ala Met Ala Leu
35 40 45

Leu Thr Gln Gln Thr Glu Leu Gln Ser Leu Arg Arg Glu Val Ser Arg
50 55 60

Leu Gln Gly Thr Gly Gly Pro Ser Gln Asn Gly Glu Gly Tyr Pro Trp
65 70 75 80

Gln Ser Leu Pro Glu Gln Ser Ser Asp Ala Leu Glu Ala Trp Glu Asn
85 90 95

[0038] Gly Glu Arg Ser Arg Lys Arg Arg Ala Val Leu Thr Gln Lys Gln Lys
100 105 110

Lys Gln His Ser Val Leu His Leu Val Pro Ile Asn Ala Thr Ser Lys
115 120 125

Asp Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met Trp Gln Pro Ala Leu Arg Arg
130 135 140

Gly Arg Gly Leu Gln Ala Gln Gly Tyr Gly Val Arg Ile Gln Asp Ala
145 150 155 160

Gly Val Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val Leu Phe Gln Asp Val Thr Phe
165 170 175

Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu Gly Gln Gly Arg Gln Glu Thr
180 185 190

Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro Ser His Pro Asp Arg Ala Tyr
195 200 205

Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe His Leu His Gln Gly Asp Ile
210 215 220

Leu Ser Val Ile Ile Pro Arg Ala Arg Ala Lys Leu Asn Leu Ser Pro
225 230 235 240

His Gly Thr Phe Leu Gly Leu

245

<210> 88

<211> 222

<212> PRT

<213> 智人

<400> 88

Met Pro Ala Ser Ser Pro Phe Leu Leu Ala Pro Lys Gly Pro Pro Gly

1 5 10 15

Asn Met Gly Gly Pro Val Arg Glu Pro Ala Leu Ser Val Ala Leu Trp

20 25 30

Leu Ser Trp Gly Ala Ala Leu Gly Ala Val Ala Cys Ala Met Ala Leu

35 40 45

Leu Thr Gln Gln Thr Glu Leu Gln Ser Leu Arg Arg Glu Val Ser Arg

50 55 60

Leu Gln Gly Thr Gly Gly Pro Ser Gln Asn Gly Glu Gly Tyr Pro Trp

65 70 75 80

[0039]

Gln Ser Leu Pro Glu Gln His Ser Val Leu His Leu Val Pro Ile Asn

85 90 95

Ala Thr Ser Lys Asp Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met Trp Gln Pro

100 105 110

Ala Leu Arg Arg Gly Arg Gly Leu Gln Ala Gln Gly Tyr Gly Val Arg

115 120 125

Ile Gln Asp Ala Gly Val Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val Leu Phe Gln

130 135 140

Asp Val Thr Phe Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu Gly Gln Gly

145 150 155 160

Arg Gln Glu Thr Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro Ser His Pro

165 170 175

Asp Arg Ala Tyr Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe His Leu His

180 185 190

Gln Gly Asp Ile Leu Ser Val Ile Ile Pro Arg Ala Arg Ala Lys Leu

195 200 205

Asn Leu Ser Pro His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys Leu

210 215 220

<210> 89

<211> 330

<212> PRT

<213> 智人

<400> 89

Met Ala Ala Arg Arg Ser Gln Arg Arg Arg Gly Arg Arg Gly Glu Pro
1 5 10 15

Gly Thr Ala Leu Leu Val Pro Leu Ala Leu Gly Leu Gly Leu Ala Leu
20 25 30

Ala Cys Leu Gly Leu Leu Leu Ala Val Val Ser Leu Gly Ser Arg Ala
35 40 45

Ser Leu Ser Ala Gln Glu Pro Ala Gln Glu Glu Leu Val Ala Glu Glu
50 55 60

Asp Gln Asp Pro Ser Glu Leu Asn Pro Gln Thr Glu Glu Ser Gln Asp
65 70 75 80

[0040]

Pro Ala Pro Phe Leu Asn Arg Leu Val Arg Pro Arg Arg Ser Ala Pro
85 90 95

Lys Gly Arg Lys Thr Arg Ala Arg Arg Ala Ile Ala Ala His Tyr Glu
100 105 110

Val His Pro Arg Pro Gly Gln Asp Gly Ala Gln Ala Gly Val Asp Gly
115 120 125

Thr Val Ser Gly Trp Glu Glu Ala Arg Ile Asn Ser Ser Ser Pro Leu
130 135 140

Arg Tyr Asn Arg Gln Ile Gly Glu Phe Ile Val Thr Arg Ala Gly Leu
145 150 155 160

Tyr Tyr Leu Tyr Cys Gln Ser Ser Asp Ala Leu Glu Ala Trp Glu Asn
165 170 175

Gly Glu Arg Ser Arg Lys Arg Arg Ala Val Leu Thr Gln Lys Gln Lys
180 185 190

Lys Gln His Ser Val Leu His Leu Val Pro Ile Asn Ala Thr Ser Lys
195 200 205

Asp Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met Trp Gln Pro Ala Leu Arg Arg
210 215 220

Gly Arg Gly Leu Gln Ala Gln Gly Tyr Gly Val Arg Ile Gln Asp Ala
225 230 235 240

Gly Val Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val Leu Phe Gln Asp Val Thr Phe
245 250 255

Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu Gly Gln Gly Arg Gln Glu Thr
260 265 270

Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro Ser His Pro Asp Arg Ala Tyr
275 280 285

Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe His Leu His Gln Gly Asp Ile
290 295 300

Leu Ser Val Ile Ile Pro Arg Ala Arg Ala Lys Leu Asn Leu Ser Pro
305 310 315 320

His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys Leu
325 330

<210> 90

<211> 205

<212> PRT

[0041]

<213> 智人

<400> 90

Met Gly Gly Pro Val Arg Glu Pro Ala Leu Ser Val Ala Leu Trp Leu
1 5 10 15

Ser Trp Gly Ala Ala Leu Gly Ala Val Ala Cys Ala Met Ala Leu Leu
20 25 30

Thr Gln Gln Thr Glu Leu Gln Ser Leu Arg Arg Glu Val Ser Arg Leu
35 40 45

Gln Gly Thr Gly Gly Pro Ser Gln Asn Gly Glu Gly Tyr Pro Trp Gln
50 55 60

Ser Leu Pro Glu Gln His Ser Val Leu His Leu Val Pro Ile Asn Ala
65 70 75 80

Thr Ser Lys Asp Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met Trp Gln Pro Ala
85 90 95

Leu Arg Arg Gly Arg Gly Leu Gln Ala Gln Gly Tyr Gly Val Arg Ile
100 105 110

Gln Asp Ala Gly Val Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val Leu Phe Gln Asp

115 120 125

Val Thr Phe Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu Gly Gln Gly Arg

130 135 140

Gln Glu Thr Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro Ser His Pro Asp

145 150 155 160

Arg Ala Tyr Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe His Leu His Gln

165 170 175

Gly Asp Ile Leu Ser Val Ile Ile Pro Arg Ala Arg Ala Lys Leu Asn

180 185 190

Leu Ser Pro His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys Leu

195 200 205

<210> 91

<211> 241

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 91

[0042] Met Pro Ala Ser Ser Pro Gly His Met Gly Gly Ser Val Arg Glu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Thr Cys Ala Val Ala Leu Leu Ile Gln Gln Thr Glu Leu Gln Ser

35 40 45

Leu Arg Arg Glu Val Ser Arg Leu Gln Arg Ser Gly Gly Pro Ser Gln

50 55 60

Lys Gln Gly Glu Arg Pro Trp Gln Ser Leu Trp Glu Gln Ser Pro Asp

65 70 75 80

Val Leu Glu Ala Trp Lys Asp Gly Ala Lys Ser Arg Arg Arg Arg Ala

85 90 95

Val Leu Thr Gln Lys His Lys Lys Lys His Ser Val Leu His Leu Val

100 105 110

Pro Val Asn Ile Thr Ser Lys Ala Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met

115 120 125

Trp Gln Pro Val Leu Arg Arg Gly Arg Gly Leu Glu Ala Gln Gly Asp

130 135 140

Ile Val Arg Val Trp Asp Thr Gly Ile Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val
145 150 155 160

Leu Phe His Asp Val Thr Phe Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu
165 170 175

Gly Gln Gly Arg Arg Glu Thr Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro
180 185 190

Ser Asp Pro Asp Arg Ala Tyr Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe
195 200 205

His Leu His Gln Gly Asp Ile Ile Thr Val Lys Ile Pro Arg Ala Asn
210 215 220

Ala Lys Leu Ser Leu Ser Pro His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys
225 230 235 240

Leu

<210> 92

<211> 240

<212> PRT

<213> 小家鼠

[0043]

<400> 92

Met Pro Ala Ser Ser Pro Gly His Met Gly Gly Ser Val Arg Glu Pro
1 5 10 15

Ala Leu Ser Val Ala Leu Trp Leu Ser Trp Gly Ala Val Leu Gly Ala
20 25 30

Val Thr Cys Ala Val Ala Leu Leu Ile Gln Gln Thr Glu Leu Gln Ser
35 40 45

Leu Arg Arg Glu Val Ser Arg Leu Gln Arg Ser Gly Gly Pro Ser Gln
50 55 60

Lys Gln Gly Glu Arg Pro Trp Gln Ser Leu Trp Glu Gln Ser Pro Asp
65 70 75 80

Val Leu Glu Ala Trp Lys Asp Gly Ala Lys Ser Arg Arg Arg Arg Ala
85 90 95

Val Leu Thr Gln Lys His Lys Lys Lys His Ser Val Leu His Leu Val
100 105 110

Pro Val Asn Ile Thr Ser Lys Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met Trp
115 120 125

Gln Pro Val Leu Arg Arg Gly Arg Gly Leu Glu Ala Gln Gly Asp Ile
130 135 140
Val Arg Val Trp Asp Thr Gly Ile Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val Leu
145 150 155 160
Phe His Asp Val Thr Phe Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu Gly
165 170 175
Gln Gly Arg Arg Glu Thr Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro Ser
180 185 190
Asp Pro Asp Arg Ala Tyr Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe His
195 200 205
Leu His Gln Gly Asp Ile Ile Thr Val Lys Ile Pro Arg Ala Asn Ala
210 215 220
Lys Leu Ser Leu Ser Pro His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys Leu
225 230 235 240

[0044]

<210> 93
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"
<400> 93
Gly Phe Ser Leu Thr Ile Tyr
1 5
<210> 94
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 94

Trp Ser Asp Gly Ser

1 5

<210> 95

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 95

Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 96

<211> 11

[0045] <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 96

Arg Ala Ser Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 97

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 97

Asn Ala Lys Thr Leu Pro Glu

1 5

<210> 98

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 98

Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 99

<211> 5

[0046] <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 99

Ile Tyr Asp Val His

1 5

<210> 100

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 100

Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile Ser

1 5 10 15

<210> 101

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 101

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

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ile Tyr

20 25 30

[0047] Asp Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Asp 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 Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 102

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 102

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

1 5 10 15

Glu Thr Ile Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val

35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Pro Glu 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 Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu

85 90 95

[0048] Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 103

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 103

Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr

1 5

<210> 104

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 104

Tyr Pro Gly Ser Gly Asn

1 5

<210> 105

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 105

[0049] Glu Ser Asn Tyr Val Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 106

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 106

Arg Ser Ser Gln Ser Val Val Asn Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu

1 5 10 15

<210> 107

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 107

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 108

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 108

[0050] Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 109

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 109

Asp Tyr Thr Ile Asn

1 5

<210> 110

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 110

Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Arg Lys Tyr Asn Asp Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 111

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

[0051]

<400> 111

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ala Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Thr Ile Asn Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Arg Lys Tyr Asn Asp Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ser Asn Tyr Val Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 112

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 112

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Val Asn Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

[0052] 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser 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 Phe Gln Gly

85 90 95

Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 113

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 113

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

1 5

<210> 114

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 114

Tyr Pro Gly Gly Ile Gly Gly Gly Tyr

1 5

<210> 115

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

[0053] <220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 115

Ser Glu Thr Gly Arg Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 116

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 116

Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr Ile Ala

1 5 10

<210> 117

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 117

Tyr Thr Ser Thr Leu Lys Pro

1 5

<210> 118

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

[0054] <220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 118

Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Asn Thr

1 5

<210> 119

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 119

Asn Tyr Trp Ile Gly

1 5

<210> 120

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 120

Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Ile Gly Gly Gly Tyr Thr Lys Tyr Asn Glu

1 5 10 15

Lys Phe Lys Gly

20

<210> 121

<211> 121

[0055] <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 121

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ala Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Ile Gly Gly Gly Tyr Thr Lys Tyr Asn

50 55 60

Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Gly Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile
85 90 95
Tyr Phe Cys Ser Arg Ser Glu Thr Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 122
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”
<400> 122
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
[0056]
Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr
20 25 30
Ile Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
His Tyr Thr Ser Thr Leu Lys Pro Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asp Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Asn Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 123
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 123

Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr

1 5

<210> 124

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 124

Asp Pro Ser Asn Gly Gly

[0057] 1 5

<210> 125

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 125

Arg Asp Asn Tyr Gly Ser Gly Thr Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 126

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 126

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asp Val Ser

1 5 10

<210> 127

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 127

Trp Ala Ser Asn Arg Phe Thr

[0058] 1 5

<210> 128

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 128

Glu Gln Tyr Ser Ile Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 129

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 129

Asp Tyr Asn Ile Tyr

1 5

<210> 130

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 130

Tyr Ile Asp Pro Ser Asn Gly Gly Pro Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

[0059] 1 5 10 15

Gly

<210> 131

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 131

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asn Ile Tyr Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asp Pro Ser Asn Gly Gly Pro Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

Leu His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Asp Asn Tyr Gly Ser Gly Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 132

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

[0060] <223> /注释=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 132

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asp
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Pro Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ile Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Glu Gln Tyr Ser Ile Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 133

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 133

Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Asp

1 5

<210> 134

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

[0061] <223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 134

Asp Pro Leu Asn Gly Gly

1 5

<210> 135

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 135

Arg Asp Asn Tyr Ala Thr Gly Thr Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 136

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 136

Lys Ala Ser Lys Asn Val Gly Thr Asp Val Ser

1 5 10

<210> 137

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

[0062] <223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 137

Glu Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 138

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 138

Asp Asp Asn Met Tyr

1 5

<210> 139

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 139

Tyr Ile Asp Pro Leu Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 140

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0063] <221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 140

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Asp

20 25 30

Asn Met Tyr Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asp Pro Leu Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Phe

65 70 75 80

Leu His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Asp Asn Tyr Ala Thr Gly Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 141

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 141

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Lys Asn Val Gly Thr Asp

20 25 30

[0064] Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Pro Leu Ile

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Val Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Glu Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 142

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 142

Tyr Pro Ile Asn Gly Tyr

1 5

<210> 143

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 143

Asp Ser Asn Tyr Val Gly Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 144

[0065] <211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 144

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His

1 5 10 15

<210> 145

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 145

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Arg Thr

1 5

<210> 146

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 146

Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His

1 5 10 15

<210> 147

[0066] <211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 147

Phe Thr Ser Asp Leu Glu Pro

1 5

<210> 148

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 148

Gln His Ser Arg Glu Leu Pro Tyr Pro

1 5

<210> 149

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 149

Asp Tyr Asn Met Asp

1 5

<210> 150

[0067] <211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 150

Asn Ile Tyr Pro Ile Asn Gly Tyr Thr Gly Tyr Asn Gln Arg Phe Lys

1 5 10 15

Asn

<210> 151

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”

<400> 151

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 Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Ile Asn Gly Tyr Thr Gly Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Asn 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 Asp Ser Asn Tyr Val Gly Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala
[0068] 100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 152

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”

<400> 152

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser

85 90 95

Thr His Val Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 153

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

[0069] 多肽”

<400> 153

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Phe Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser

20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Asp Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Thr 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 Ser Arg

85 90 95

Glu Leu Pro Tyr Pro Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 154

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 154

Gly Tyr Thr Phe Ala Asp Tyr

1 5

<210> 155

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

[0070]

<400> 155

Phe Pro Gly Ser Gly Ser

1 5

<210> 156

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 156

Gly Asp Ser Gly Arg Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 157

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 157

Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 158

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

[0071]

<400> 158

Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Leu Thr

1 5

<210> 159

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 159

Asp Tyr Tyr Ile Asn

1 5

<210> 160

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 160

Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 161

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

[0072] <223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 161

Gln 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 Ala Asp Tyr

20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu 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 Leu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Asp Ser Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 162

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 162

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr

20 25 30

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

[0073] 35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Asn Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 163

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 163

Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr

1 5

<210> 164

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 164

Trp Asn Asp Gly Ser

1 5

<210> 165

<211> 10

[0074] <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 165

Asn Trp Tyr Gly Gly Tyr Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 166

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 166

Arg Ser Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 167

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 167

Asn Ala Asn Ala Leu Ala Glu

1 5

<210> 168

<211> 9

[0075] <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 168

Gln His His Tyr Gly Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 169

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 169

Asp Tyr Asp Val His

1 5

<210> 170

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 170

Val Ile Trp Asn Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Thr Ala Phe Ile Ser

1 5 10 15

<210> 171

<211> 118

[0076] <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 171

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

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr

20 25 30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Asn Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Thr Ala Phe Ile

50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Asn Trp Tyr Gly Gly Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ala
115
<210> 172
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”
<400> 172
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Ala Gly
1 5 10 15
[0077]
Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45
Tyr Asn Ala Asn Ala Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Val Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 173
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 173

caggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc ctggtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60

acctgcacag tctctggttt ctcattaacc atctatgatg tacactgggt tcgccagtct 120

ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagtg atatggagtg atggaagcac agactataat 180

gcagctttca tatctagact gagcatcagc aaggacaact ccaagagcca agttttcttt 240

aaaatgaaca gtctgcaagc tgatgacaca gccatatact actgtgccag aaattgggtc 300

gaccaggcct ggtttgctta ctggggccaa gggactctgg tcactgtctc tgca 354

<210> 174

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

[0078] <223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 174

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactatcacc 60

atcacatgtc gagcaagtaa gaatatttac agttatttag catggtatca gcagaaacag 120

ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct taccagaagg tgtgccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct 240

gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat cattatggta ctccgctcac gttcggtgct 300

gggaccaagc tggagctgaa a 321

<210> 175

<211> 363

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 175

caggtccaac tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggagcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg ctgctggcta catcttcact gactatacta taaactgggt gaagcagagt 120

cctggacagg gacttgagtg gattggatgg atttatcctg gaagtggtaa tcgtaaatac 180

aatgacaagt tcaagggcaa ggccacaatg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcagctca gcagcctgac ctctgaggat tctgcggtct atttctgtgc aagagagagt 300

aactacgtgg ggtactatgc tatggactat tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 176

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

[0079] <400> 176

gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

atctcttgca gatctagtca gagcgttgta aatagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120

tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaat ctcctgatct acaaagtttc caatcgattt 180

tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcgggga cagatttcac actcaagatc 240

agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgtt ttcaaggttc acatgttccg 300

tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaa 336

<210> 177

<211> 363

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 177

caggtccagc tgcagcagtc tggagctgag ctggtaaggc ctgggacttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg ctgctggata caccttcaca aactactgga taggttgggt aaagcagagg 120

cctggacatg gccttgagtg gattggagat atttaccctg gaggtatagg aggtggttat 180

actaagtaca atgagaagtt caagggcaag gccacactga ctgcagacac atcctccagc 240

acagcctaca tgcagctcgg cagcctgaca tctgaggact ctgccatcta tttctgttca 300

agatcggaaa ctggacgggc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 178

<211> 318

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 178

gacatccaga tgacacagtc tccatcctca ctgtctgcat ctctgggagg caaagtcacc 60

[0080] atcacttgca aggcaagcca agacattaat aagtatatag cttggtacca acacaagcct 120

ggaaaaggtc ctaggctgct catacattac acatctacat taaagccagg catcccatca 180

aggttcagtg gaagtgggtc tgggagagat tattccttca gcatcagtga cctggagcct 240

gaagatattg caacttatta ttgtctacag tatgataatc tgaacacgtt cggaggggggg 300

accaagctgg aaataaaa 318

<210> 179

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 179

gagatccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaaggtg 60

tcctgcaagg cttctggtta ttcattcact gactacaaca tctactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggatat attgatcctt ccaatggtgg tcctggctac 180

aaccagaagt tcaggggcaa ggccacattg actgttgaca agtcctccag cacagccttc 240

ctgcatctca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagaagggac 300

aactacggct cggggactat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360

<210> 180

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 180

gacattgtga tgacccagtc tcaaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60

atcacctgta aggccagtca gaatgtgggt actgatgtat cctggtatca acagaaacca 120

gggaaatctc ctaaaccact gatttactgg gcatcaaacc ggttcactgg agtccctgat 180

cgcttcatag gtagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcaa tgtgcagtct 240

[0081] gaagacttgg cagattattt ctgtgagcaa tatagcatct atccgctcac gttcggtgct 300

gggaccaagc tggagctgaa a 321

<210> 181

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 181

gagatccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcgtc agtgaaggta 60

tcctgcaagg cttctggtta ctcattcact gacgacaaca tgtactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggatat attgatcctc tcaatggtgg tactggctac 180

aaccagaaat tcaagggcaa ggccacactg actgttgaca agtcctccag cacagccttc 240

ctgcatctca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagaagggac 300

aactacgcca cggggactat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360

<210> 182

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 182

gacattgtga tgacccagtc tcaaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60

atcacctgca aggccagtaa gaatgtgggt actgatgtat cctggtatca acagaaacca 120

gggaaatctc ctaaaccact gatttactgg gcatcaaacc ggttcactgg agtccctgat 180

cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacaa tgtgcagtct 240

gaagacttgg cagattattt ctgtgagcaa tatagcagct atccgctcac gttcggtgct 300

gggaccaagc tggagctgaa a 321

<210> 183

[0082] <211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 183

gaggtccagc tgcagcagtc tggccctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tggactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggaaat atttatccta tcaatggtta tactggctac 180

aaccagaggt tcaagaacaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240

atggaactcc acagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgcgc aagagatagt 300

aactacgttg gctggtactt cgatgtctgg ggcgcaggga ccacggtcac cgtctcctca 360

<210> 184

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 184

gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacagtaatg gaaacaccta tttacattgg 120

tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctcctgatct acaaagtttc caaccgattt 180

tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac attcaagatc 240

agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatgttcct 300

cggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaa 336

<210> 185

<211> 333

<212> DNA

<213> 人工序列

[0083] <220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 185

gacattgtgc tgacacagtc tcctgcttcc ttaactgtat ctctggggca gagggccacc 60

ttctcatgca gggccagcaa aagtgtcagt acatctggct atagttatat gcactggtac 120

caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatt ttacatccga cctagaacct 180

ggggtccctg ccaggttcac tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240

cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc acagtaggga gcttccgtac 300

cccttcggag gggggaccaa gttggaaata aaa 333

<210> 186

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 186

caggtccagc tacagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttctggcta caccttcgct gactactata taaactgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gacttgagtg gattggatgg atttttcctg gaagtggtag tacttactac 180

aatgagaagt tcaagggcaa ggccacactt actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgttgctca gcagcctgac ctctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagaggggac 300

tccggtaggg ctatggacta ctggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctca 354

<210> 187

<211> 318

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

[0084] 多核苷酸”

<400> 187

gacatccaga tgacacagtc tccatcctca ctgtctgcat ctctgggagg caaagtcacc 60

atcacttgca aggcaagcca agacattaac aaatatatag cttggtacca acacaagcct 120

ggaaaaggtc ctaggctgct catacattac acatctacat tacagtcagg catcccatca 180

aggttcagtg gaagtgggtc tgggagagat tattccttca gcatcagcaa cctggagcct 240

gaagataatg caacttatta ttgtctacag tatgataatc ttctcacgtt cggtgctggg 300

accaagctgg agctgaaa 318

<210> 188

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 188

caggcgcacc tgaaggagtc aggacctggc ctggtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60

acctgcacag tctctggttt ctcattaacc gactatgatg tacactgggt tcgccagtct 120

ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagtg atatggaatg atggaagcac agactataat 180

acagctttca tatctagact gaccatcagc aaggacaact ccaagagcca agttttcttt 240

aaaatgaaca gtctgcaagc tgatgacaca gccatatact actgtgccag aaattggtat 300

ggtggctact ggtttgctta ctggggccaa gggactctgg tcactgtctc tgca 354

<210> 189

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 189

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgcgggaga aactgtcacc 60

[0085] atcacatgtc gatcaagtga gaatatttac agttatttag catggtatca gcagaaacag 120

ggaaaatctc ctcagctcct agtctataat gcaaatgcct tagcagaagg tgtgccatcg 180

aggttcagtg gcagtggatc agtcacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct 240

gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat cattatggta ctccattcac gttcggctcg 300

gggacaaagt tggaaataaa a 321

<210> 190

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 190

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 191

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

[0086]

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 191

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

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

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 192
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”
<400> 192
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

[0087]

Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 193
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 193

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

[0088] Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 194

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 194

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 195
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
[0089]
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”
<400> 195
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30
Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 196

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 196

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

1 5 10 15

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

20 25 30

[0090] Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 197

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”

<400> 197

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Met Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Lys Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr
35 40 45

Ile Gly Tyr Val Ser Tyr Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Arg Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

[0091] Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 198

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”

<400> 198

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Met Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Arg Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 199
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
[0092]
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”
<400> 199
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30
Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Val Ala Ser Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Phe Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 200

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 200

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly

20 25 30

[0093] Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Val Ala Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Thr Phe Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 201

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”

<400> 201

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Ala Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

[0094] Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 202

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”

<400> 202

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile Ile
20 25 30

Gly Thr Asn Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45
Arg Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Ile Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Pro Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95
Lys Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 203
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
[0095] <223> /注释=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 203
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Gln Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile Ile
20 25 30
Gly Thr Asn Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
65 70 75 80
Pro Val Glu Ala Asn Asp Thr Ala Asn Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95
Lys Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 204

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 204

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile Ile

20 25 30

Gly Thr Asn Ser Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala

50 55 60

[0096] Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg

85 90 95

Lys Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 205

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 205

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile Ile
20 25 30
Gly Thr Asn Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45
Arg Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Ile Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95
Lys Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 206
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
[0097]
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”
<400> 206
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile Ile
20 25 30
Gly Thr Asn Ser Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95
Lys Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 207

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 207

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile Ile

20 25 30

Gly Thr Asn Ser Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

[0098] Lys Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg

85 90 95

Lys Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 208

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 208

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile Ile
20 25 30
Gly Thr Asn Ser Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95
Lys Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 209
<211> 120
<212> PRT

[0099]

<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”
<400> 209
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Val Thr Ser Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 210

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 210

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

1 5 10 15

[0100] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 211

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 211

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys

[0101] 85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 212

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 212

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Lys Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 213

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

[0102]

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 213

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Thr Met Tyr Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Phe Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 214
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”
<400> 214
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

[0103]

Thr Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 215
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 215

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Ile Arg Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Pro Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

85 90 95

[0104] Lys Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 216

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 216

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Ile Arg Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Pro Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95
Lys Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 217
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”

[0105]
<400> 217
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp
20 25 30
Gly Ile Arg Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95
Lys Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 218
<211> 111
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”

<400> 218

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp
20 25 30

Gly Ile Arg Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
65 70 75 80

[0106] Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

Lys Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 219

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”

<400> 219

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp
20 25 30

Gly Ile Arg Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
85 90 95
Glu Ile Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 220
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
[0107] <223> /注释=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 220
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ile Tyr
20 25 30
Asp Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile
50 55 60
Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 221

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 221

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ile Tyr

20 25 30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

[0108] Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile

50 55 60

Ser Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 222

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 222

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ile Tyr
20 25 30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

[0109]

<210> 223

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 223

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ile Tyr
20 25 30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 224

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

[0110] 多肽”

<400> 224

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ile Tyr

20 25 30

Asp Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 225

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 225

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ile Tyr

20 25 30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

[0111] 50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 226

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 226

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Met Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Asp Ser Ile Thr Ile Tyr
20 25 30

Asp Trp His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Val Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Arg Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

[0112]

<210> 227

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”

<400> 227

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ile Tyr
20 25 30

Asp Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 228
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”

[0113]
<400> 228
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Pro Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 229
<211> 107
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”

<400> 229

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Pro Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

[0114] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 230

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”

<400> 230

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asn Ala Lys Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 231
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
[0115] <223> /注释=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 231
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val
35 40 45
Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Pro Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 232

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 232

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

[0116] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 233

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 233

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asn Ala Lys Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 234
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
[0117]
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”
<400> 234
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asn Ala Lys Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 235

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 235

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr

20 25 30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

[0118] Gly Val Ile Trp Asn Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Ile

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Tyr Gly Gly Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 236

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 236

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Ser Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Thr Asp Tyr
20 25 30

Asp Trp His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Trp Asn Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Ile
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Asn Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asn Trp Tyr Gly Gly Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

[0119]

<210> 237

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”

<400> 237

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Asn Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Thr Ser Val Ile

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Tyr Gly Gly Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 238

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

[0120] 多肽”

<400> 238

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Val Ile Trp Asn Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Thr Ser Val Ile

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Tyr Gly Gly Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 239

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 239

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Met Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Gly Ser Ile Thr Asp Tyr
20 25 30

Asp Trp His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Val Trp Asn Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

[0121] 50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Arg Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asn Trp Tyr Gly Gly Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Ile
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 240

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 240

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Asp Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Ala Val Ile Trp Asn Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Ser Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asn Trp Tyr Gly Gly Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

[0122]

<210> 241

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”

<400> 241

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Asn Ala Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 242
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”
<400> 242
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
[0123]
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val
35 40 45
Tyr Asn Ala Asn Ala Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Val Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 243
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”

<400> 243

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Asn Ala Ser Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Gly Thr Pro Phe
85 90 95

[0124] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 244

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”

<400> 244

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Leu
35 40 45

Tyr Asn Ala Asn Arg Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 245
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”

[0125]

<400> 245
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Leu
35 40 45
Tyr Asn Ala Asn Arg Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 246
<211> 121
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 246

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Ile Gly Gly Gly Tyr Thr Lys Tyr Asn

50 55 60

Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser

65 70 75 80

[0126] Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Glu Thr Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 247

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 247

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Ile Gly Gly Gly Tyr Thr Lys Tyr Ala
50 55 60

Gln Lys Leu Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Glu Thr Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 248

<211> 121

<212> PRT

[0127] <213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”

<400> 248

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Ile Gly Gly Gly Tyr Thr Lys Tyr Ala
50 55 60

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Glu Thr Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 249

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 249

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

1 5 10 15

[0128] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Ile Gly Gly Gly Tyr Thr Lys Tyr Asn

50 55 60

Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Phe Cys Ser Arg Ser Glu Thr Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 250

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 250

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Trp Met Gly Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Ile Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala

50 55 60

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Arg Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val

[0129] 85 90 95

Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Glu Thr Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 251

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 251

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr

20 25 30

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

35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Lys Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Asn Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 252

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

[0130]

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 252

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr

20 25 30

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

35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Lys Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Asn Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 253

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”

<400> 253

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[0131] 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Ser Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Asn Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 254

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”

<400> 254

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Asp Tyr

20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Asp Ser Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 255

<211> 118

[0132]

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 255

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ser Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Ser Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 256
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”
<400> 256
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
[0133]
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Ser Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 257
<211> 118
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 257

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Asp Tyr

20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Gln Lys Leu

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

[0134] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Asp Ser Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 258

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 258

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Ser Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 259
<211> 106
<212> PRT
[0135] <213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”
<400> 259
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr
20 25 30
Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 260

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 260

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr

20 25 30

[0136] Ile Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 261

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 261

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 262

[0137]

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 262

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ile Tyr
20 25 30

Asp Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 263

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 263

[0138] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Trp His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 264

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 264

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Trp His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

[0139] 65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 265

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 265

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Trp His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 266

<211> 7

[0140]

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 266

Asp Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

1 5

<210> 267

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 267

His Pro Tyr Tyr Gly Gly

1 5

<210> 268

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 268

Glu Arg Ser Asn Phe His Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 269

[0141] <211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 269

Gly Tyr Asn Met Asn

1 5

<210> 270

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 270

Asn Ile His Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Ser Phe Asn Gln Lys Phe Met

1 5 10 15

Gly

<210> 271

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 271

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

1 5 10 15

[0142]

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Asp Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Met Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asn Ile His Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Ser Phe Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Met Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

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 Glu Arg Ser Asn Phe His Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 272

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”

<400> 272

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Phe Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Asp Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

[0143] Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Glu Leu Pro Tyr Pro Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 273

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成
肽"

<400> 273

Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 274

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 274

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 275

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

[0144] 肽"

<400> 275

Tyr Thr Ser Thr Leu Glu Thr

1 5

<210> 276

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 276

Asp Tyr Tyr Met Asn

1 5

<210> 277

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 277

Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 278

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

[0145] <223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 278

Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Gln Lys Leu Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 279

<400> 279

000

<210> 280

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 280

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp Gly Ile Arg Phe Leu His

1 5 10 15

<210> 281

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 281

Arg Ala Ser Asn Arg Glu Thr

1 5

<210> 282

<211> 17

[0146] <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 282

Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 283

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 283

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asn Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[0147]

115 120

<210> 284

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 284

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp
20 25 30

Gly Ile Arg Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Arg Glu Thr Gly Ile Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

85 90 95

Lys Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 285

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 285

[0148] Arg Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 286

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 286

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95
Lys Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 287
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的描述：合成
肽"

[0149] <400> 287
Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 288
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”
<400> 288
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 289
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
[0150]
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”
<400> 289
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 290

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 290

Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 291

[0151] <211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 291

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 292

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 292

[0152] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 293

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 293

Arg Ala Ser Thr Leu Glu Thr
1 5

<210> 294

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成多肽”

[0153]

<400> 294

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asn Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 295

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 295

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

[0154] Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Glu Thr Gly Ile Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

85 90 95

Lys Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 296

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 296

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

[0155]

<210> 297
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多核苷酸”
<400> 297
gagatccagc tgcagcagtc tggagctgaa ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60
tcctgcaagg cttctgatta ctcattcact ggctacaaca tgaactgggt gatgcagagc 120
catggaaaga gccttgagtg gattggaaat attcatcctt actatggtgg tactagcttc 180
aatcagaagt tcatgggcaa ggccacattg actgcagaca aatcttccag cacagcctac 240
atgcagctca acagcctgac atctgaagac tctgcagtct attactgtgc aagagagaga 300
agtaacttcc atgctctgga ctactggggt cagggaacct cagtcaccgt ctcctca 357
<210> 298
<211> 333
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 298

gacattgtgc tgacacagtc tcctgcttcc ttaactgtat ctctggggca gagggccacc 60

ttctcatgca gggccagcaa aagtgtcagt acatctggct atagttatat gcactggtac 120

caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatt ttacatccga cctagaacct 180

ggggtccctg ccaggttcac tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240

cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc acagtaggga gcttccgtac 300

cccttcggag gggggaccaa gttggaaata aaa 333

<210> 299

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列

[0156] <220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 299

caggtacaac tccaggaatc cgggcctggg ctcgtcaaac caagcgaaac actctctctc 60

acctgcaccg tttctgggtt ttctcttact atctatgacg tacattgggt aaggcaacca 120

cccgggaagg ggctggagtg gatcggtgta atctggtcag atggatctac agactacaac 180

ccatccctta aaagcagggt gaccatttct aaggacactt ccaagaacca agtatccctt 240

aaattgtcct ctgtaaccgc agcagacacc gcagtttact actgcgcacg aaattgggtt 300

gaccaagcat ggtttgcata ttggggacag ggaactcttg tcactgtgtc ttca 354

<210> 300

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 300

gatattcaaa tgacccaatc cccctcatca ctttcagcat ctgtcggtga tcgggtcacc 60

attacttgca gagccagtaa gaatatctac agctacctgg cttggtatca gcaaaaacct 120

ggtaaggccc ctaaacttct cgtttacaat gctaagaccc ttcccgaggg agttccttcc 180

aggttttccg gtagcgggag tggaacagat ttcaccttga ctatttctag cttgcagccc 240

gaggatttcg ctacatacta ctgccagcat cactatggaa ccccccctgac cttcggtcag 300

ggaaccaagc tcgagatcaa a 321

<210> 301

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

[0157] 多核苷酸”

<400> 301

caagtccagc tcgtacagag cggggcagag ctgaagaagc ctggggcctc cgtcaaggtc 60

tcctgtaagg cttctggtta cacatttgcc gactactaca tgaactgggt acggcaagcc 120

ccaggtcaag ggctggaatg gatgggatgg atttttccag ggagcggcag cacttactac 180

aaccagaaat ttcaaggtcg tgtgacaatg accgtggata aaagcagctc tacagcttac 240

atggagcttt cccgcttgag gtccgatgat actgccgtat attattgtgc ccgtggtgac 300

tcaggtaggg ccatggacta ttggggacag ggcaccctcg tgaccgtgtc cagc 354

<210> 302

<211> 318

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 302

gatatccaga tgacacaatc cccttcatcc ttgagcgcat cagttggcga cagggtcacc 60

ataacttgtc aggctagtca ggatattaac aagtacctgg cttggtatca acacaagcct 120

ggaaaggccc ccaaattgct gattcactac acctctacat tggaaactgg cgtacccagt 180

cgcttttctg ggagtggaag cggaactgat ttcactttca ctatatccag tcttcagcca 240

gaagatatcg caacttacta ttgtcttcag tatgataact tgcttacttt cggaggaggg 300

accaaagttg aaatcaag 318

<210> 303

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 303

caggtgcagt tggtccaatc cggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc tgttaaagtt 60

[0158] agttgcaagg catcaggcta caccttcgct gactactaca tcaactgggt tagacaggcc 120

cccgggcagg ggttggagtg gatgggttgg atttttccag gatcaggttc aacatattac 180

gcacaaaaac tgcaaggtag agtaaccatg acaactgata ctagcacctc cacagcctat 240

atggaactcc gctctctcag gagtgacgat acagccgttt attactgcgc ccgtggggat 300

tcaggccgtg caatggatta ctggggtcaa gggaccctcg tgaccgtaag ttca 354

<210> 304

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 304

caagttcagt tggtgcaaag cggggcagaa gtgaagaaac ctggtgcttc tgtgaaagtt 60

tcctgcaagg ccagcggcta caccttttact gattacacaa tacactgggt acggcaggca 120

actgggcaag gattggaatg gatggggtgg atatacccat tgcgagggtc tataaactac 180

gcacagaaat ttcaaggtcg agtaacaatg acagccaaca aatcaataag caccgtttat 240

atggaactct catctctcag gagtgaggat accgccgtgt atttctgcgc acgacacggt 300

gcatattact caaacgcttt cgactattgg ggccagggca cccttgtgac tgttagtagc 360

<210> 305

<211> 333

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 305

gagatagtaa tgactcagtc tcccgctaca cttagtgtaa gcccagggga gcgagcaacc 60

ctcagttgca gagcatctga gagtgttgat aatgatggaa tacgttttct ccattggtat 120

caacaaaaac cagggcaggc ccccagattg ctgatctacc gtgcttccaa tcgcgagact 180

ggcattcctg cacgtttcag cggcagcggc tccggaaccg agtttacact tactattagc 240

[0159] tcactccagt ctgaagactt cgctgtgtat tactgtcagc aatccaacaa ggacccatac 300

actttcggag gcggcactaa ggttgagatc aaa 333

<210> 306

<211> 333

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 306

gagatagtta tgactcagtc tcccgccaca ctttcagtaa gtcccggtga acgcgccacc 60

ctgtcctgcc gtgcttccga atcagtggat aatgacggca ttaggttttt gcactggtac 120

caacaaaagc ccggacaggc cccccgcctg ctgatatatc gtgcatcaac acgagcaaca 180

gggatccccg ctcgatttag tggatccgga agcaggaccg aatttacact taccatttcc 240

tcacttcagt cagaagattt cgccgtttac tactgtcagc agtcaaataa ggatccttac 300

acatttgggg gcggtacaaa agtcgagatc aaa 333

<210> 307

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 307

gaggtccagt tggtccagtc aggagccgaa gtcaagaagc ctggggaaag cctgaaaata 60

agttgcaaag ctagtggata tacatttaca gattatacca ttcattgggt ccggcaaatg 120

ccaggaaaag gcttggagtg gatggggtgg atttatcccc tccgaggctc aataaattat 180

agtcctagtt ttcaggggca ggtaactatt agcgctgata aaagtatttc tacagtttat 240

ttgcagtgga gttcattgaa ggctagtgac accgctatgt atttctgcgc tagacatggt 300

gcatattatt caaatgcctt cgactattgg ggccagggca ccctcgtcac tgtgagttcc 360

<210> 308

[0160] <211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 308

caggtgcaac ttgttcagtc aggggctgaa gtaaagaagc caggctcatc agtcaaggta 60

tcatgcaaag catctggcta tacatttaca gattacacca ttcactgggt gaggcaagct 120

cccggtcaag gtctcgagtg gatggggtgg atataccctc tcagaggctc tataaattac 180

gctcagaaat ttcaagggag agttacaatt actgctgata aaagtaccag cactgcttat 240

atggagcttt cctcacttcg ttcagaggac accgccgttt acttttgtgc ccggcatggt 300

gcctattatt caaatgcctt cgattattgg gggcagggaa ctttggtcac agtttcatct 360

<210> 309

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 309

caagttcaac ttgtccaaag tggggctgaa gttaaaaaac ctggatcatc agtcaaggtt 60

tcatgcaaag ccagcggtta cacatttaca gactatacaa tacattgggt tcgacaggct 120

cccgggcaag ggctcgaatg gatgggatgg atttatcccc tcaggggctc aattaactat 180

gctgagaaat ttaagggtcg tgtaacactc accgccgata aatccacctc aaccgtatat 240

atggagcttt cttctcttcg ctctgaagat accgccgtct atttctgcgc acgacacggg 300

gcatactatt ctaatgcttt tgactactgg ggacaaggga cacttgtgac cgttagtagc 360

<210> 310

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

[0161] <220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 310

caagtgcagt tggtccagag tggagcagag gtgaagaagc ctggtgcttc cgtcaaggtg 60

agttgcaagg catctggtta tactttcact gactacacaa ttcattgggt caggcaggcc 120

cctggacagg gactggaatg gatgggatgg atctatccac ttagaggatc aatcaactat 180

gctcaaaagt tccagggtcg tgtaacaatg accgcagaca aaagtatctc aactgtatac 240

atggaattgt cccgattgag gagcgacgac acagccgtat attattgtgc caggcacgga 300

gcctactaca gtaatgcctt cgactactgg gggcagggca cccttgttac cgtgtccagc 360

<210> 311

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 311

caagtgcagc tcgttcagtc tggcgcagaa gtgaagaagc caggagcttc cgttaaagtg 60

tcctgtaaag cctctggata tacattcaca gattatacaa ttcactgggt gagacaagca 120

accggtcaag gtctcgaatg gatgggctgg atataccccc tccgaggttc catcaactac 180

gctcaaaaat tccaaggacg agtcactatg acagcaaaca agagttcctc cactgtatat 240

atggaactct ctagtttgcg ctctgaagac accgccgtgt acttctgtgc caggcacggc 300

gcatactatt ctaatgcatt tgactattgg gggcagggca cattggtaac agttagttcc 360

<210> 312

<211> 333

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

[0162] 多核苷酸”

<400> 312

gaaattgtaa tgacccagag ccccgccacc cttagtgtgt ccccaggcga gagggccact 60

ctttcttgcc gcgcaagcga atccgtagac aacgatggta taagattttt gcattggtat 120

cagcaaaagc caggccaggc accccggctt ctcatctaca gagctagcac cctcgaaact 180

ggaatccccg ctcgtttttc aggatctggt agcggaacag aatttacttt gacaattagt 240

agtttgcagt cagaggactt tgctgtctat tattgccagc agtctaataa agatccatac 300

accttcggcg gagggaccaa agtagagatt aaa 333

<210> 313

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多核苷酸”

<400> 313

caagttcagt tggtgcaaag cggggcagaa gtgaagaaac ctggtgcttc tgtgaaagtt 60

tcctgcaagg ccagcggcta caccttttact gattacacaa tacactgggt acggcaggca 120

actgggcaag gattggaatg gatggggtgg atatacccat tgcgagggtc tataaactac 180

gcacagaaat ttcaaggtcg agtaacaatg acagccgaca aatcaataag caccgtttat 240

atggaactct catctctcag gagtgaggat accgccgtgt atttctgcgc acgacacggt 300

gcatattact caaacgcttt cgactattgg ggccagggca cccttgtgac tgttagtagc 360

<210> 314

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 314

Lys Ser Ser Gln Ser Val Asp Asn Asp Gly Ile Arg Phe Leu His

[0163] 1 5 10 15

<210> 315

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 315

Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 316

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”

<400> 316

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Asp Asn Asp
20 25 30

Gly Ile Arg Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

[0164] Lys Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 317

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”

<400> 317

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

<210> 318
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源

[0165] <223> /注释=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 318
gacattgtaa tgacccagtc tcccgatagc ctcgctgtct cactcggaga acgcgcaacc 60
atcaactgca agtcctccca aagcgttgac aatgacggca ttaggttttt gcactggtac 120
cagcagaaac ccggtcaacc tcctaagttg ctcatttacc gagcatctac ccgcgagtca 180
ggagtacctg atcgcttttc cggtagcggt agtggaacag attttactct gaccattagt 240
tcactccagg cagaagatgt ggctgtctac tactgccaac agtcaaataa agacccttat 300
accttcggtg ggggtaccaa agtagagatc aaa 333

<210> 319
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 319

caggtgcagt tggtccagag cggggcagag gttaagaagc ctggggcctc agtaaaggta 60

tcctgcaagg cttctgggta caccttcaca gattacacta ttcattgggt gcgccaagca 120

cctggtcaag gccttgaatg gatgggatgg atttacccct tgcgagggag tattaattat 180

gcacagaagt tccagggaag ggttactctt accgccgaca agtccacatc aaccgtttac 240

atggagcttt cctctctcag gtccgaagac actgctgtat atttctgcgc tcggcatggg 300

gcttattaca gcaacgcctt cgattactgg ggtcagggta cattggtcac agtgtccagt 360

<210> 320

<211> 327

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 320

[0166] Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

1 5 10 15

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

20 25 30

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

35 40 45

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

50 55 60

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

65 70 75 80

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

85 90 95

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

100 105 110

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

115 120 125

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

130 135 140

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
145 150 155 160
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
165 170 175
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
180 185 190
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
195 200 205
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
210 215 220
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
225 230 235 240
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
245 250 255
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
260 265 270
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
[0167] 275 280 285
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
290 295 300
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
305 310 315 320
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325
<210> 321
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”
<400> 321
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

[0168] Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 322

<211> 328

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 322

[0169] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[0170] 275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325
<210> 323
<211> 323
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的描述：合成
多肽”
<400> 323
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser

1 5 10 15

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

20 25 30

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

35 40 45

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

50 55 60

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr

65 70 75 80

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr

85 90 95

Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro

100 105 110

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

115 120 125

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

130 135 140

[0171]

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

145 150 155 160

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

165 170 175

Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu

180 185 190

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala

195 200 205

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

210 215 220

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

225 230 235 240

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

245 250 255

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

260 265 270

Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

275 280 285

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

290 295 300

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

305 310 315 320

Leu Ser Pro

<210> 324

<211> 323

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 324

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser

[0172] 1 5 10 15

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

20 25 30

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

35 40 45

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

50 55 60

Ser Ser Val Val Thr Val Thr Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr

65 70 75 80

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr

85 90 95

Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro

100 105 110

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

115 120 125

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

130 135 140

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Met

145 150 155 160

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

165 170 175

Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu

180 185 190

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala

195 200 205

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

210 215 220

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

225 230 235 240

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

245 250 255

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

260 265 270

Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

275 280 285

[0173] Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

290 295 300

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

305 310 315 320

Leu Ser Pro

<210> 325

<211> 323

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 325

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser

1 5 10 15

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

20 25 30

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

35 40 45

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

50 55 60

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

65 70 75 80

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr

85 90 95

Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro

100 105 110

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

115 120 125

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

130 135 140

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

145 150 155 160

[0174]

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

165 170 175

Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu

180 185 190

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala

195 200 205

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

210 215 220

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

225 230 235 240

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

245 250 255

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

260 265 270

Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

275 280 285

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

290 295 300

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

305 310 315 320

Leu Ser Pro

<210> 326

<211> 323

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

多肽”

<400> 326

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser

1 5 10 15

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

20 25 30

[0175]

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

35 40 45

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

50 55 60

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr

65 70 75 80

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr

85 90 95

Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro

100 105 110

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

115 120 125

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

130 135 140

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

145 150 155 160

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

165 170 175

Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu

180 185 190

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala

195 200 205

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

210 215 220

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

225 230 235 240

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ser

245 250 255

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

260 265 270

Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

275 280 285

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

290 295 300

[0176]

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

305 310 315 320

Leu Ser Pro

<210> 327

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<220>

<221> 变体

<222> (1)..(1)

<223> /替换="Lys"

<220>

<221> 变体

<222> (2)..(2)

<223> /替换="Ser"

<220>

<221> 变体

<222> (4)..(4)

<223> /替换="Gln"

<220>

<221> 变体

<222> (14)..(14)

<223> /替换="Leu"

<220>

<221> MISC_特征

<222> (1)..(15)

<223> /注释=“序列中给出的变体残基对那些在注释中的不同位置没有偏好

[0177] preference with respect to those in the annotations

针对不同位置"

<400> 327

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp Gly Ile Arg Phe Met His

1 5 10 15

<210> 328

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<220>

<221> 变体

<222> (4)..(4)

<223> /替换="Thr"

<220>

<221> 变体

<222> (5)..(5)

<223> /替换="Arg"

<220>

<221> 变体

<222> (6)..(6)

<223> /替换="Ala"

<220>

<221> 变体

<222> (7)..(7)

<223> /替换="Thr"

<220>

<221> MISC_特征

<222> (1)..(7)

[0178] <223> /注释=“序列中给出的变体残基对那些在注释中的不同位置没有偏好preference with respect to those in the annotations针对不同位置"

<400> 328

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 329

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<220>

<221> 变体

<222> (12)..(12)

<223> /替换=“Ser”或者“Ala”

<220>

<221> 变体

<222> (13)..(13)

<223> /替换=“Pro”或者“Gln”

<220>

<221> 变体

<222> (14)..(14)

<223> /替换="Ser"

<220>

<221> 变体

<222> (16)..(16)

<223> /替换="Gln"

<220>

<221> 变体

[0179] <222> (17)..(17)

<223> /替换="Gly"

<220>

<221> MISC_特征

<222> (1)..(17)

<223> /注释=“序列中给出的变体残基对那些在注释中的不同位置没有偏好”

<400> 329

Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 330

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<220>

<221> 变体

<222> (3)..(3)

<223> /替换="Thr"

<220>

<221> 变体

<222> (4)..(4)

<223> /替换="Phe"

<220>

<221> 变体

<222> (6)..(6)

<223> /替换=" "

<220>

<221> 变体

[0180]

<222> (7)..(7)

<223> /替换="Asp" or "Ser"

<220>

<221> MISC_特征

<222> (1)..(8)

<223> /注释=“序列中给出的变体残基对那些在注释中的不同位置没有偏好"

<400> 330

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr

1 5

<210> 331

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

[0181]

<220>

<221> 变体

<222> (1)..(1)

<223> /替换="Tyr" or " "

<220>

<221> 变体

<222> (2)..(2)

<223> /替换="Pro"

<220>

<221> 变体

<222> (3)..(3)

<223> /替换="Leu" or "Arg"

<220>

<221> 变体

<222> (4)..(4)

<223> /替换="Asn" or "Arg"

<220>

<221> 变体

<222> (5)..(5)

<223> /替换="Ser"

<220>

<221> 变体

<222> (6)..(6)

<223> /替换="Asp" or "Ser"

<220>

<221> MISC_特征

<222> (1)..(6)

<223> /注释=“序列中给出的变体残基对那些在注释中的不同位置没有偏好"

<400> 331

Asn Ser Tyr Asp Gly Tyr

1 5

<210> 332

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<220>

<221> 变体

<222> (1)..(1)

<223> /替换="Glu" or "His"

<220>

<221> 变体

<222> (2)..(2)

<223> /替换=" "

<220>

[0182]

<221> 变体

<222> (3)..(3)

<223> /替换=“Asp” 或者 “Ala”

<220>

<221> 变体

<222> (4)..(4)

<223> /替换=“Gly” 或者 “Tyr”

<220>

<221> 变体

<222> (6)..(6)

<223> /替换="Asp" 或者" "

<220>

<221> 变体

<222> (7)..(7)

<223> /替换="Tyr"或者"Ser"或者"Lys"

<220>

<221> 变体

<222> (8)..(8)

<223> /替换="Asn"或者 "Arg"

<220>

<221> 变体

<222> (9)..(9)

<223> /替换="Ala"或者"Gly"

<220>

<221> 变体

<222> (11)..(11)

<223> /替换="Asp"

<220>

<221> 变体

<222> (12)..(12)

<223> /替换="Tyr"

[0183]

<220>

<221> MISC_特征

<222> (1)..(12)

<223> /注释=“序列中给出的变体残基对那些在注释中的不同位置没有偏好

"

<400> 332

Tyr Gly Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val

1 5 10

<210> 333

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<220>

<221> 变体

<222> (1)..(1)

<223> /替换="Lys"

<220>

<221> 变体

<222> (4)..(4)

<223> /替换="Gln"

<220>

<221> 变体

<222> (7)..(7)

<223> /替换="Ser"

<220>

<221> 变体

<222> (8)..(8)

<223> /替换="Phe"或者 "Ile"

[0184]

<220>

<221> 变体

<222> (9)..(9)

<223> /替换="Ala"或者 "Ile" 或者 "Asp"

<220>

<221> 变体

<222> (11)..(11)

<223> /替换="Thr"

<220>

<221> 变体

<222> (12)..(12)

<223> /替换="Asn" 或者 "Arg"

<220>

<221> 变体

<222> (13)..(13)

<223> /替换="Leu" 或者"Ser"

<220>

<221> 变体

<222> (14)..(14)

<223> /替换="Ile"

<220>

<221> 变体

<222> (15)..(15)

<223> /替换="His"

<220>

<221> MISC_特征

<222> (1)..(15)

<223> /注释=“序列中给出的变体残基对那些在注释中的不同位置没有偏好"

<400> 333

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn

1 5 10 15

<210> 334

<211> 7

[0185]

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<220>

<221> 变体

<222> (1)..(1)

<223> /替换="Arg" 或者"His"

<220>

<221> 变体

<222> (5)..(5)

<223> /替换="Leu"

<220>

<221> 变体

<222> (6)..(6)

<223> /替换="Glu"

<220>

<221> 变体

<222> (7)..(7)

<223> /替换="Pro" 或者 "Thr"

<220>

<221> MISC_特征

<222> (1)..(7)

<223> /注释=“序列中给出的变体残基对那些在注释中的不同位置没有偏好"

<400> 334

Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser

1 5

<210> 335

<211> 9

<212> PRT

[0186] <213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<220>

<221> 变体

<222> (1)..(1)

<223> /替换="Leu"

<220>

<221> 变体

<222> (4)..(4)

<223> /替换="Arg"或者 "Asn"

<220>

<221> 变体

<222> (5)..(5)

<223> /替换="Lys"

<220>

<221> 变体

<222> (6)..(6)

<223> /替换="Tyr"或者 "Ile"或者"Asp"

<220>

<221> 变体

<222> (8)..(8)

<223> /替换="Trp" 或者"Tyr"

<220>

<221> MISC_特征

<222> (1)..(9)

<223> /注释=“序列中给出的变体残基对那些在注释中的不同位置没有偏好"

<400> 335

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Arg Thr

1 5

[0187]

<210> 336

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<220>

<221> 变体

<222> (1)..(1)

<223> /替换=" "

<220>

<221> 变体

<222> (2)..(2)

<223> /替换="Asp"或者 "Ser"

<220>

<221> 变体

<222> (4)..(4)

<223> /替换="Phe" 或者"Thr"或者"Asp"

<220>

<221> 变体

<222> (5)..(5)

<223> /替换="Met"或者 "Ile"或者 "Val"

<220>

<221> 变体

<222> (6)..(6)

<223> /替换="His" 或者 "Phe"

<220>

<221> MISC_特征

<222> (1)..(6)

[0188] <223> /注释=“序列中给出的变体残基对那些在注释中的不同位置没有偏好"

<400> 336

Ser Gly Tyr Tyr Trp Asn

1 5

<210> 337

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<220>

<221> 变体

<222> (1)..(1)

<223> /替换="Arg ”或者"Trp"

<220>

<221> 变体

<222> (3)..(3)

<223> /替换="Tyr" 或者 " "

<220>

<221> 变体

<222> (4)..(4)

<223> /替换="Pro"

<220>

<221> 变体

<222> (5)..(5)

<223> /替换="Leu"或者 "Arg"

<220>

<221> 变体

<222> (6)..(6)

<223> /替换="Asn" 或者 "Arg"

<220>

[0189]

<221> 变体

<222> (7)..(7)

<223> /替换="Ser"

<220>

<221> 变体

<222> (8)..(8)

<223> /替换="Asp" 或者"Ser"

<220>

<221> 变体

<222> (9)..(9)

<223> /替换="Thr"或者"Ile"

<220>

<221> 变体

<222> (10)..(10)

<223> /替换="Phe"或者"Lys"

<220>

<221> 变体

<222> (13)..(13)

<223> /替换="Gln"或者"Glu"

<220>

<221> 变体

<222> (14)..(14)

<223>/替换="Lys"

<220>

<221> 变体

<222> (15)..(15)

<223> /替换="Phe"

<220>

<221> 变体

<222> (17)..(17)

<223> /替换="Gly"或者"Asp"

[0190]

<220>

<221> MISC_特征

<222> (1)..(17)

<223> /注释=“序列中给出的变体残基对那些在注释中的不同位置没有偏好”

<400> 337

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

1 5 10 15

Asn

<210> 338

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<400> 338

Asp Asp Ser Asp

1

<210> 339

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 339

Val Thr Phe Thr Met Gly Gln Val

1 5

<210> 340

<211> 4

<212> PRT

[0191] <213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 340

Met Pro Ser His

1

<210> 341

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<400> 341

Pro Arg Ala Arg

1

<210> 342

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽"

<220>

<221> 变体

<222> (12)..(12)

<223> /替换="Pro"

<220>

<221> 变体

[0192]

<222> (13)..(13)

<223> /替换="Ser"

<220>

<221> 变体

<222> (14)..(14)

<223> /替换="Leu"

<220>

<221> 变体

<222> (15)..(15)

<223> /替换="Lys"

<220>

<221> MISC_特征

<222> (1)..(16)

<223> /注释=“序列中给出的变体残基对那些在注释中的不同位置没有偏好”

<400> 342

Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile Ser

1 5 10 15

<210> 343

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<220>

<221> 变体

<222> (4)..(4)

<223> /替换="Met"

<220>

<221> MISC_特征

[0193]

<222> (1)..(5)

<223> /注释=“序列中给出的变体残基对那些在注释中的不同位置没有偏好”

<400> 343

Asp Tyr Tyr Ile Asn

1 5

<210> 344

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<220>

<221> 变体

<222> (12)..(12)

<223> /替换="Ala"

<220>

<221> 变体

<222> (13)..(13)

<223> /替换="Gln"

<220>

<221> 变体

<222> (15)..(15)

<223> /替换="Leu"

<220>

<221> 变体

<222> (16)..(16)

<223> /替换="Gln"

<220>

<221> MISC_特征

<222> (1)..(17)

[0194] <223> /注释=“序列中给出的变体残基对那些在注释中的不同位置没有偏好”

<400> 344

Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 345

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

<220>

<221> 变体

<222> (1)..(1)

<223> /替换="Gln"

<220>

<221> MISC_特征

<222> (1)..(11)

<223> /注释=“序列中给出的变体残基对那些在注释中的不同位置没有偏好”

<400> 345

Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr Ile Ala

1 5 10

<210> 346

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成

肽"

[0195]

<220>

<221> 变体

<222> (6)..(6)

<223> /替换="Glu"

<220>

<221> 变体

<222> (7)..(7)

<223> /替换="Thr"

<220>

<221> MISC_特征

<222> (1)..(7)

<223> /注释=“序列中给出的变体残基对那些在注释中的不同位置没有偏好”

<400> 346

Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

克隆ID	小鼠ID	初步同种型ID	免疫计划（初步-加强）	APRIL 结合 (ELISA, A_{450})		% 受体阻断	
				人 APRIL	小鼠 APRIL	人 APRIL	小鼠 APRIL
01-001	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	0.75	0.09	82.0	<10
01-002	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	0.94	1.67	91.4	<10
01-019	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	0.74	0.08	94.4	<10
01-035	B-001-R		(H-H-H-H)	0.46	0.08	62.7	<10
01-037	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	0.98	0.12	93.8	<10
01-056	B-001-R		(H-H-H-H)	1.43	0.64	93.5	<10
01-059	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	0.97	0.13	92.7	<10
01-062	B-001-R		(H-H-H-H)	2.02	0.19	62.3	<10
01-063	B-001-R		(H-H-H-H)	2.15	0.58	61.3	<10
01-064	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	2.12	0.71	12.8	<10
01-077	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	1.08	0.08	16.4	<10
01-079	B-001-R		(H-H-H-H)	0.33	0.07	12.1	<10
01-081	B-001-R	IgG2b	(H-H-H-H)	1.55	0.28	93.9	<10
01-086	B-001-R	IgG2b	(H-H-H-H)	1.88	0.67	70.7	<10
01-089	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	1.06	0.15	94.6	<10
01-093	B-001-R		(H-H-H-H)	0.49	0.08	14.5	<10
01-097	B-001-R		(H-H-H-H)	2.43	1.30	13.1	<10
01-099	B-001-R		(H-H-H-H)	2.45	0.47	12.1	<10
01-100	B-001-R		(H-H-H-H)	2.20	0.27	16.2	<10
01-101	B-001-R	IgG2b	(H-H-H-H)	1.12	0.37	50.1	<10
01-102	B-001-R		(H-H-H-H)	1.87	0.70	22.5	<10
01-103	B-001-R		(H-H-H-H)	2.43	2.02	14.9	<10
01-104	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	1.86	2.33	20.6	<10
01-105	B-001-R	IgG2b	(H-H-H-H)	1.34	0.51	79.3	14.7
01-107	B-001-R		(H-H-H-H)	2.20	0.30	46.6	<10
01-109	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	1.14	0.13	93.4	<10
01-110	B-001-R		(H-H-H-H)	1.34	0.13	14.3	<10
01-111	B-001-R	IgG2a	(H-H-H-H)	2.50	1.31	13.0	<10
01-114	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	1.26	0.14	92.0	<10
01-115	B-001-R	IgG2a	(H-H-H-H)	1.66	0.22	71.7	<10
01-117	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	0.89	0.94	93.4	<10
01-118	B-001-R		(H-H-H-H)	1.55	0.85	93.6	<10

图1A

克隆ID	小鼠ID	初步同种型ID	免疫计划（初步-加强）	APRIL 结合 (ELISA, A_{450})		% 受体阻断	
				人 APRIL	小鼠 APRIL	人 APRIL	小鼠 APRIL
01-119	B-001-R	IgG2a	(H-H-H-H)	1.17	0.43	94.5	<10
01-120	B-001-R	IgG2a	(H-H-H-H)	1.98	0.26	74.6	<10
01-121	B-001-R	IgG2a	(H-H-H-H)	2.02	0.31	88.1	<10
01-123	B-001-R		(H-H-H-H)	0.75	0.12	11.7	<10
01-124	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	1.53	0.21	94.6	<10
01-125	B-001-R	IgG2a	(H-H-H-H)	1.97	0.15	14.6	<10
01-126	B-001-R		(H-H-H-H)	1.93	0.22	14.8	<10
01-128	B-001-R		(H-H-H-H)	1.65	0.19	21.8	<10
01-133	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	2.25	0.37	20.1	<10
01-135	B-001-R	IgG3	(H-H-H-H)	2.39	0.74	57.5	<10
01-136	B-001-R	IgG2b	(H-H-H-H)	2.42	0.40	18.1	15.9
01-137	B-001-R		(H-H-H-H)	2.16	0.19	12.8	<10
01-140	B-001-R		(H-H-H-H)	1.96	0.26	74.3	<10
01-143	B-001-R	IgG2b	(H-H-H-H)	2.33	0.34	<10	54.9
01-144	B-001-R	IgG2a	(H-H-H-H)	2.36	0.52	<10	12.1
01-147	B-001-R		(H-H-H-H)	1.57	0.49	74.3	<10
01-148	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	2.38	0.78	94.2	<10
01-152	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	2.37	0.38	92.5	<10
01-153	B-001-R		(H-H-H-H)	1.29	0.21	92.8	<10
01-154	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	2.52	0.70	29.6	<10
02-009	B-002-L	IgM	(M-M-M-H-M)	3.04	0.06	96.4	19.2
02-011	B-002-L	IgG1	(M-M-M-H-M)	0.21	0.07	15.1	<10
02-016	B-002-L	IgM	(M-M-M-H-M)	0.06	0.18	18.8	26.5
02-024	B-002-L	IgM	(M-M-M-H-M)	1.64	0.06	23.1	<10
02-029	B-002-L	IgM	(M-M-M-H-M)	1.88	0.06	12.5	<10
02-033	B-002-L	IgM	(M-M-M-H-M)	2.40	0.22	25.9	29.1
02-046	B-002-L	IgM	(M-M-M-H-M)	2.80	0.09	82.0	<10
02-069	B-002-L	IgM	(M-M-M-H-M)	1.47	1.60	<10	17.1
02-075	B-002-L	IgG1	(M-M-M-H-M)	0.06	0.78	5.2	30.2
02-086	B-002-L	IgG2a	(M-M-M-H-M)	2.49	0.11	<10	26.9
02-111	B-003-O	IgG1	(H-H-H-M-H)	2.98	2.17	80.1	67.6
02-115	B-003-O	IgM	(H-H-H-M-H)	0.07	0.39	25.1	40.0

图1B

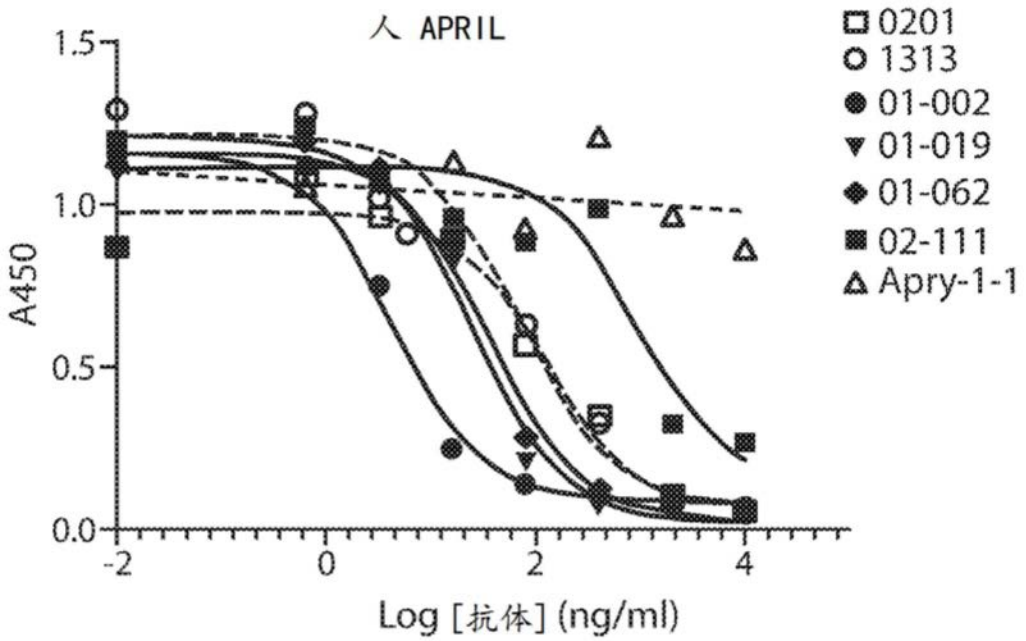
人 APRIL
0201
1313
01-002
01-019
01-062
02-111
Apry-1-1
A450
1.5
1.0
0.5
0.0
-2
0
2
4
Log [抗体] (ng/ml)

图2A

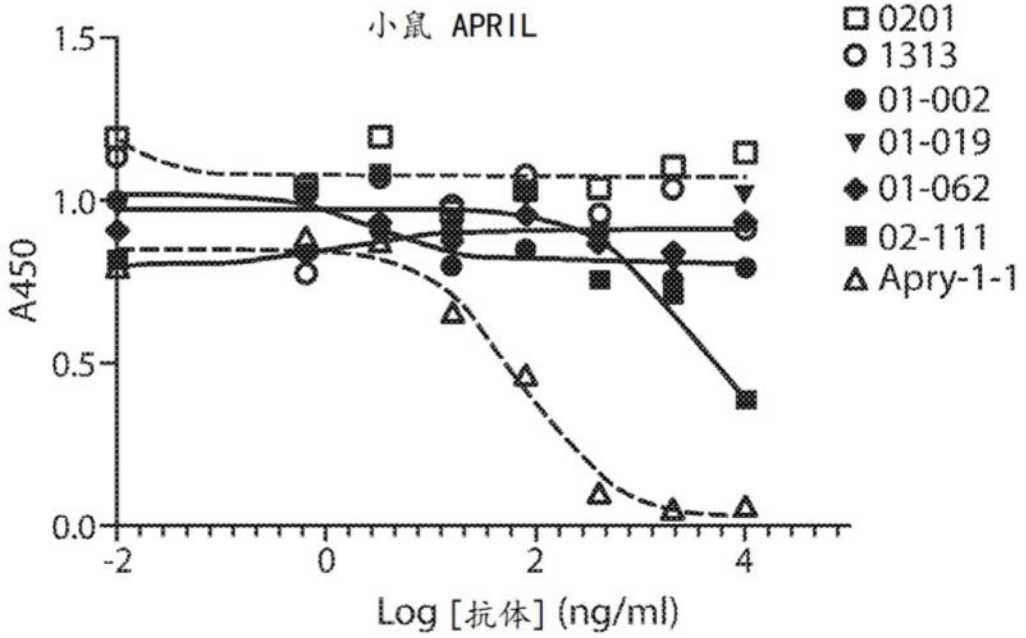
小鼠 APRIL
0201
1313
01-002
01-019
01-062
02-111
Apry-1-1
A450
1.5
1.0
0.5
0.0
-2
0
2
4
Log [抗体] (ng/ml)

图2B

克隆ID	结合 (大约 EC_{50}) ng/mL		受体阻断 (大约 IC_{50}) ng/mL	
	人 APRIL	小鼠 APRIL	小鼠 APRIL	小鼠 APRIL
01-002	10.1	46.6	4.2	>10000
01-019	16	>10000	25.2	--
01-062	51.8	314.8	36.3	--
01-081	22	--	13	--
01-105	16	>10000	512	>10000
01-115	50	--	62	--
01-117	23.3	2203	23.4	--
01-119	31	3974	28	--
01-135	113	>10000	315	--
01-144	100	>10000	>10000	--
02-111	35	706	932	2530
0201	10.4	--	204	--
1313	15.9	--	69.5	--
Apry-1-1	--	70.5	--	15.1

图3

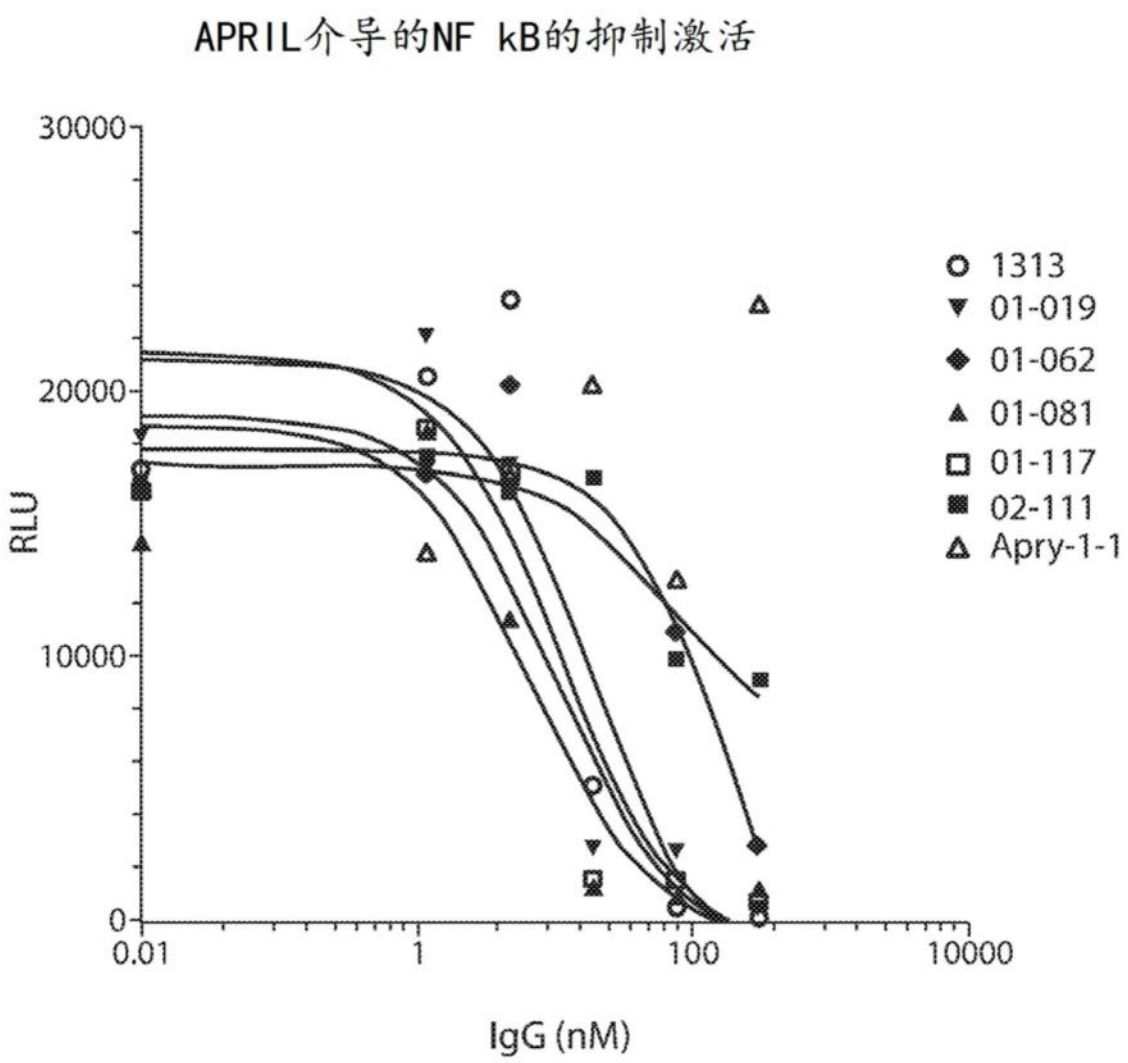
APRIL介导的NF kB的抑制激活
30000
20000
10000
0
RLU
0.01
1
100
10000
IgG (nM)
1313
01-019
01-062
01-081
01-117
02-111
Apry-1-1

图4

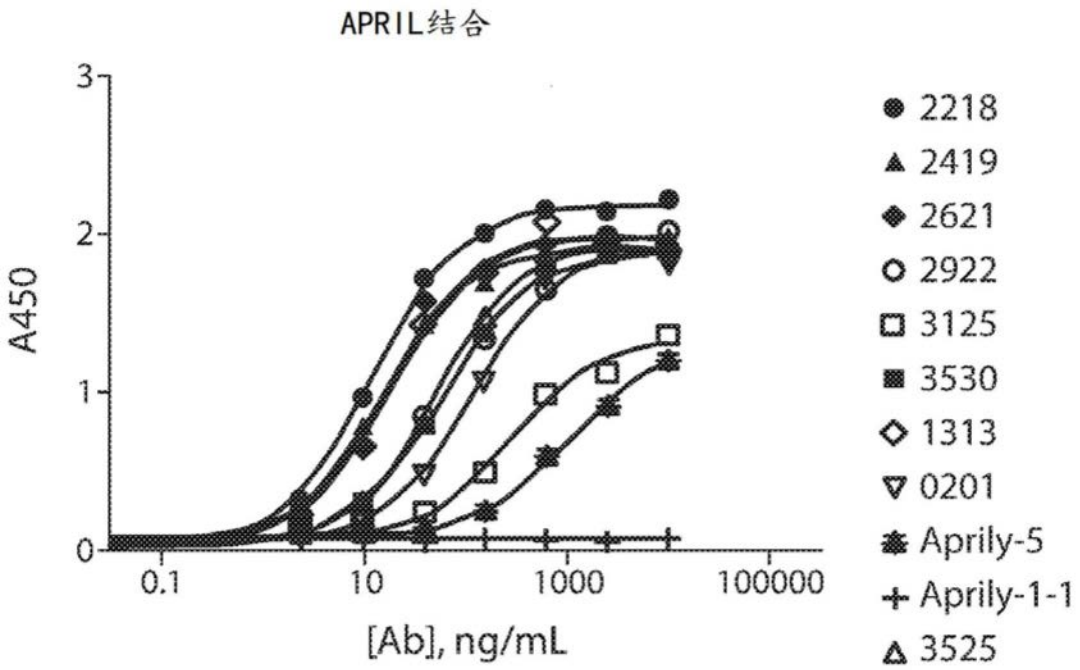

图5

Ab	EC_{50} (ng/mL)	EC_{50} (nM)	R^2
2218	12.64	0.085	1.00
2419	16.62	0.112	1.00
2621	14.31	0.097	0.99
2922	71.33	0.482	0.99
3125	281.5	1.902	0.99
3530	58.05	0.392	1.00
3525	53.45	0.361	1.00
1313	18.24	0.123	0.99
0201	118.2	0.799	0.99
Aprily-5	968.9	6.547	0.99
Apry-1-1	--	--	0.39

图6

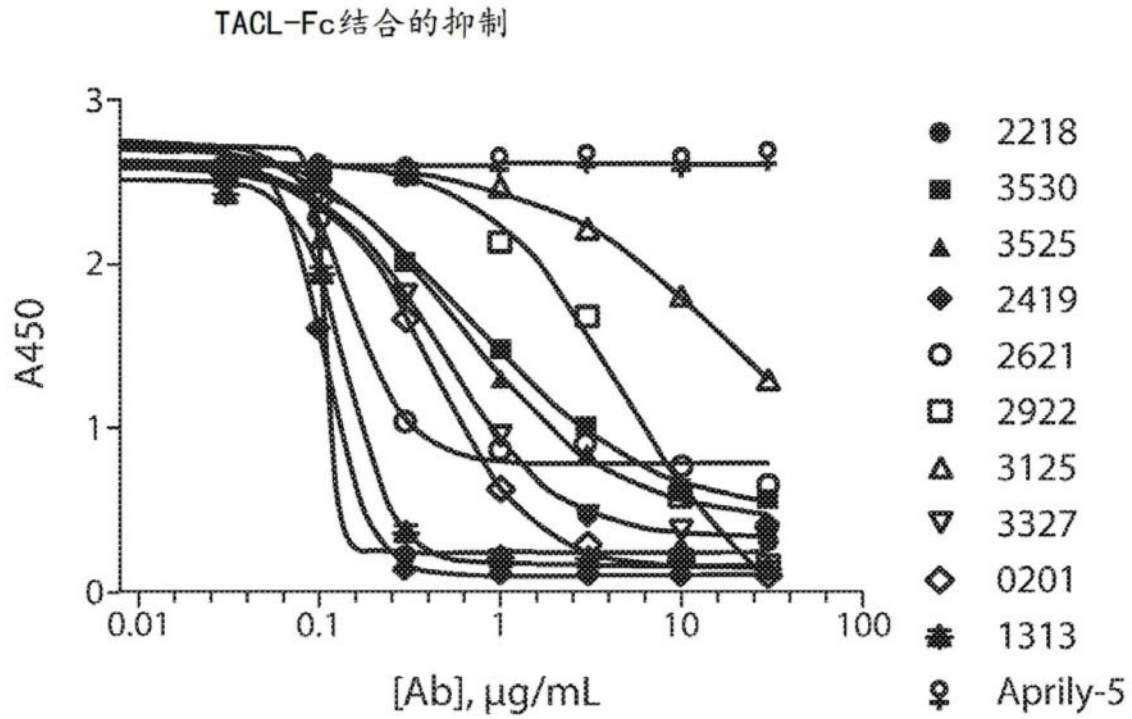
TACL-Fc结合的抑制
A450
[Ab], μg/mL
0.01
0.1
1
10
100
0
1
2
3
2218
3530
3525
2419
2621
2922
3125
3327
0201
1313
Aprily-5

图7

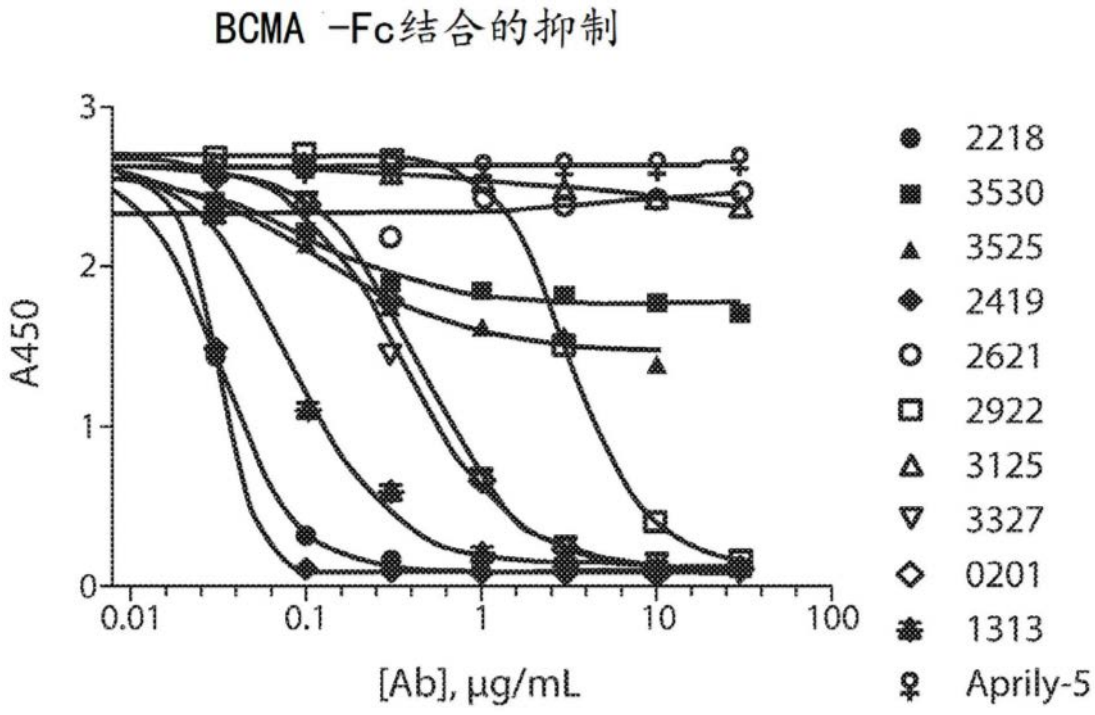
BCMA -Fc结合的抑制
A450
[Ab], μg/mL
0.01
0.1
1
10
100
0
1
2
3
2218
3530
3525
2419
2621
2922
3125
3327
0201
1313
Aprily-5

图8

	TACI-Fc			BCMA-Fc		
Ab	IC_{50} (nM)	R^2	% 抑制	IC_{50} (nM)	R^2	% 抑制
2218	0.74	1.00	91	0.22	1.00	100
3530	4.95	1.00	81	0.68	0.99	35
3525	4.05	1.00	86	0.85	0.99	48
2419	0.74	1.00	99	0.22	1.00	100
2621	1.00	0.99	79	--	0.10	0
2922	31.64	1.00	97	21.96	1.00	97
3125	112.97	1.00	52	--	0.99	<10
3327	3.16	1.00	89	2.35	1.00	99
0201	2.85	1.00	99	3.14	1.00	99
1313	0.95	1.00	96	0.55	0.99	99
Aprily-5	NA	0.54	0	--	0.39	0

图9

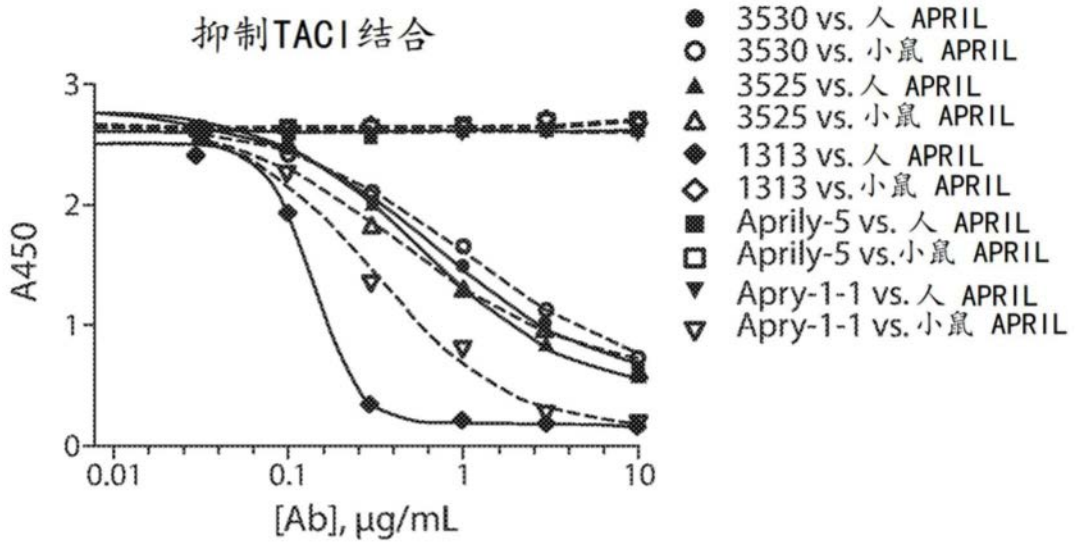

图10A

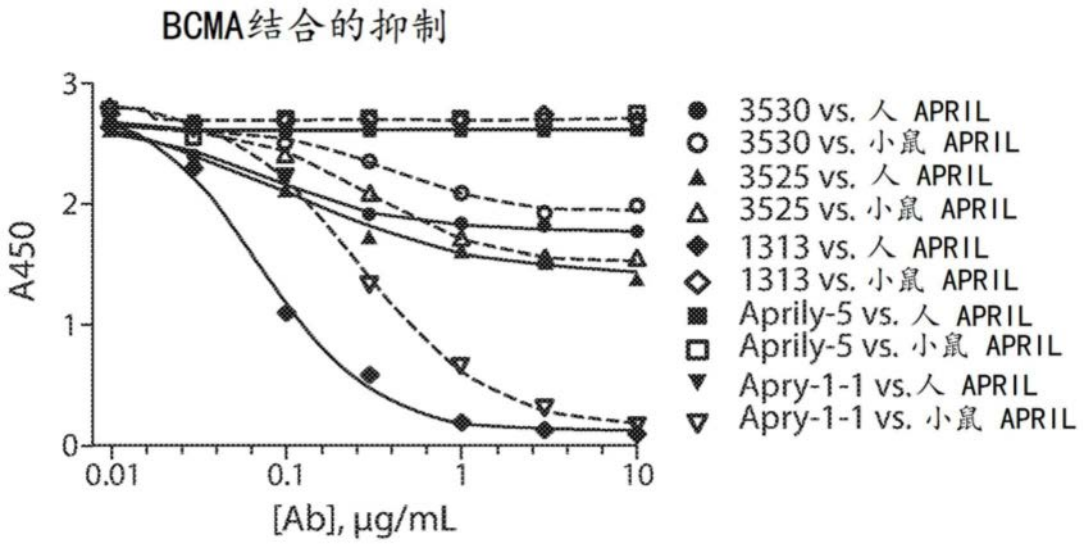
BCMA结合的抑制
A450
[Ab], μg/mL
3530 vs. 人 APRIL
3530 vs. 小鼠 APRIL
3525 vs. 人 APRIL
3525 vs. 小鼠 APRIL
1313 vs. 人 APRIL
1313 vs. 小鼠 APRIL
Aprily-5 vs. 人 APRIL
Aprily-5 vs. 小鼠 APRIL
Apry-1-1 vs.人 APRIL
Apry-1-1 vs. 小鼠 APRIL

图10B

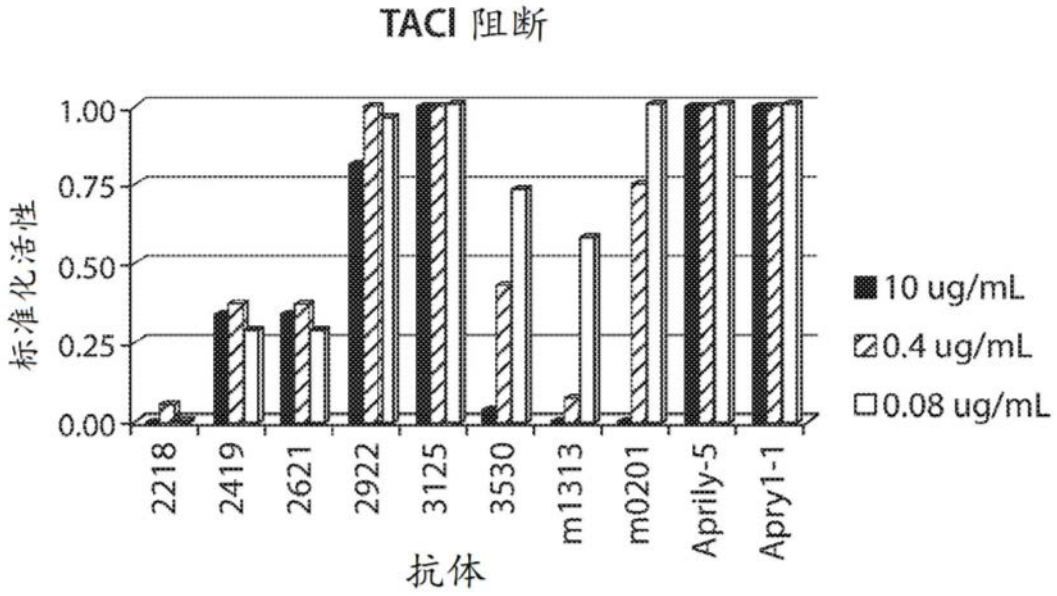
TACI 阻断
标准化活性
抗体
10 ug/mL
0.4 ug/mL
0.08 ug/mL
2218
2419
2621
2922
3125
3530
m1313
m0201
Aprily-5
Apry1-1

图11A

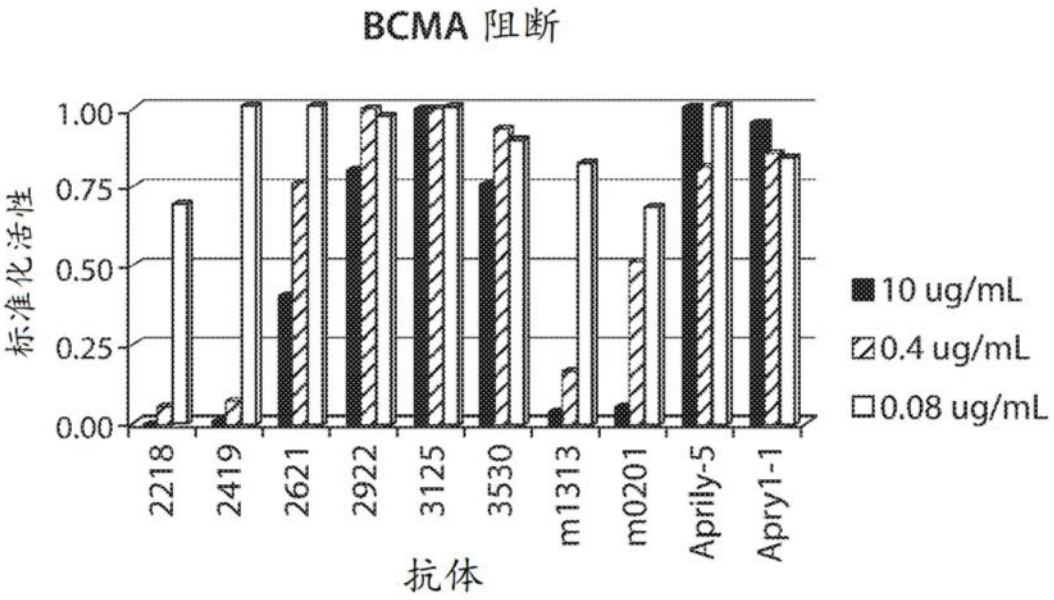
BCMA 阻断
标准化活性
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
10 ug/mL
0.4 ug/mL
0.08 ug/mL
2218
2419
2621
2922
3125
3530
m1313
m0201
Aprily-5
Apry1-1
抗体

图11B

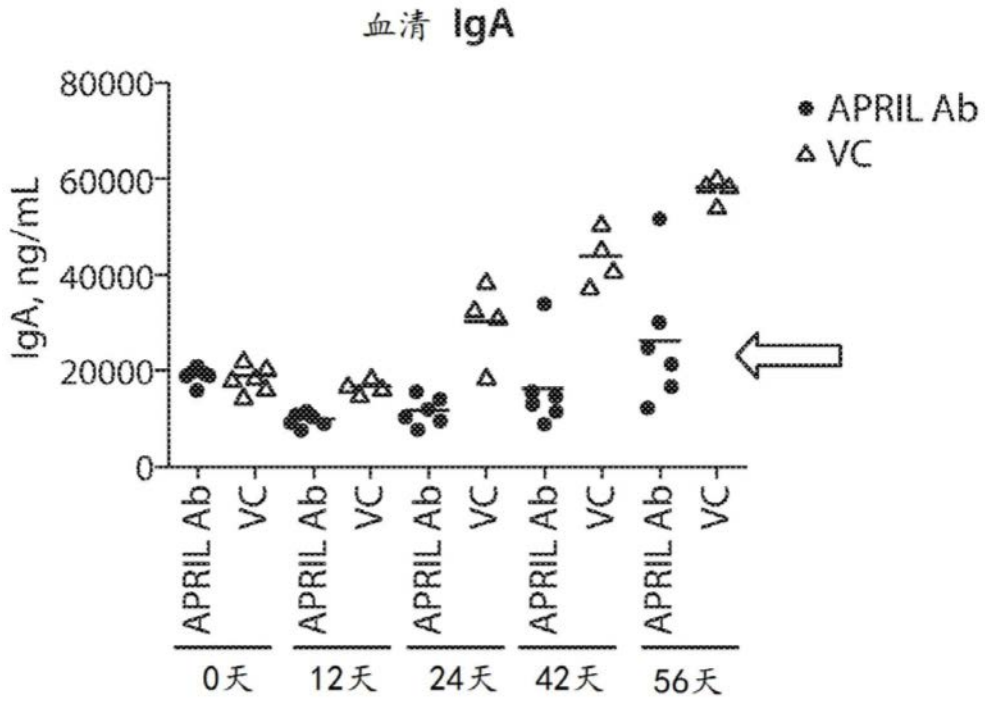
血清 IgA
IgA, ng/mL
80000
60000
40000
20000
0
APRIL Ab
VC
0天
12天
24天
42天
56天

图12A

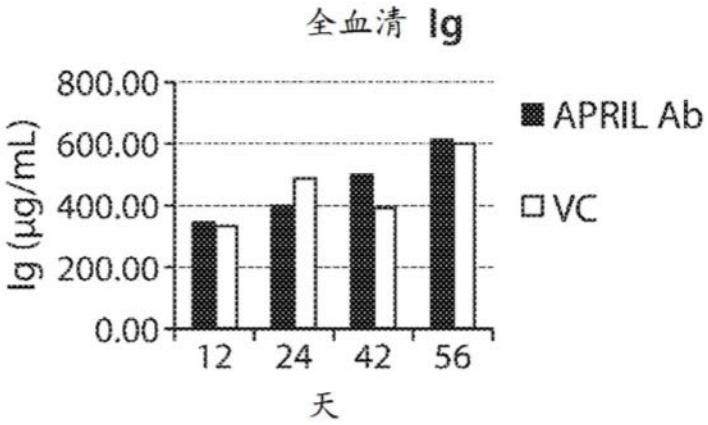
全血清 Ig
800.00
600.00
400.00
200.00
0.00
Ig (μg/mL)
12
24
42
56
天
APRIL Ab
VC

图12B

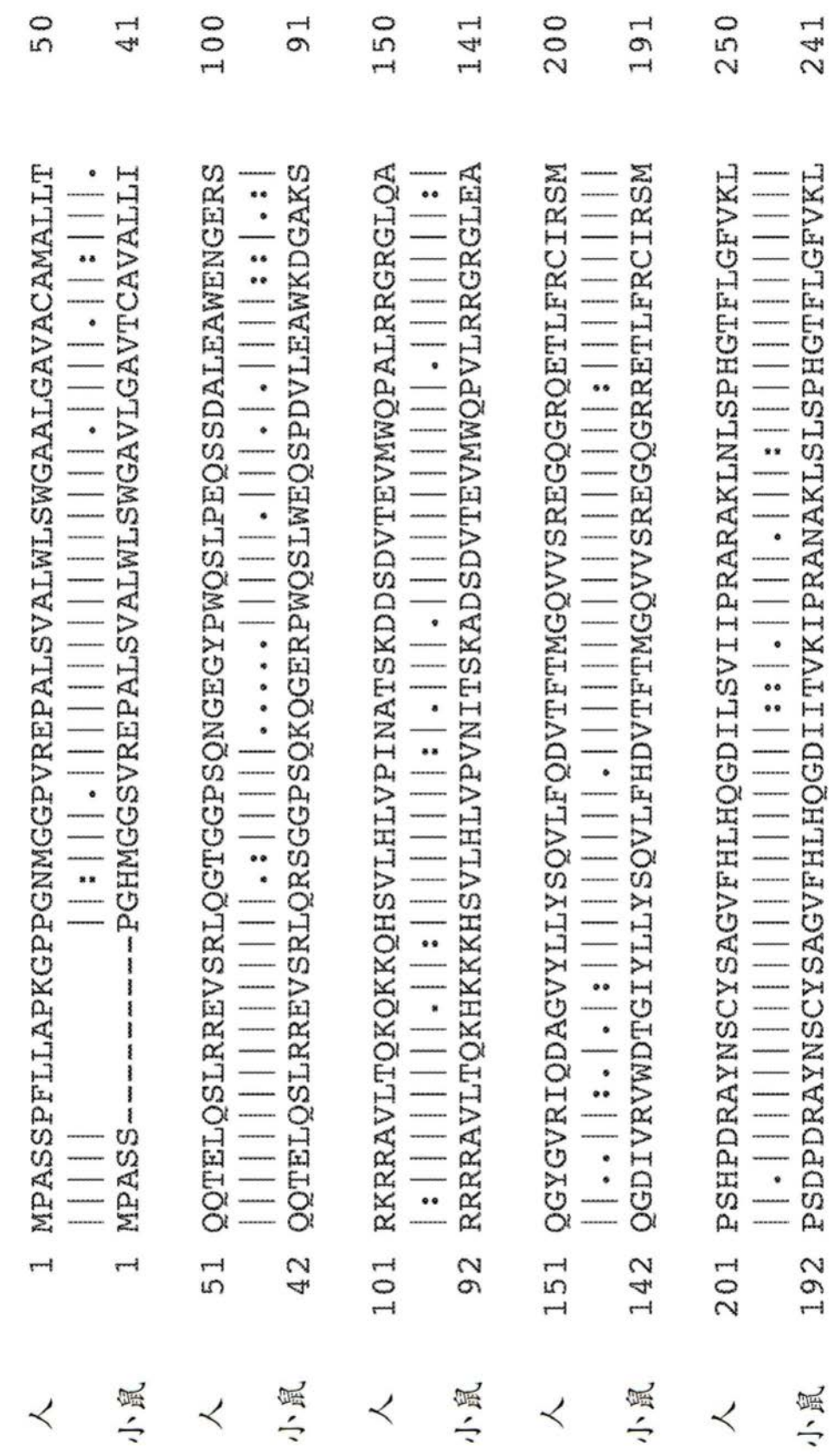
人 1 MPASSPFLLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALLT 50
小鼠 1 MPASS----------PGHMGGSVREPALSVALWLSWGAVLGAVTCAVALLI 41
人 51 QQTELQSLRREVSRLQGTGGPSQNGEGYPWQSLPEQSSDALEAWENGERS 100
小鼠 42 QQTELQSLRREVSRLQRSGGPSQKQGERPWQSLWEQSPDVLEAWKDGAKS 91
人 101 RKRRAVLTQKQKKQHSVLHLVPINATSKDDSDVTEVMWQPALRRGRGLQA 150
小鼠 92 RRRRAVLTQKHKKKHSVLHLVPVNITSKADSDVTEVMWQPVLRRGRGLEA 141
人 151 QGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSM 200
小鼠 142 QGDIVRVWDTGIYLLYSQVLFHDVTFTMGQVVSREGQGRRETLFRCIRSM 191
人 201 PSHPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGFVKL 250
小鼠 192 PSDPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDIITVKIPRANAKLSLSPHGTFLGFVKL 241

图13

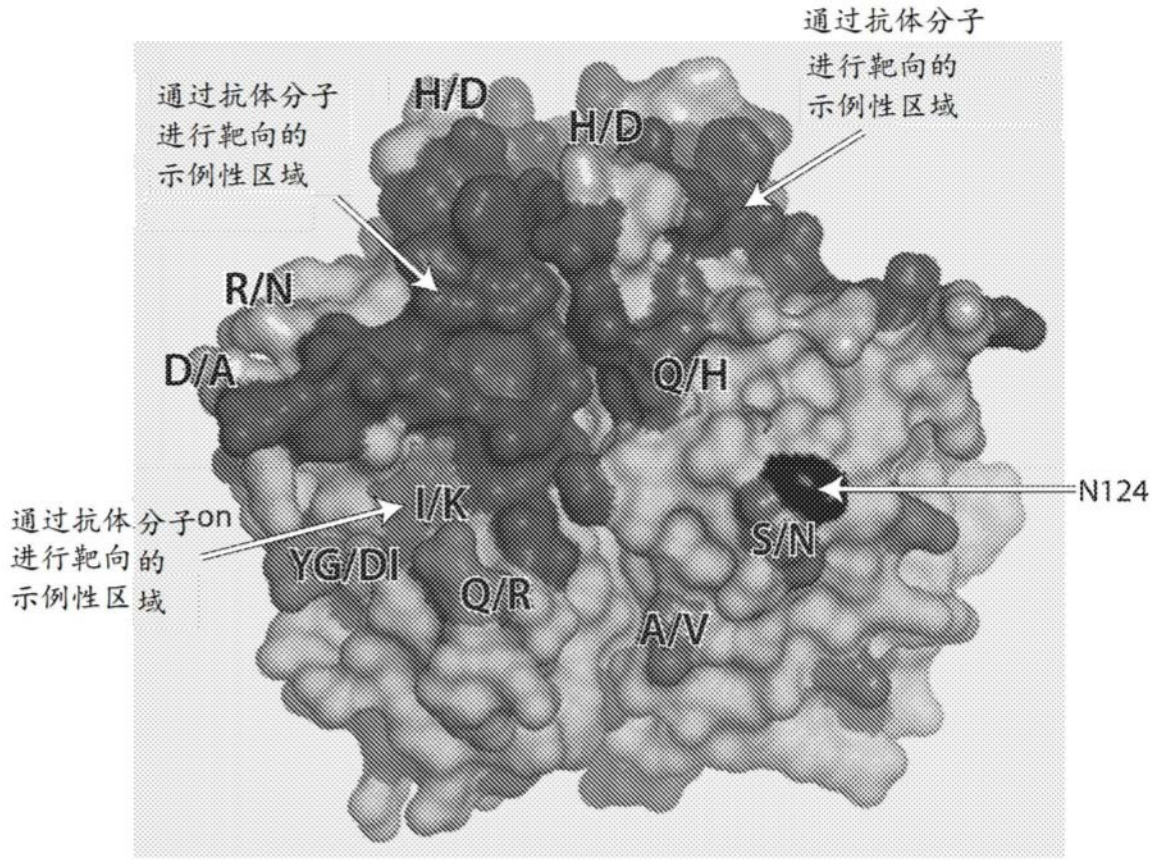
通过抗体分子
进行靶向的
示例性区域
通过抗体分子
进行靶向的
示例性区域
H/D
H/D
R/N
D/A
Q/H
N124
通过抗体分子on
进行靶向的
示例性区域
I/K
YG/DI
Q/R
S/N
A/V

图14

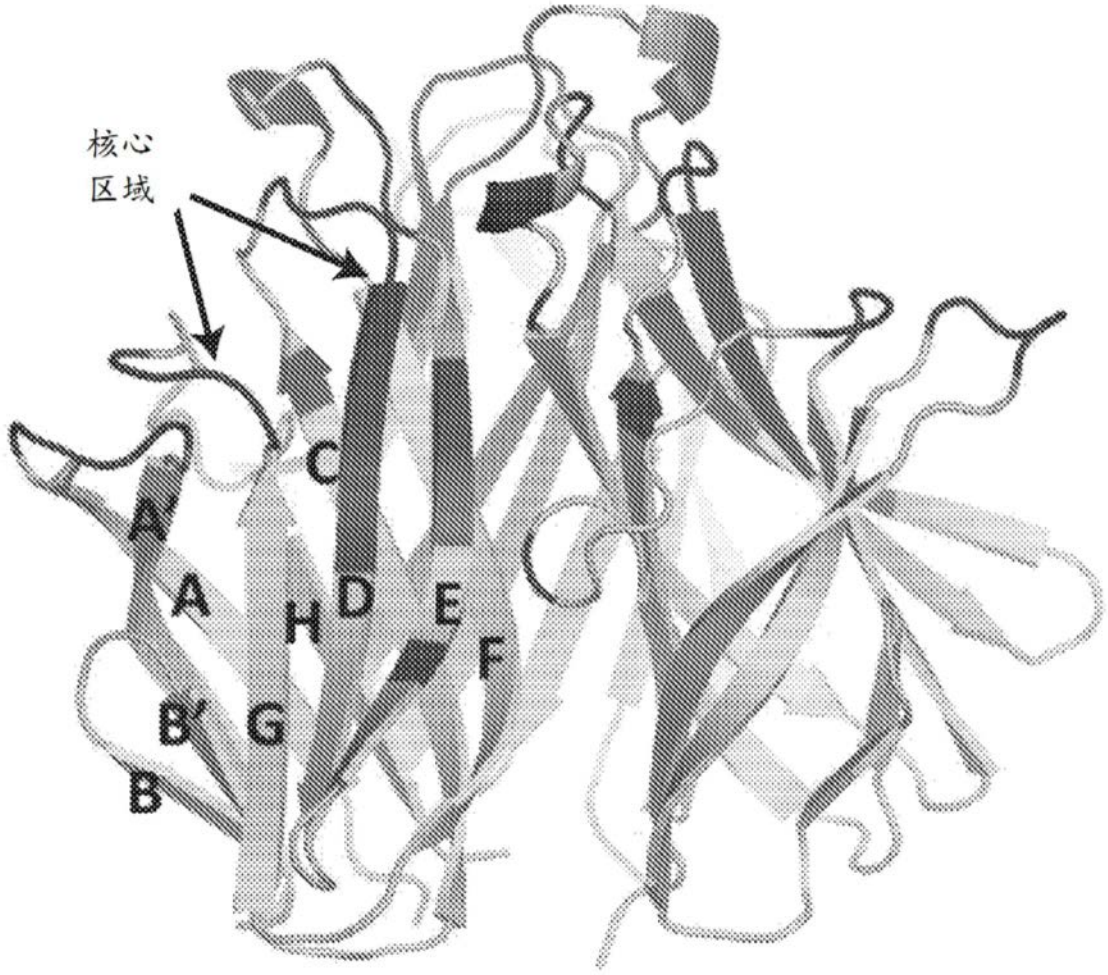

图15

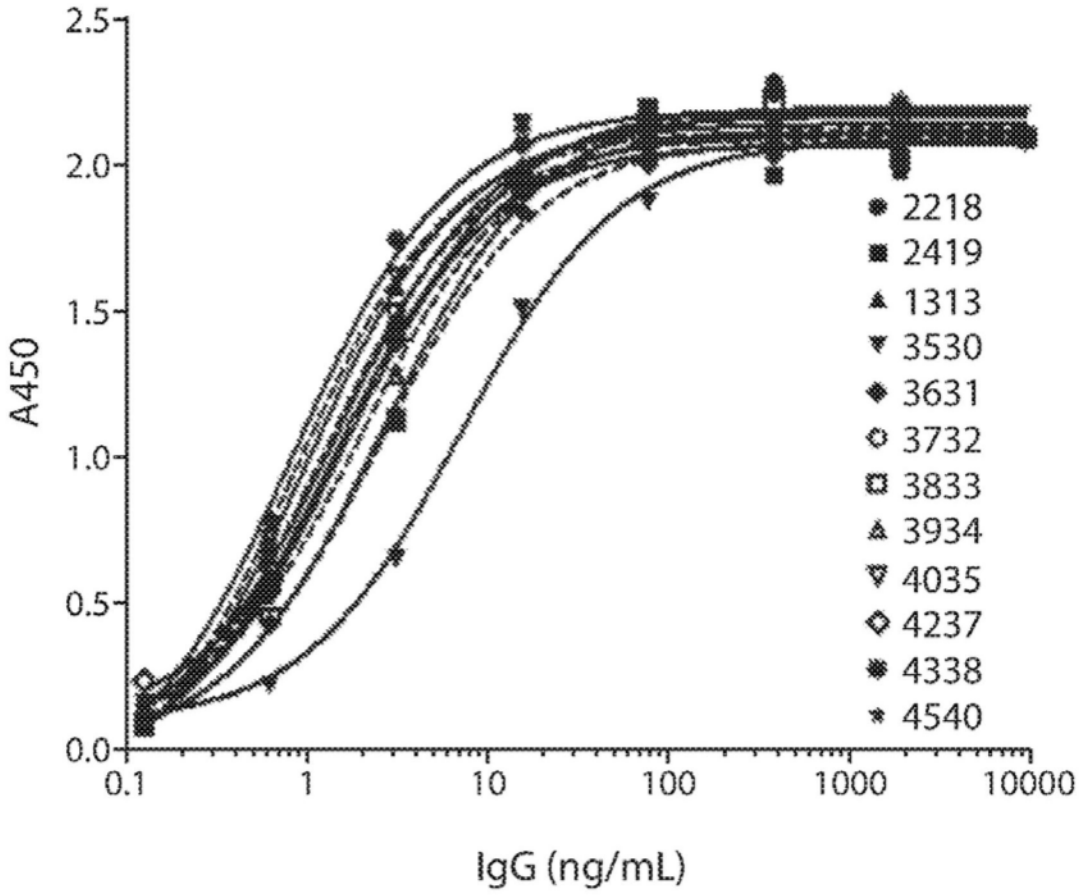
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
A450
0.1
1
10
100
1000
10000
IgG (ng/mL)
2218
2419
1313
3530
3631
3732
3833
3934
4035
4237
4338
4540

图16

抗体 ID	IC_{50} (pM)	R^2
2218	5.0	0.994
2419	8.7	0.995
1313	6.1	0.986
3530	48.9	0.997
3631	16.6	0.998
3732	7.2	0.997
3833	17.5	0.995
3934	10.1	0.989
4035	5.1	0.994
4237	12.6	0.996
4338	9.2	0.993
4540	12.9	0.997

图17

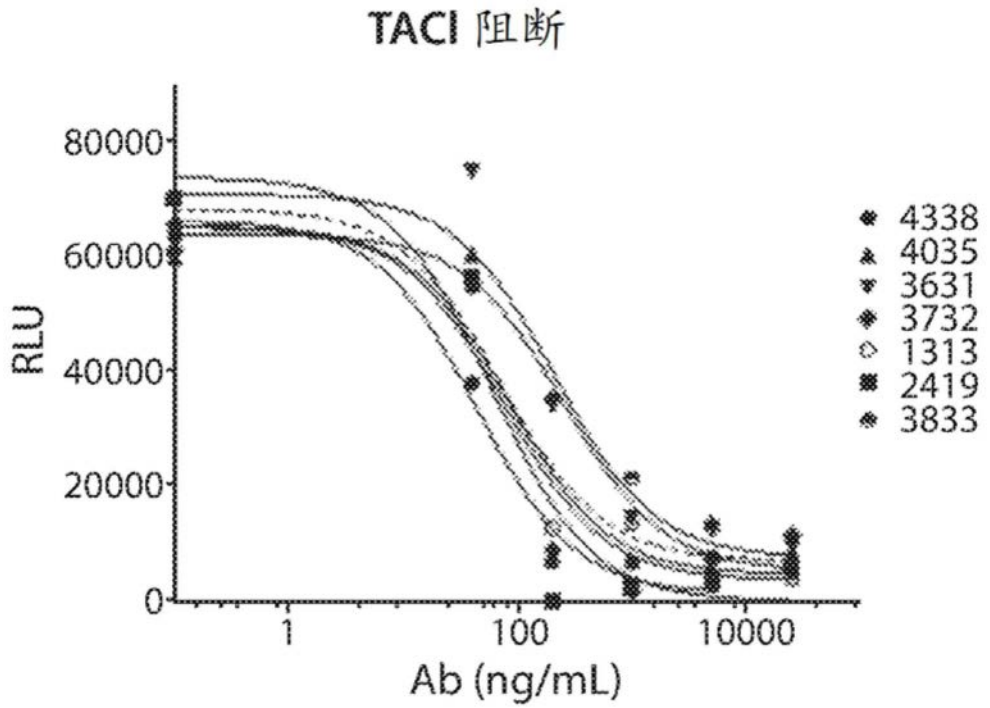

图18A

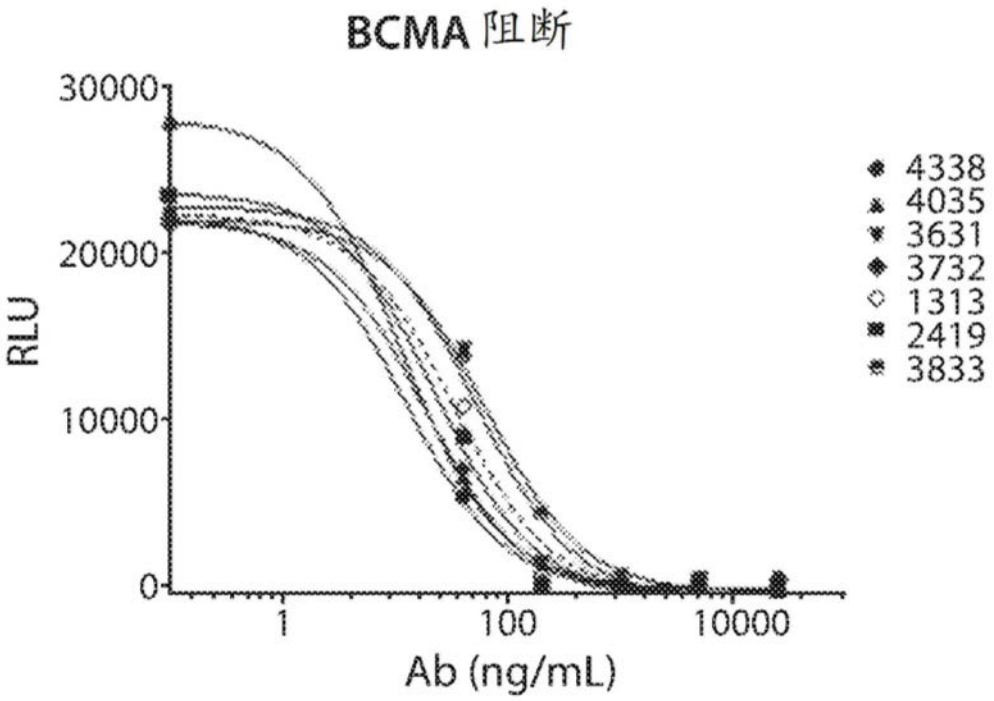
BCMA 阻断
30000
20000
10000
0
RLU
1
100
10000
Ab (ng/mL)
4338
4035
3631
3732
1313
2419
3833

图18B

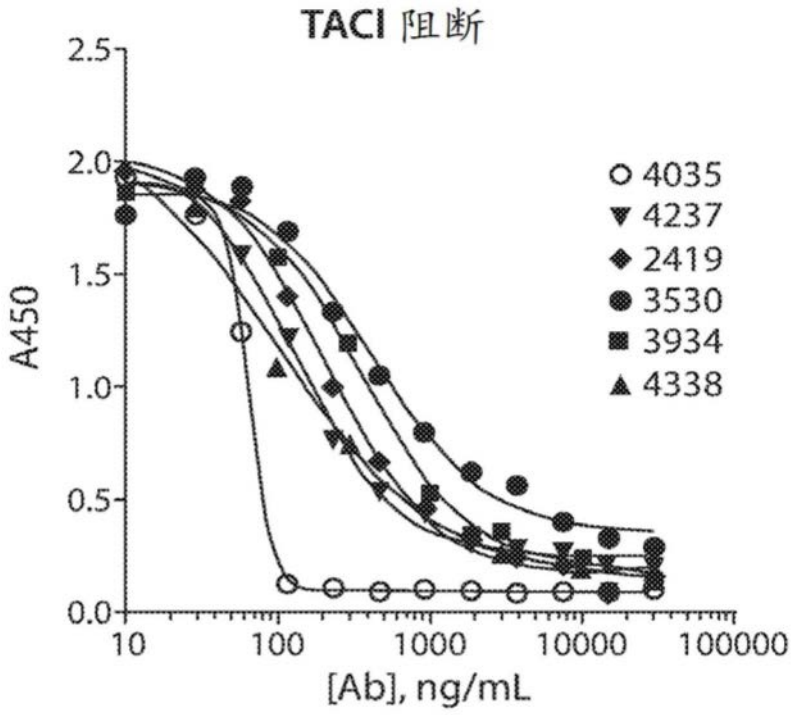
TACI 阻断
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
A450
10
100
1000
10000
100000
[Ab], ng/mL
4035
4237
2419
3530
3934
4338

图19A

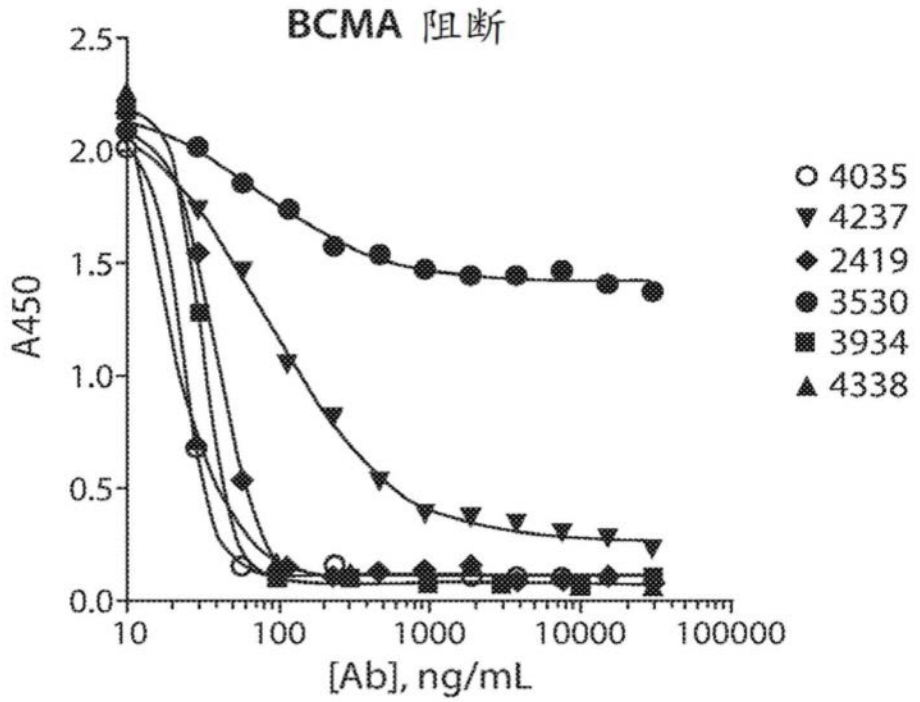

图19B

	TACI-Fc			BCMA-Fc		
Ab	IC_{50} (nM)	R^2	% 抑制	IC_{50} (nM)	R^2	% 抑制
3833	2.25	1.00	72	2.70	1.00	96
4540	1.01	0.93	65	0.66	1.00	98
4035	0.44	1.00	100	0.16	1.00	99
4237	0.90	1.00	95	0.56	1.00	93
2419	1.44	1.00	97	0.27	1.00	100
2218	0.98	0.89	40	0.31	1.00	99
3530	2.90	0.99	89	0.48	0.99	37
3631	0.27	0.98	63	0.48	1.00	100
3732	--	--	--	0.22	1.00	100
3934	2.43	0.99	96	0.21	1.00	98
4338	0.71	0.99	97	0.07	1.00	99
1313	1.55	0.90	69	1.29	1.00	98

图20

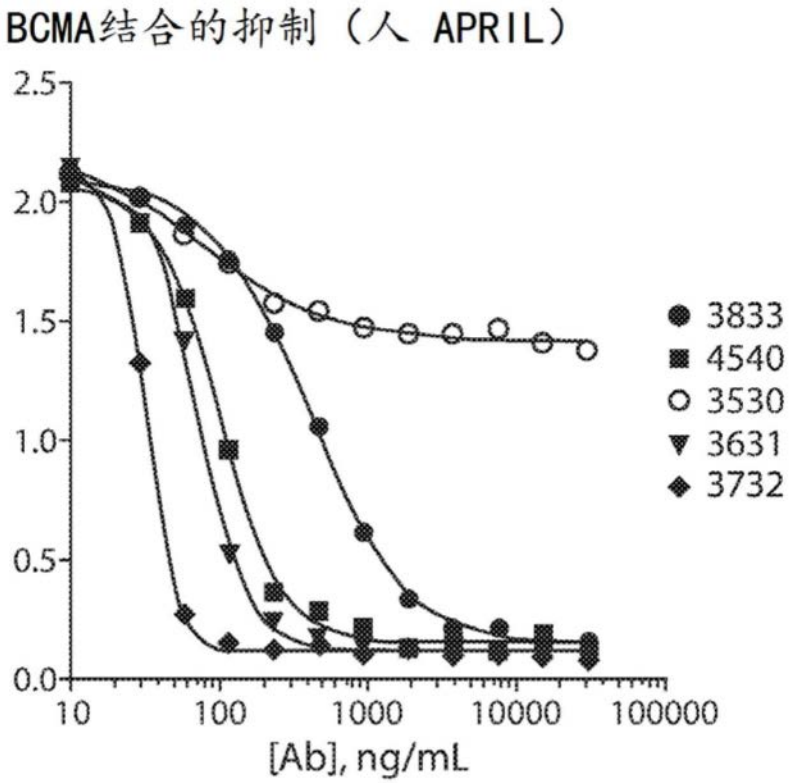
BCMA结合的抑制（人 APRIL）
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
10
100
1000
10000
100000
[Ab], ng/mL
3833
4540
3530
3631
3732

图21A

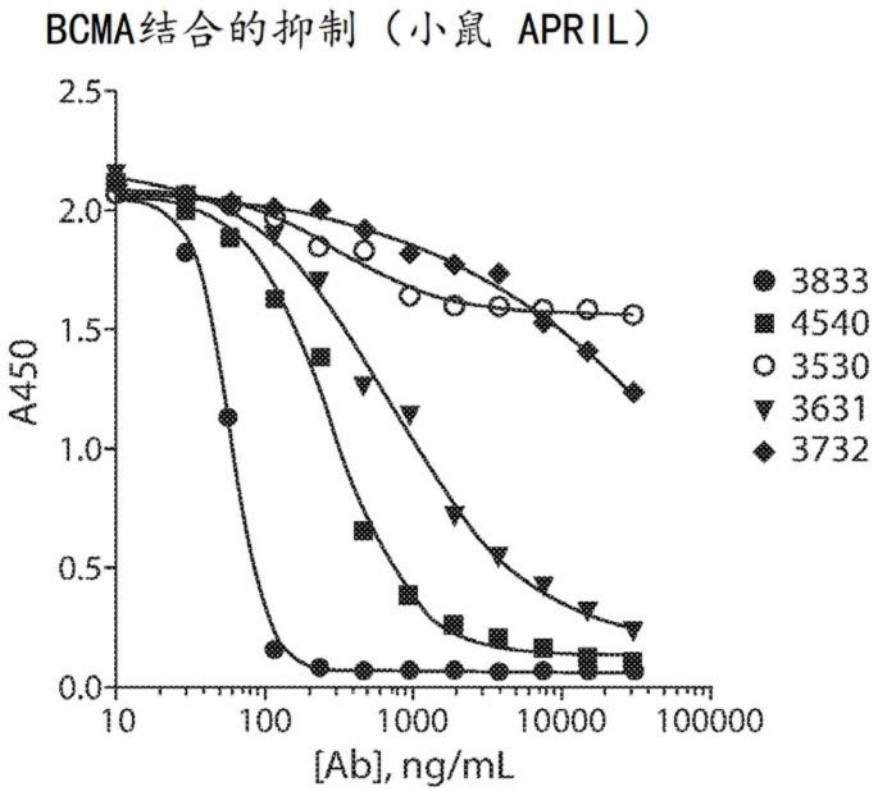
BCMA结合的抑制（小鼠 APRIL）
A450
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
10
100
1000
10000
100000
[Ab], ng/mL
3833
4540
3530
3631
3732

图21B

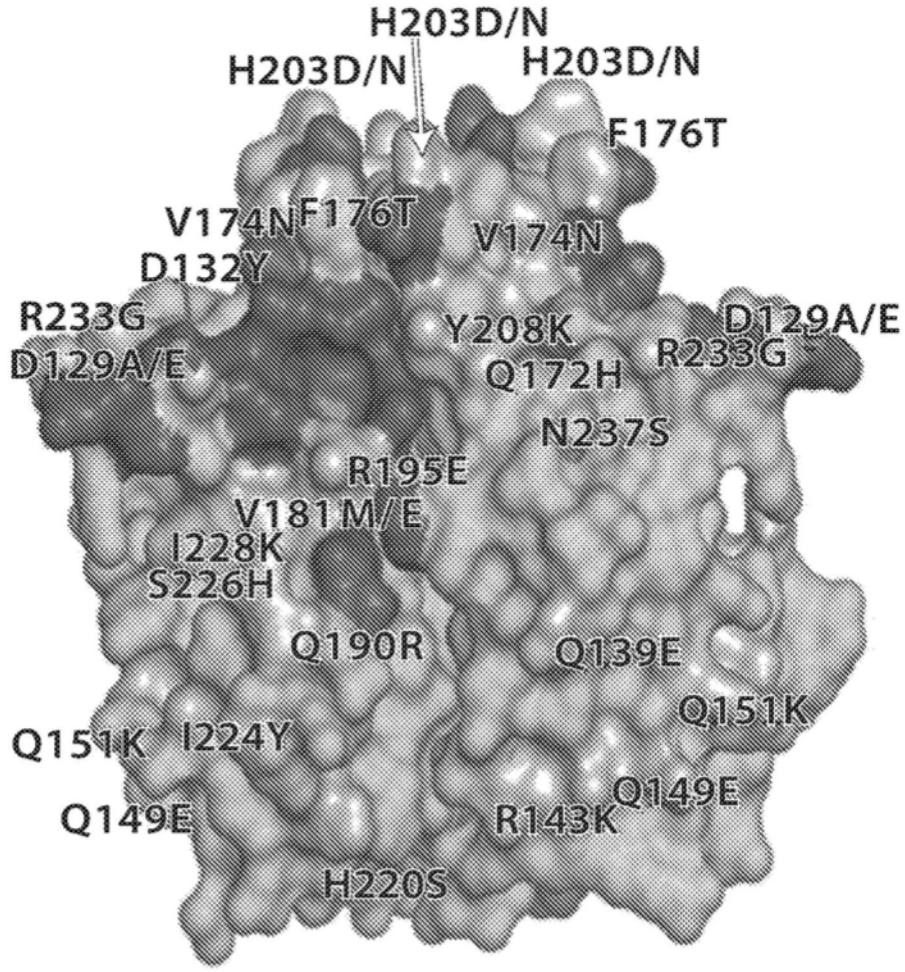
H203D/N
H203D/N
H203D/N
F176T
V174N
F176T
V174N
D132Y
R233G
Y208K
D129A/E
D129A/E
R233G
Q172H
N237S
R195E
V181M/E
I228K
S226H
Q190R
Q139E
Q151K
Q151K
I224Y
Q149E
Q149E
R143K
H220S

图22

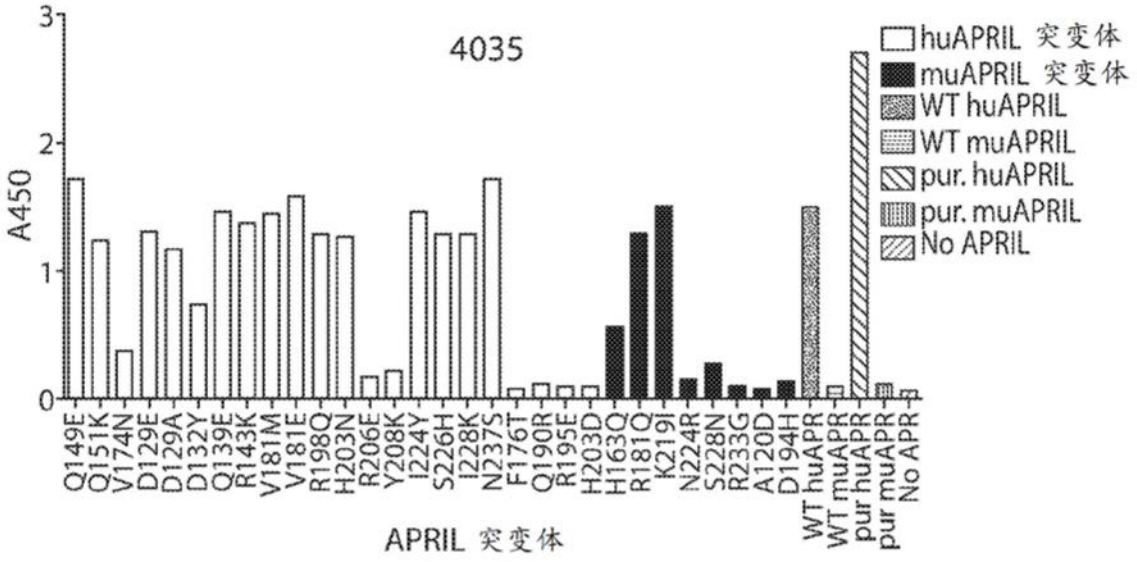
4035
A450
3
2
1
0
huAPRIL 突变体
muAPRIL 突变体
WT huAPRIL
WT muAPRIL
pur. huAPRIL
pur. muAPRIL
No APRIL
Q149E
Q151K
V174N
D129E
D129A
D132Y
Q139E
R143K
V181M
V181E
R198Q
H203N
R206E
Y208K
I224Y
S226H
I228K
N237S
F176T
Q190R
R195E
H203D
H163Q
R181Q
K219I
N224R
S228N
R233G
A120D
D194H
WT huAPR
WT muAPR
pur huAPR
pur muAPR
No APR
APRIL 突变体

图23A

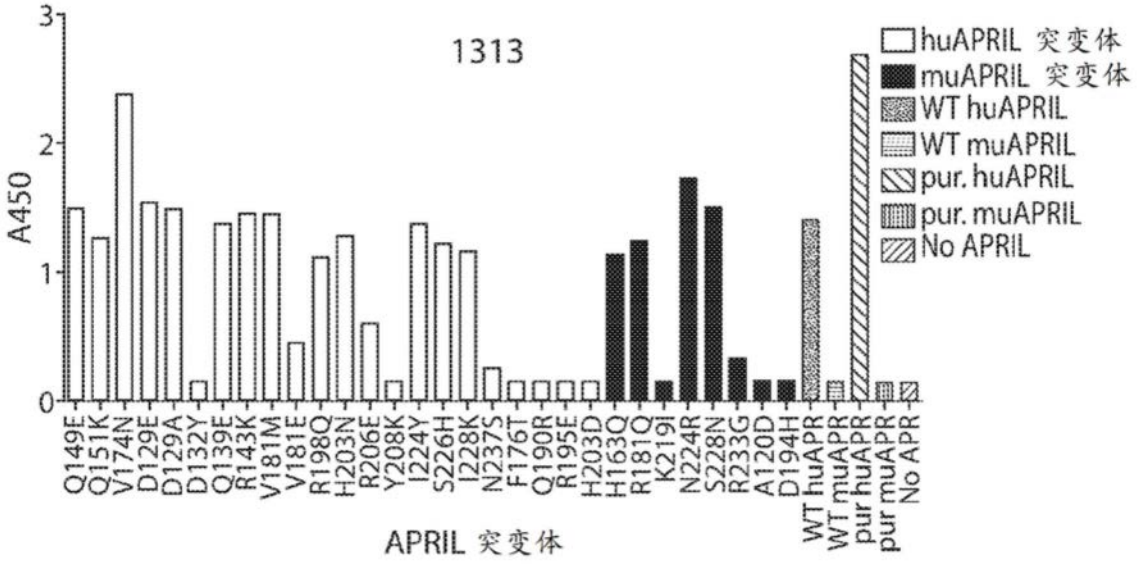
1313
A450
APRIL 突变体
huAPRIL 突变体
muAPRIL 突变体
WT huAPRIL
WT muAPRIL
pur. huAPRIL
pur. muAPRIL
No APRIL
Q149E
Q151K
V174N
D129E
D129A
D132Y
Q139E
R143K
V181M
V181E
R198Q
H203N
R206E
Y208K
I224Y
S226H
I228K
N237S
F176T
Q190R
R195E
H203D
H163Q
R181Q
K219I
N224R
S228N
R233G
A120D
D194H
WT huAPR
WT muAPR
pur huAPR
pur muAPR
No APR

图23B

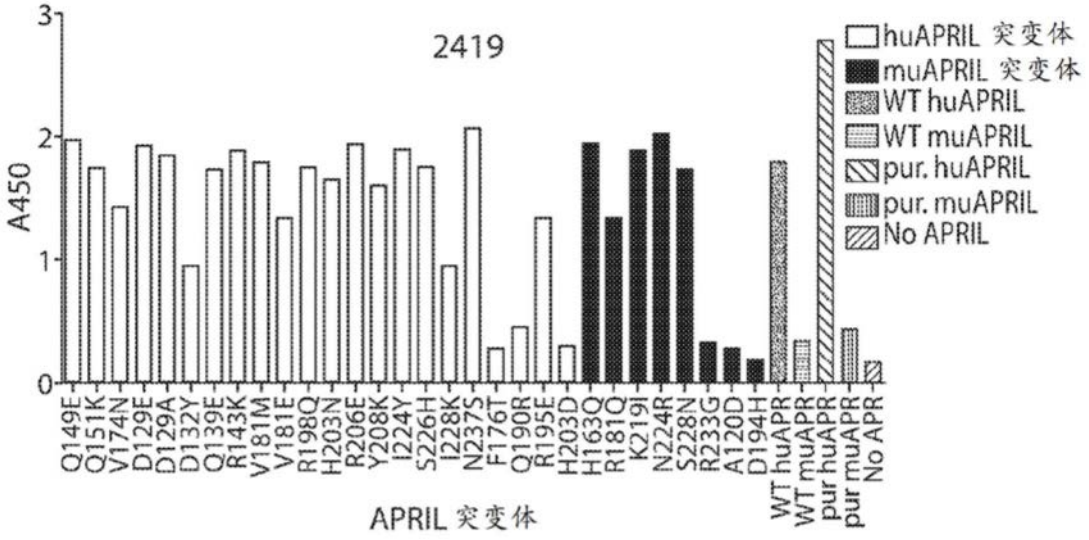
2419
A450
APRIL 突变体
huAPRIL 突变体
muAPRIL 突变体
WT huAPRIL
WT muAPRIL
pur. huAPRIL
pur. muAPRIL
No APRIL
Q149E
Q151K
V174N
D129E
D129A
D132Y
Q139E
R143K
V181M
V181E
R198Q
H203N
R206E
Y208K
I224Y
S226H
I228K
N237S
F176T
Q190R
R195E
H203D
H163Q
R181Q
K219I
N224R
S228N
R233G
A120D
D194H
WT huAPR
WT muAPR
pur huAPR
pur muAPR
No APR

图24A

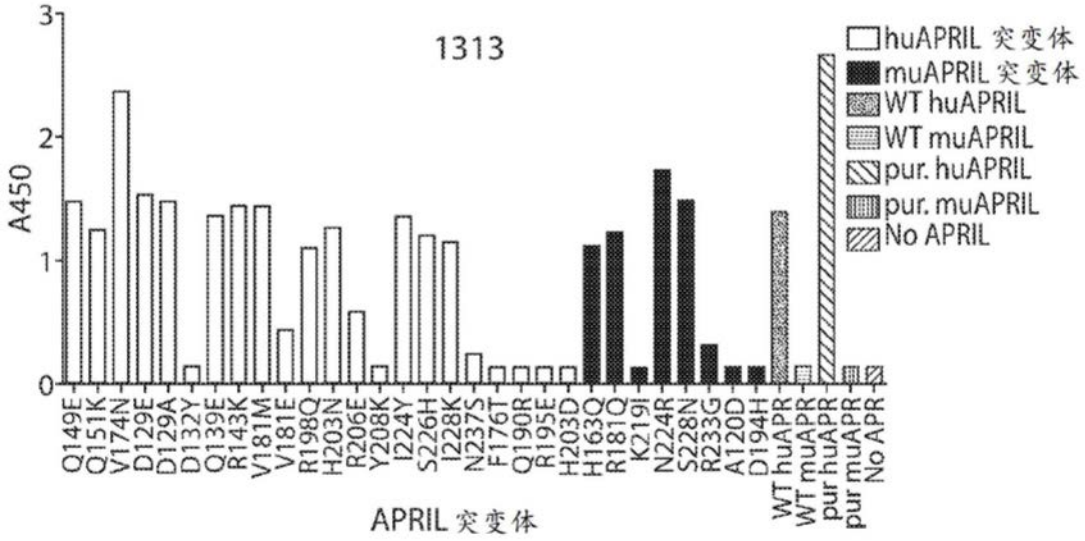
1313
A450
APRIL 突变体
huAPRIL 突变体
muAPRIL 突变体
WT huAPRIL
WT muAPRIL
pur. huAPRIL
pur. muAPRIL
No APRIL
Q149E
Q151K
V174N
D129E
D129A
D132Y
Q139E
R143K
V181M
V181E
R198Q
H203N
R206E
Y208K
I224Y
S226H
I228K
N237S
F176T
Q190R
R195E
H203D
H163Q
R181Q
K219I
N224R
S228N
R233G
A120D
D194H
WT huAPR
WT muAPR
pur huAPR
pur muAPR
No APR

图24B

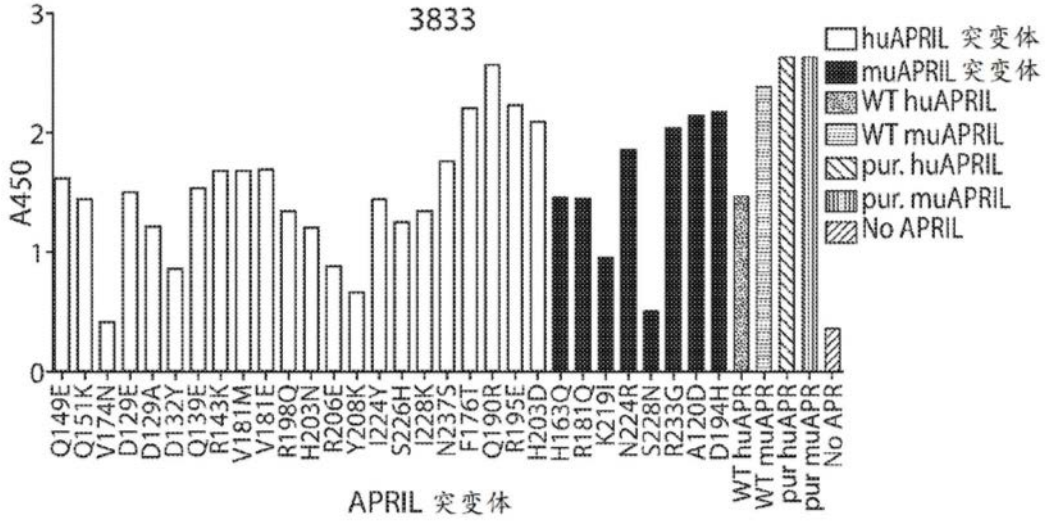
3833
A450
APRIL 突变体
huAPRIL 突变体
muAPRIL 突变体
WT huAPRIL
WT muAPRIL
pur. huAPRIL
pur. muAPRIL
No APRIL
Q149E
Q151K
V174N
D129E
D129A
D132Y
Q139E
R143K
V181M
V181E
R198Q
H203N
R206E
Y208K
I224Y
S226H
I228K
N237S
F176T
Q190R
R195E
H203D
H163Q
R181Q
K219I
N224R
S228N
R233G
A120D
D194H
WT huAPR
WT muAPR
pur huAPR
pur muAPR
No APR

图25A

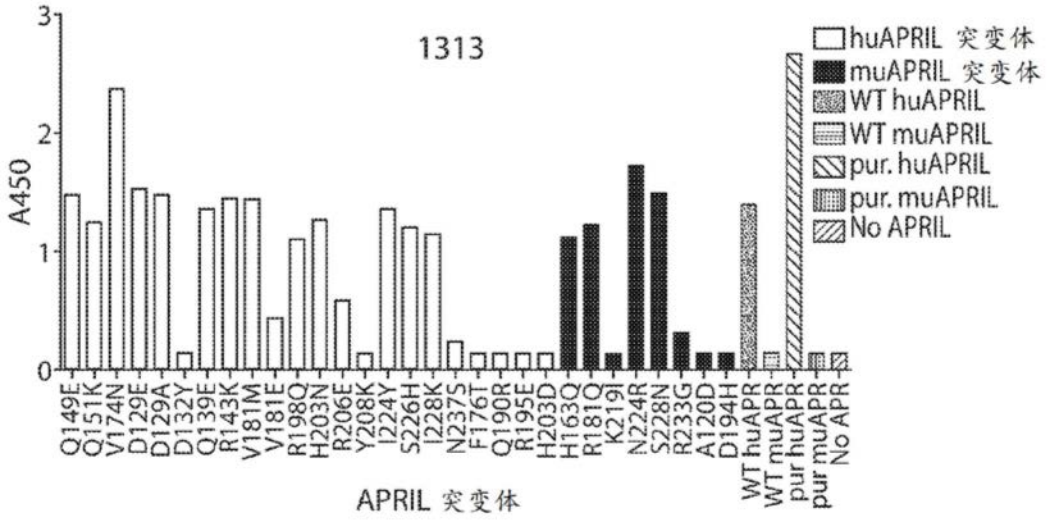
1313
A450
APRIL 突变体
huAPRIL 突变体
muAPRIL 突变体
WT huAPRIL
WT muAPRIL
pur. huAPRIL
pur. muAPRIL
No APRIL
Q149E
Q151K
V174N
D129E
D129A
D132Y
Q139E
R143K
V181M
V181E
R198Q
H203N
R206E
Y208K
I224Y
S226H
I228K
N237S
F176T
Q190R
R195E
H203D
H163Q
R181Q
K219I
N224R
S228N
R233G
A120D
D194H
WT huAPR
WT muAPR
pur huAPR
pur muAPR
No APR

图25B

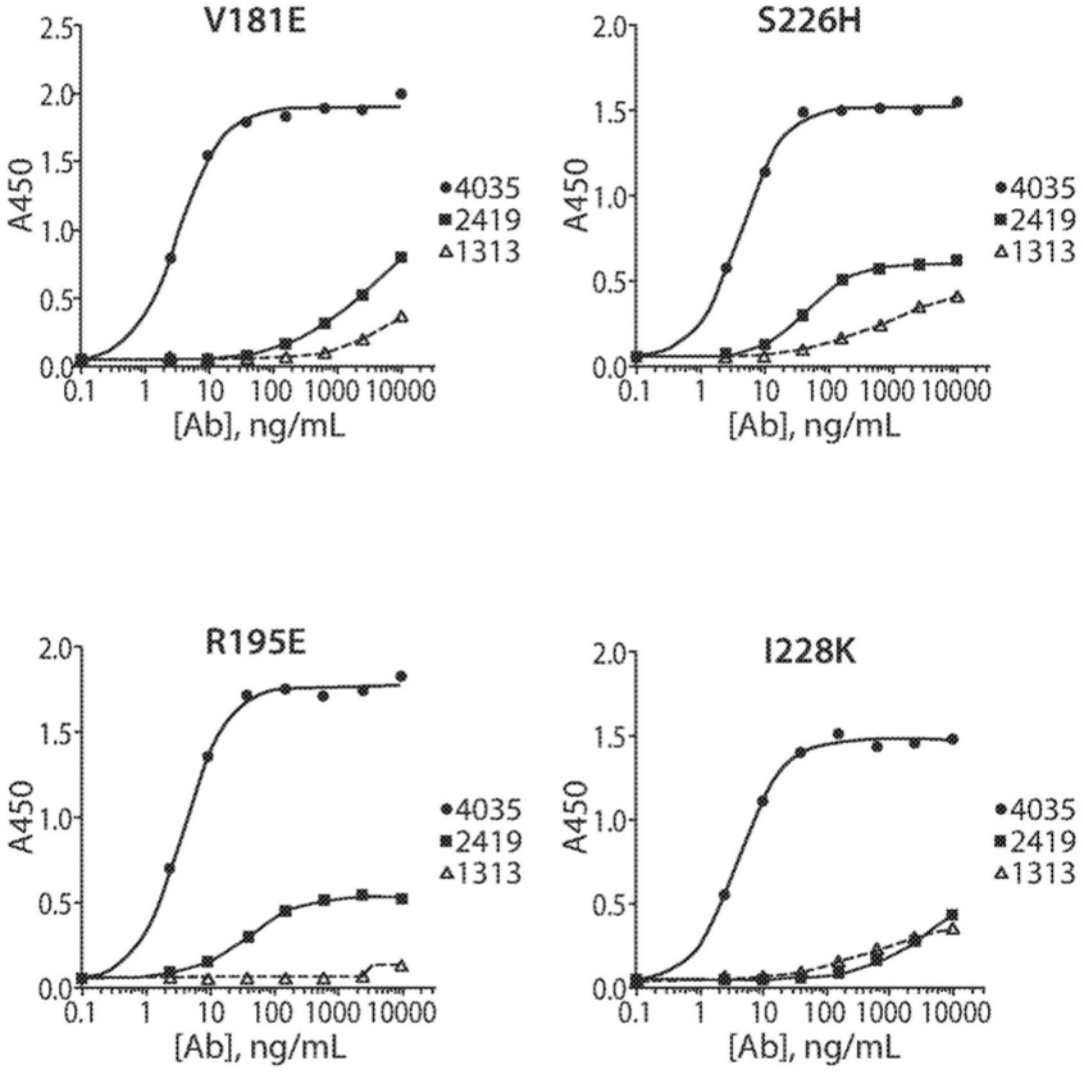
V181E
S226H
R195E
I228K
A450
[Ab], ng/mL
4035
2419
1313

图26

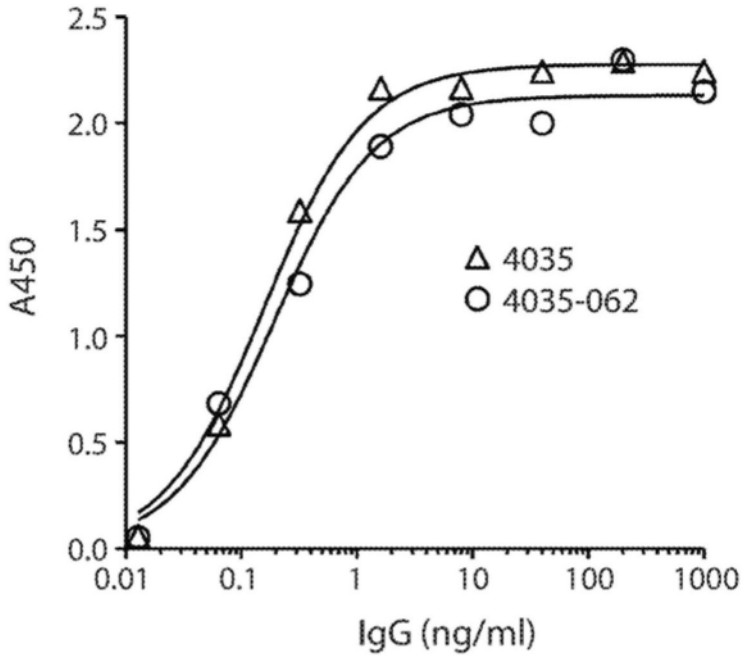
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
A450
0.01
0.1
1
10
100
1000
IgG (ng/ml)
4035
4035-062

图27A

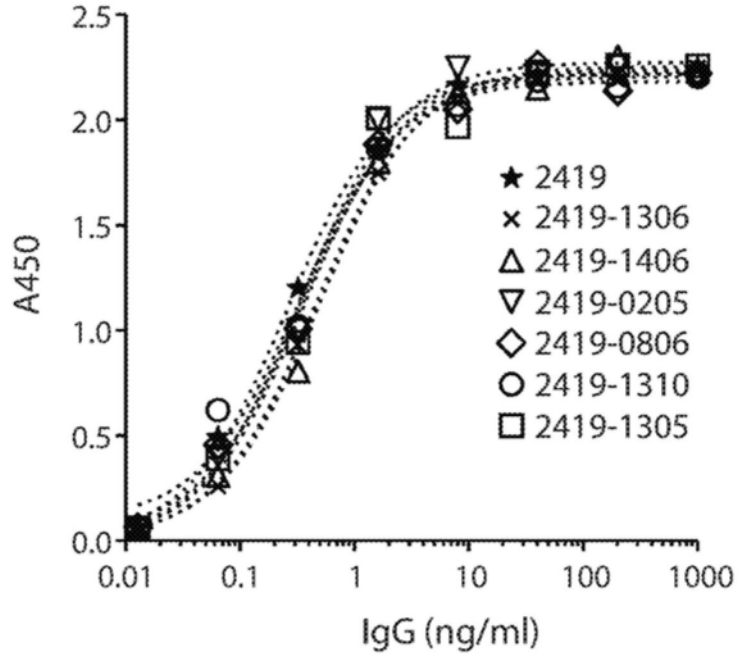
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
A450
0.01
0.1
1
10
100
1000
IgG (ng/ml)
2419
2419-1306
2419-1406
2419-0205
2419-0806
2419-1310
2419-1305

图27B

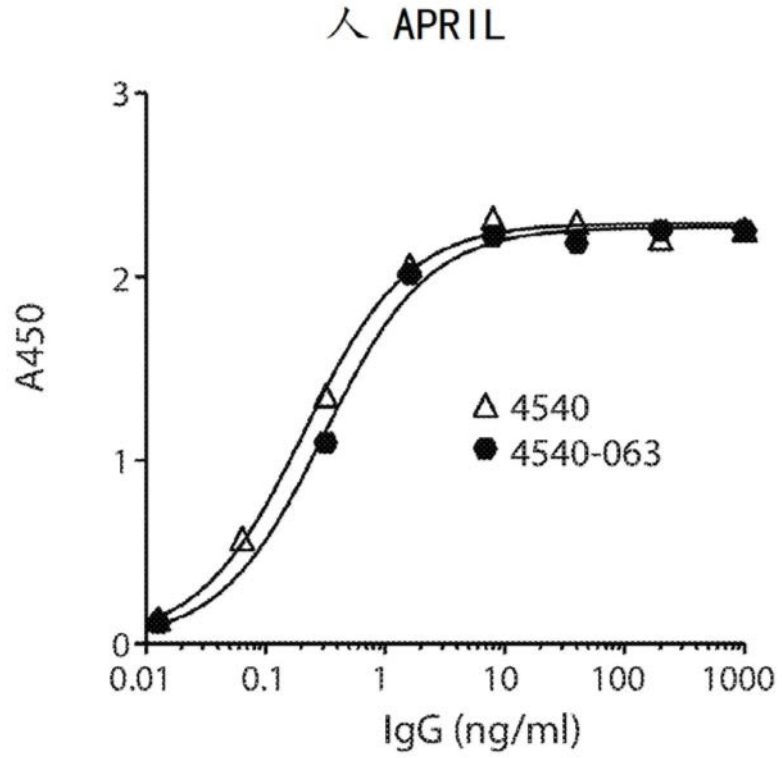
人 APRIL
A450
IgG (ng/ml)
△ 4540
● 4540-063
0
1
2
3
0.01
0.1
1
10
100
1000

图28A

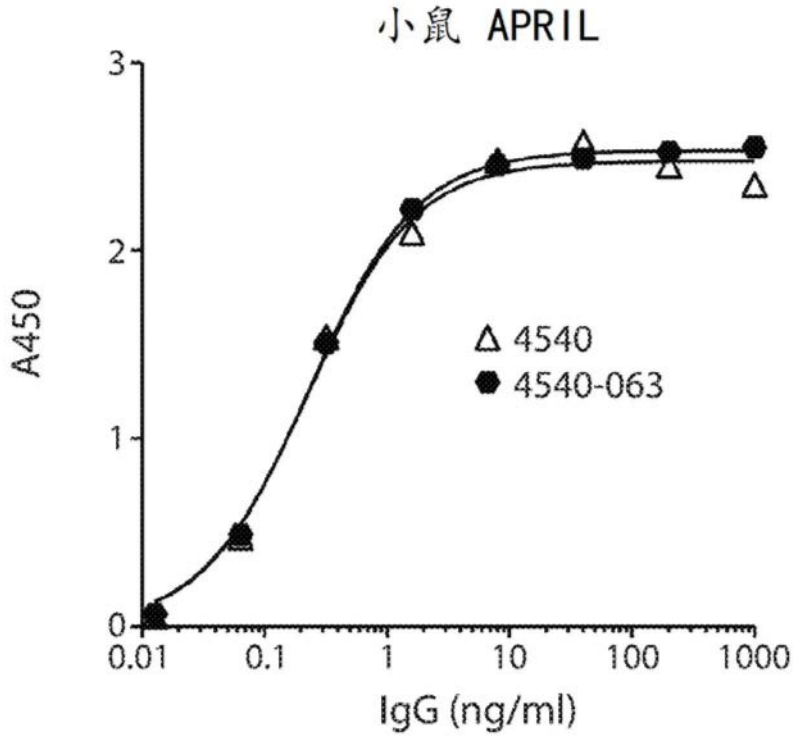
小鼠 APRIL
A450
IgG (ng/ml)
△ 4540
● 4540-063
0
1
2
3
0.01
0.1
1
10
100
1000

图28B

抗体 ID	EC_{50} (pM)
4035	1.06
4035-062	1.28
2419	1.76
2419-1306	3.00
2419-1406	3.34
2419-0205	2.26
2419-0806	2.31
2419-1310	2.19
2419-1305	2.41

图29A

抗体 ID	APRIL 结合 EC_{50} (pM)	
	人 APRIL	小鼠 APRIL
4504	1.39	1.51
4504-063	2.06	1.56

图29B

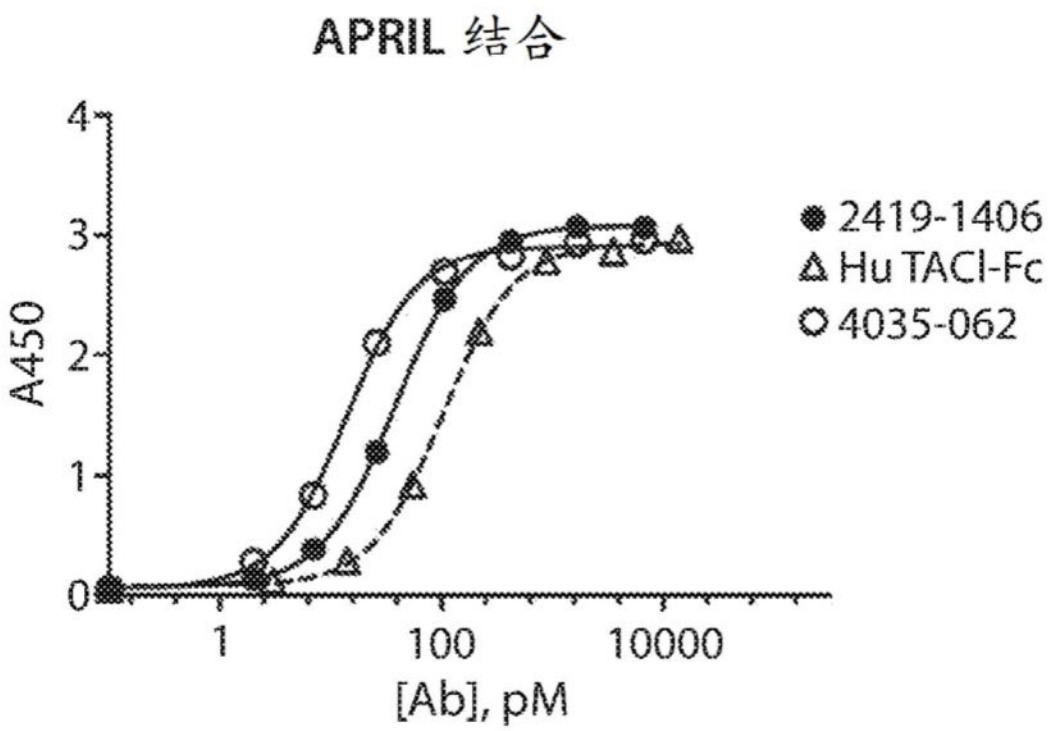

图29C

抗体 ID	EC_{50} (pM)
2419-1406	38.4
4035-062	13.5
Hu TACI-Fc	102.6

图29D

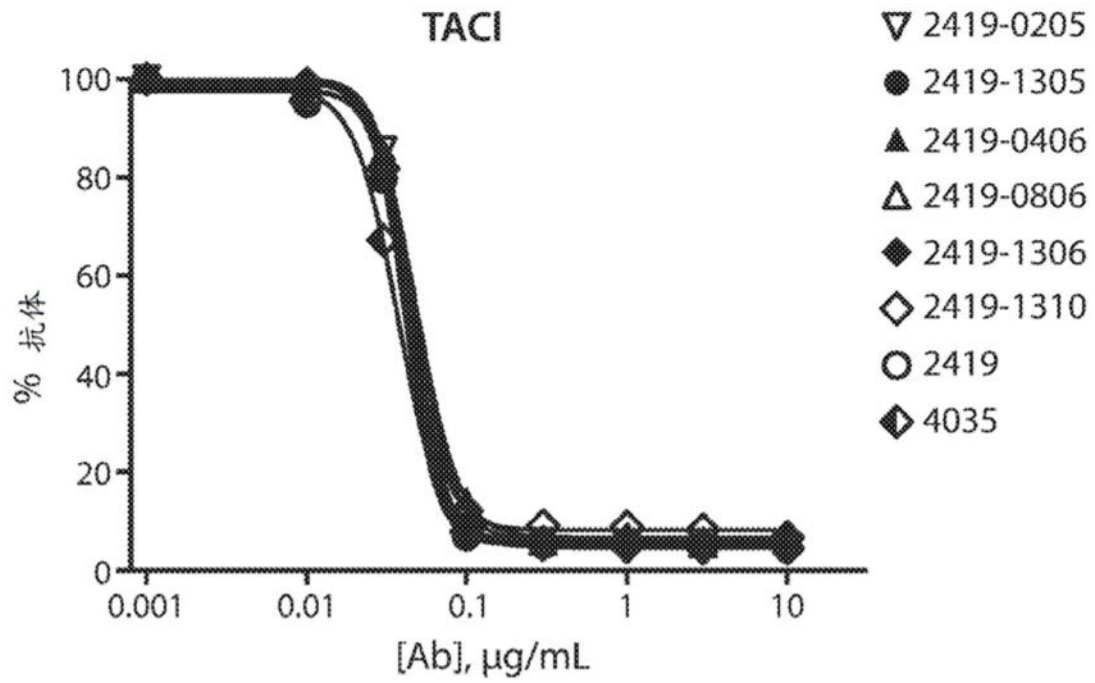
TACI
2419-0205
2419-1305
2419-0406
2419-0806
2419-1306
2419-1310
2419
4035
100
80
60
40
20
0
% 抗体
0.001
0.01
0.1
1
10
[Ab], µg/mL

图30A

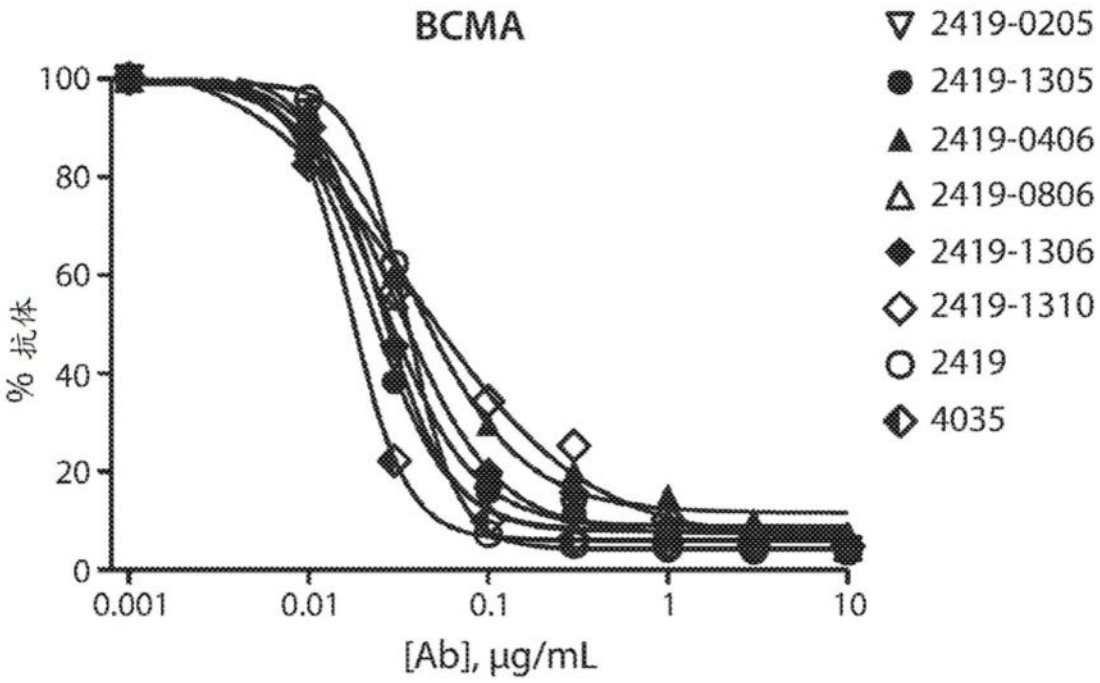
BCMA
2419-0205
2419-1305
2419-0406
2419-0806
2419-1306
2419-1310
2419
4035
100
80
60
40
20
0
% 抗体
0.001
0.01
0.1
1
10
[Ab], µg/mL

图30B

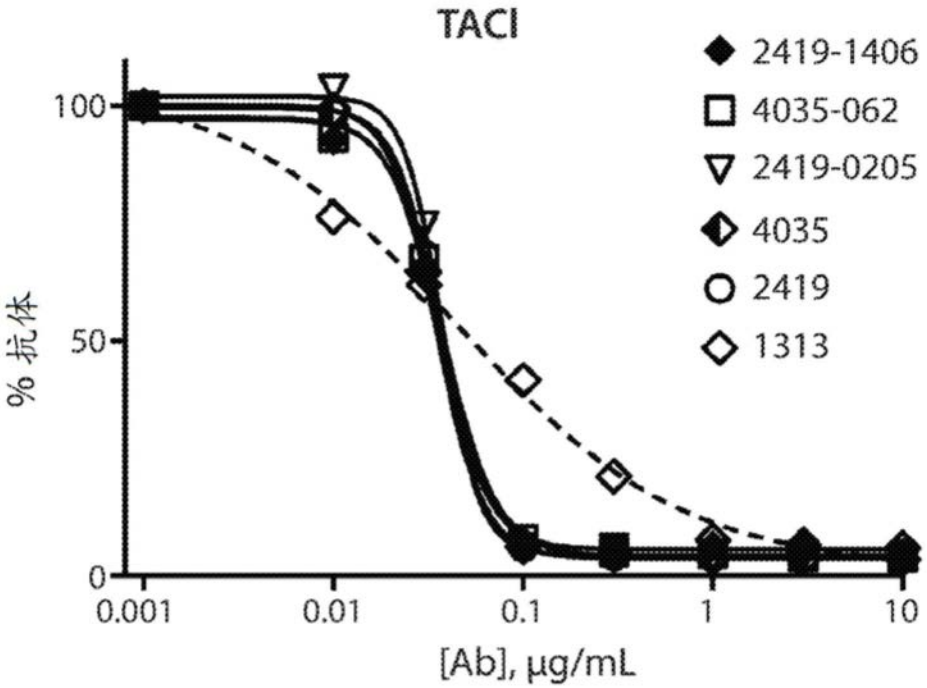
TACI
2419-1406
4035-062
2419-0205
4035
2419
1313
100
50
0
% 抗体
0.001
0.01
0.1
1
10
[Ab], µg/mL

图31A

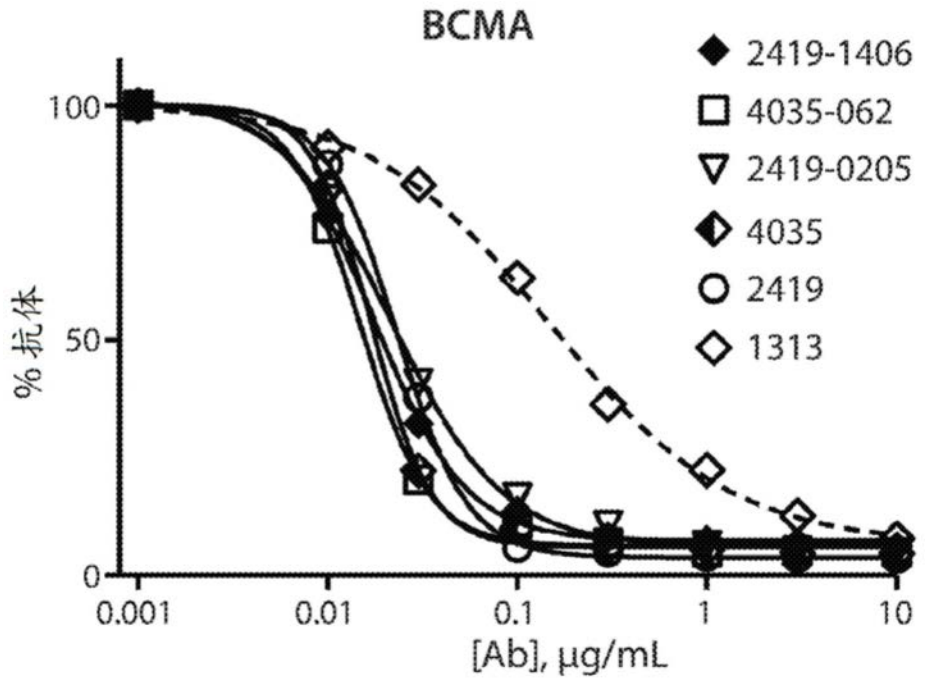
BCMA
2419-1406
4035-062
2419-0205
4035
2419
1313
100
50
0
% 抗体
0.001
0.01
0.1
1
10
[Ab], µg/mL

图31B

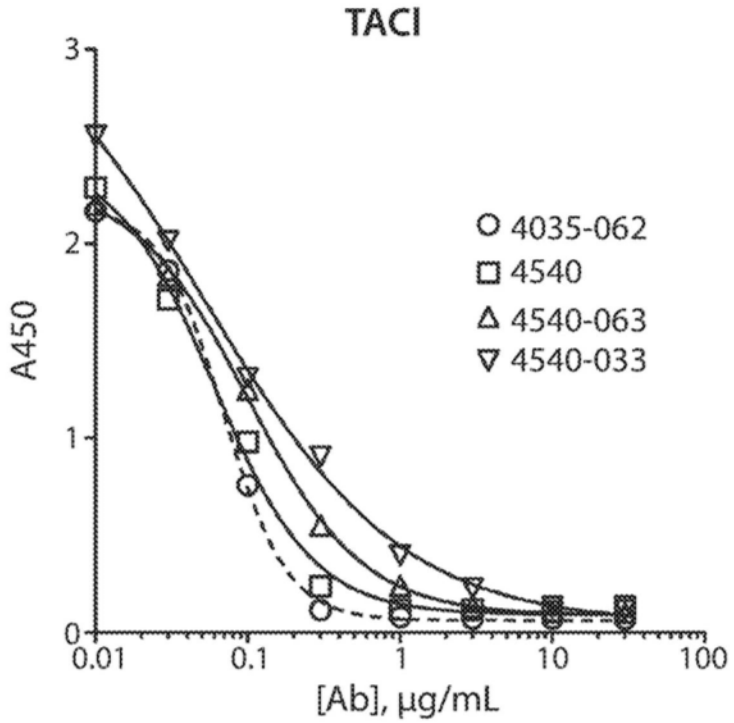
TACI
A450
[Ab], µg/mL
4035-062
4540
4540-063
4540-033
0
1
2
3
0.01
0.1
1
10
100

图32A

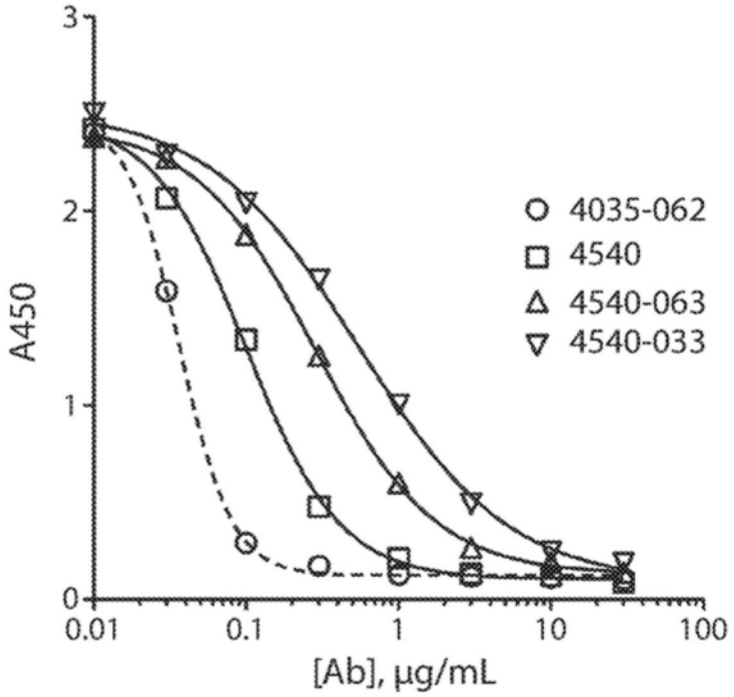
A450
[Ab], µg/mL
4035-062
4540
4540-063
4540-033
0
1
2
3
0.01
0.1
1
10
100

图32B

抗体 ID	TACI		BCMA	
	IC_{50} (nM)	相对活性	IC_{50} (nM)	相对活性
2419-0205	0.31	1.12	0.17	0.71
2419-0406	0.33	1.20	0.25	1.05
2419-0806	0.32	1.17	0.21	0.89
2419-1305	0.29	1.06	0.15	0.62
2419-1306	0.28	1.03	0.17	0.72
2419-1310	0.30	1.09	0.27	1.14
2419-1406	0.24	0.88	0.11	0.47
2419	0.28	1.00	0.24	1.00
4035	0.24	0.85	0.12	0.49
4035-062	0.26	0.93	0.10	0.41
4540	0.40	1.45	0.67	2.85
4540-033	0.35	1.26	3.68	15.57
4540-063	0.67	2.43	1.92	8.11
1313	0.33	1.20	0.97	4.10

图33

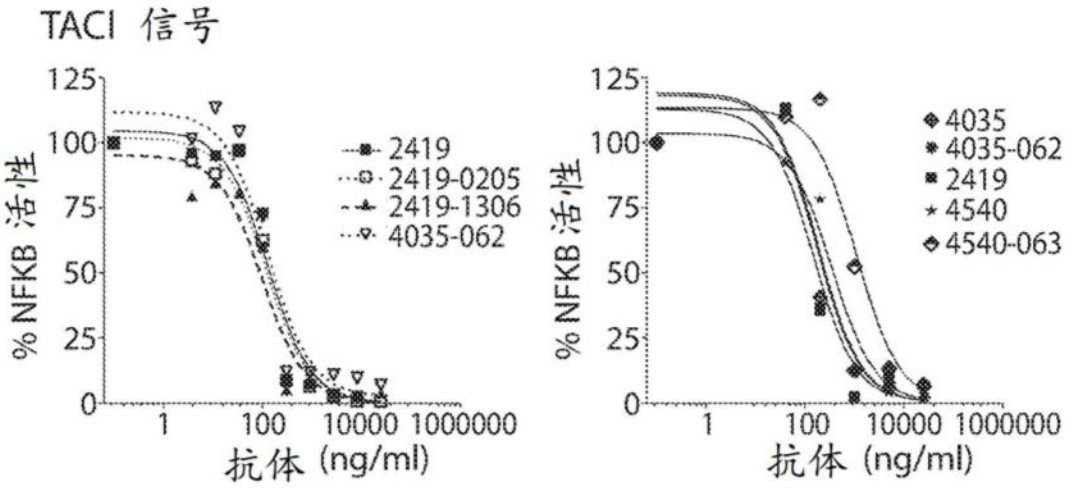
TACI 信号
% NFKB 活性
125
100
75
50
25
0
1
100
10000
1000000
抗体 (ng/ml)
2419
2419-0205
2419-1306
4035-062
4035
4035-062
2419
4540
4540-063

图34A

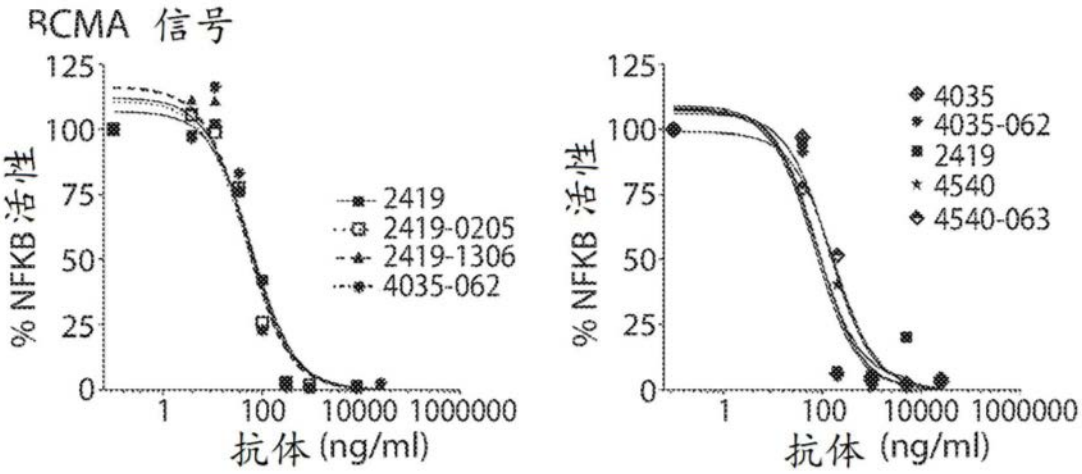
BCMA 信号
% NFKB 活性
125
100
75
50
25
0
1
100
10000
1000000
抗体 (ng/ml)
2419
2419-0205
2419-1306
4035-062
4035
4035-062
2419
4540
4540-063

图34B

抗体 ID	~IC_{50} (nM) TACI	BCMA
2419	0.87	0.42
2419-0205	0.81	0.32
2419-1306	0.66	0.30
4035	1.07	0.43
4035-062	1.02	0.38
4540	2.25	0.81
4540-063	7.19	1.04
负 Ab 对照	--	--

图35

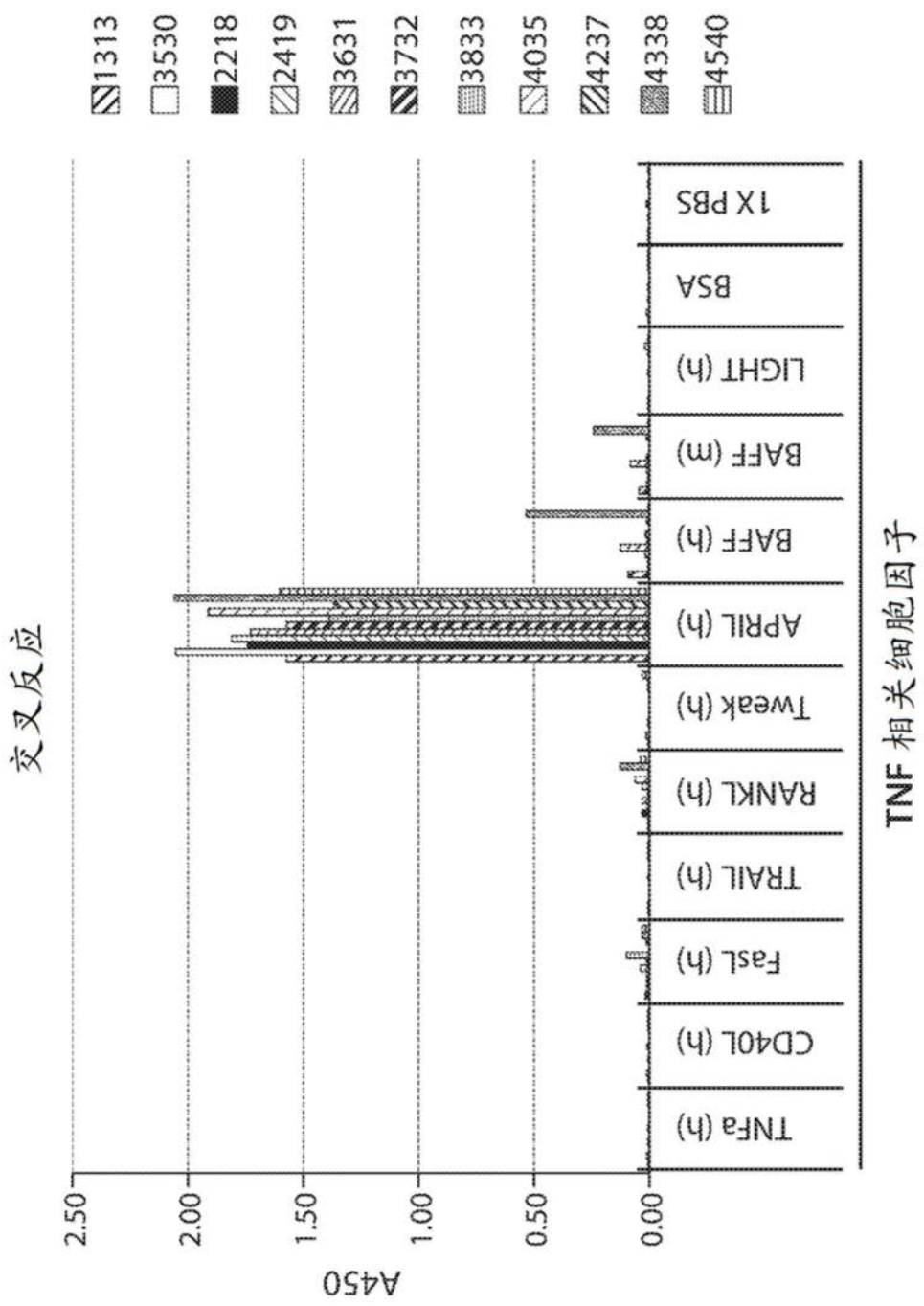
1313
3530
2218
2419
3631
3732
3833
4035
4237
4338
4540
交叉反应
A450
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
TNFa (h)
CD40L (h)
FasL (h)
TRAIL (h)
RANKL (h)
Tweak (h)
APRIL (h)
BAFF (h)
BAFF (m)
LIGHT (h)
BSA
1X PBS
TNF 相关细胞因子

图36

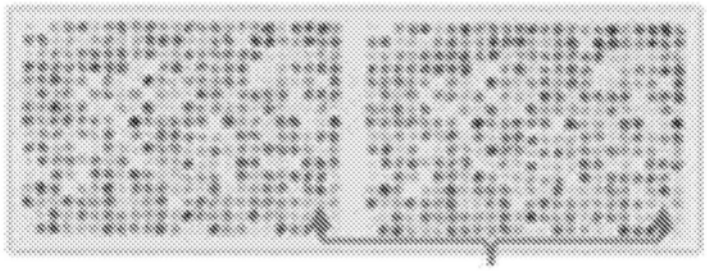

图37A

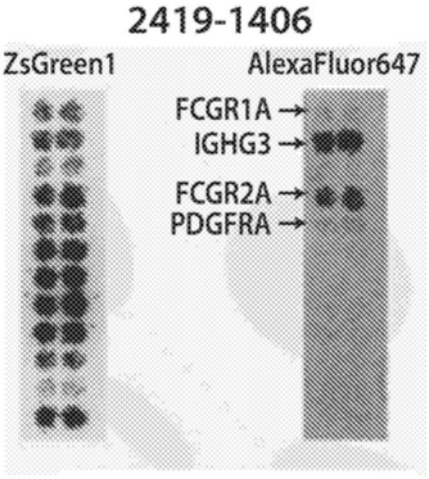

图37B

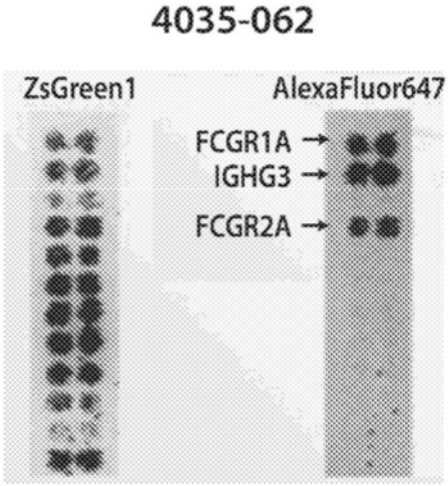

图37C

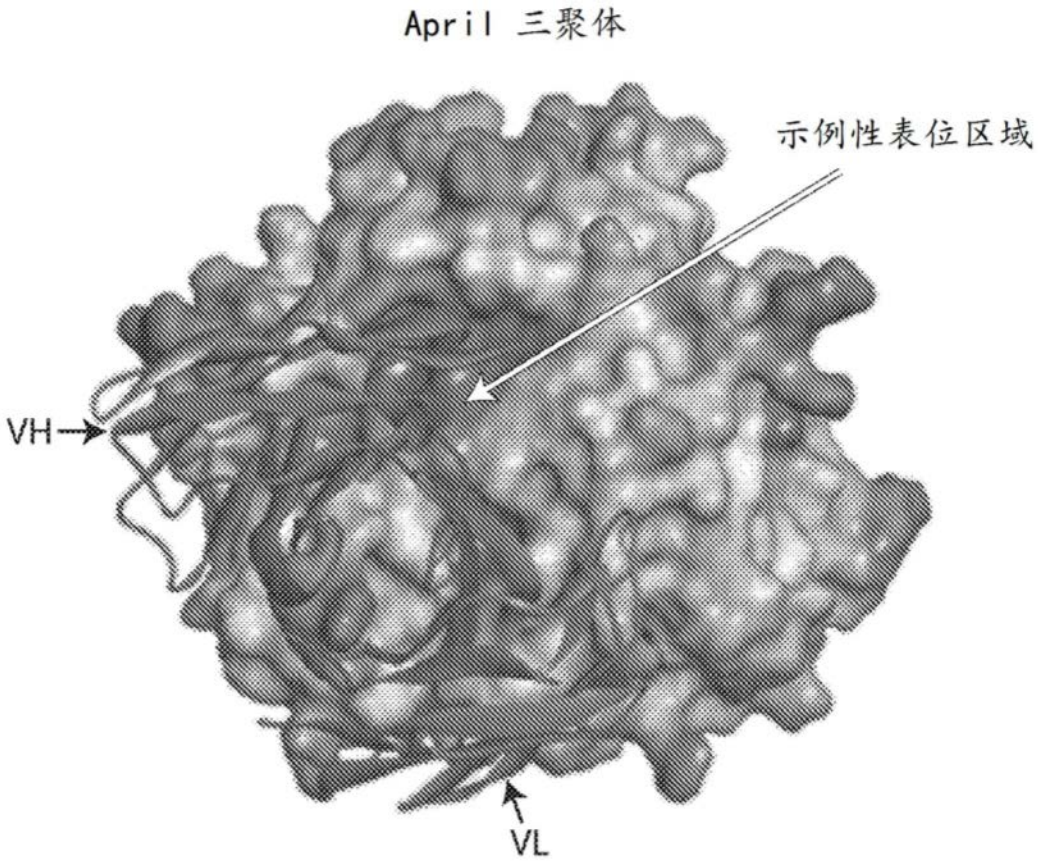
April 三聚体
示例性表位区域
VH
VL

图38A

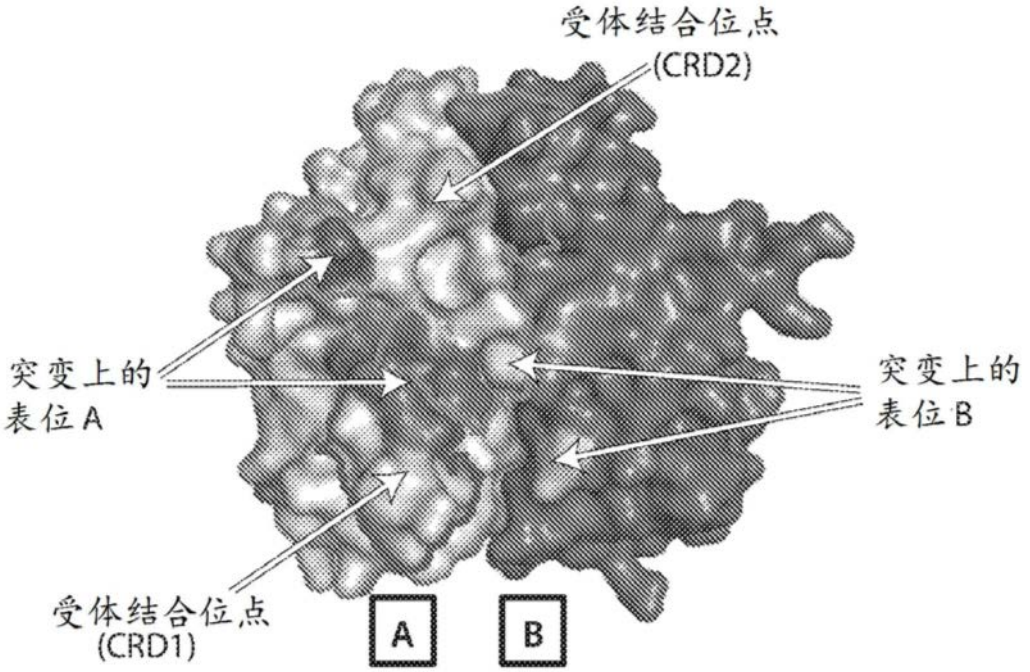
受体结合位点
(CRD2)
突变上的
表位A
突变上的
表位B
受体结合位点
(CRD1)
A
B

图38B

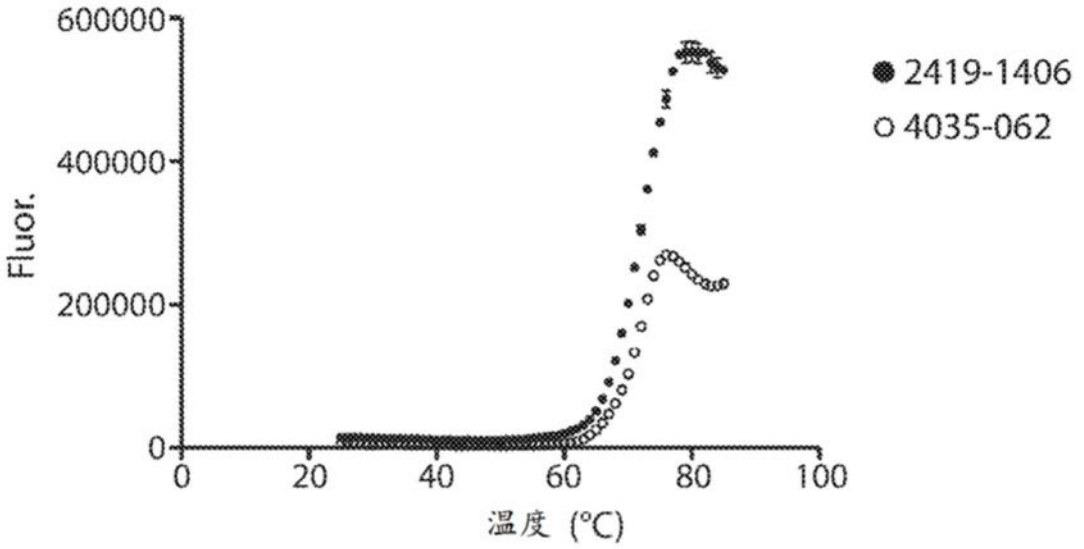

图39A

抗体 ID	Tm (°C)
4035-062	71.2
2419-1406	73.7

图39B

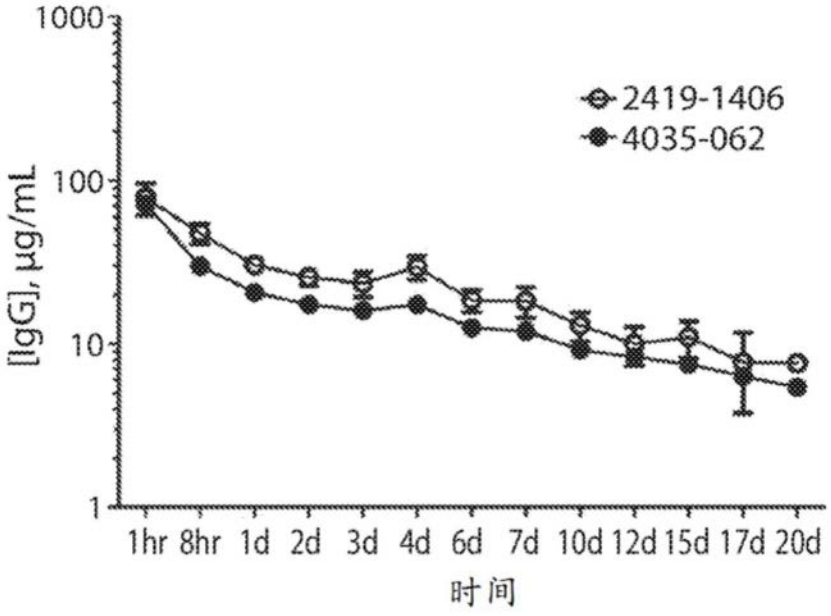

图40A

抗体 ID	Cmax (μg/mL)	半衰期 (hrs.)	AUC (hr*μg/ml)
2419-1406	101	183	10600
4035-062	72	282	7788

图40B

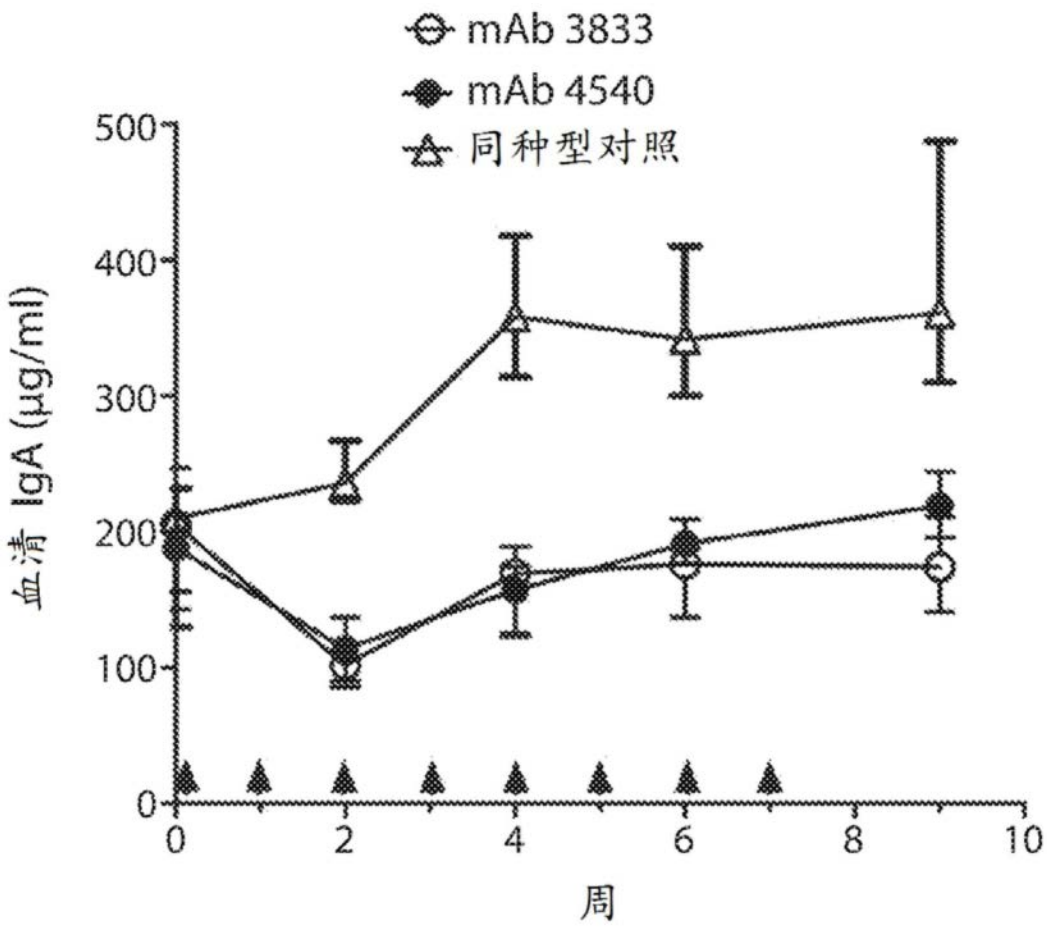

图41